

Otrzymano:
23.03.2019

Zaakceptowano:
26.06.2019

Opublikowano:
30.09.2019

Diagnostyka obrazowa nowotworów neuroendokrynych przewodu pokarmowego ze szczególnym uwzględnieniem ultrasonografii

Diagnostic imaging of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms with a focus on ultrasound

Joanna Walczyk^{1,2}, Anna Sowa-Staszczak^{1,2}

¹ Oddział Kliniczny Kliniki Endokrynologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków, Polska
² Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Lekarski, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Joanna Walczyk, Oddział Kliniczny Kliniki Endokrynologii, Szpital Uniwersytecki, ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków; e-mail: joasia.walczyk@gmail.com

DOI: 10.15557/JoU.2019.0034

Słowa kluczowe

diagnostyka obrazowa, ultrasonografia, guzy neuroendokryne, elastografia

Keywords

diagnostic imaging, ultrasound, neuroendocrine tumours, elastography

Abstract

The diagnosis of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms represents a significant diagnostic challenge since these tumours have a various, often non-specific clinical presentation. Currently, more than half of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms are detected incidentally, usually during surgery, diagnostic imaging studies or endoscopic procedures performed for other indications. Sometimes the first symptom of the disease is the presence of metastatic lesions in the liver. A neuroendocrine tumour is diagnosed based on the clinical presentation, assessment of specific and non-specific biochemical markers, imaging studies and histopathological examination. Focal lesions, both primary and metastatic may be small and often have an atypical location. Diagnostic imaging of neuroendocrine tumours is of fundamental importance for determining the location of the primary lesion, staging of the disease, selection of treatment and monitoring of its effects. In addition, diagnostic imaging make it possible not only to detect tumours, but also to perform therapeutic procedures based on the result. Transabdominal ultrasound is one of the first diagnostic imaging method for neuroendocrine neoplasms. New ultrasound techniques such as ultrasound elastography, contrast-enhanced ultrasound, endoscopic ultrasound, intraductal and intraoperative ultrasound improve the efficacy of ultrasound examination. Endoscopic ultrasound is a fundamental diagnostic tool for the detection of neuroendocrine tumours of the pancreas and the distal part of the colon. Due to the large variety of neuroendocrine tumours and differences in tumour biology, clinical stage and expression of somatostatin receptors, no single imaging method is sufficient; therefore, in order to determine the right diagnosis and select the best treatment, it is recommended that a combined morphological and functional assessment be used.

Wstęp

Diagnostyka obrazowa nowotworów neuroendokrynych (*neuroendocrine neoplasm*, NEN) przewodu pokarmowego pełni podstawową funkcję w ustaleniu lokalizacji ogniska pierwotnego, ocenie stopnia zaawansowania choroby, wyborze leczenia i monitorowaniu efektów terapii. Obecnie ponad połowa NEN przewodu pokarmowego wykrywana

jest przypadkowo, najczęściej podczas zabiegów operacyjnych, w badaniach obrazowych lub w endoskopii wykonanej z innych wskazań^(1,2). Czasami zmiany metastatyczne w wątrobie są pierwszym objawem choroby, gdy ognisko pierwotne jeszcze nie jest znane⁽¹⁾. Zmiany ogniskowe, zarówno pierwotne, jak i przerzutowe, mogą mieć małe rozmiary i często nietypową lokalizację, co utrudnia obrazowanie i rozpoznanie NEN.

Nowotwory neuroendokryjne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe

Nowotwory neuroendokryjne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (*gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms*, GEP-NEN) stanowią około 70% nowotworów neuroendokrynnych i około 1,5–2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego i trzustki^(1,2). Wywodzą się z komórek rozproszonego systemu neuroendokrynnego (*diffuse endocrine system*, DES) występującego w trzustce oraz w przewodzie pokarmowym^(1,3). Guzy neuroendokryjne trzustki stanowią 7% wszystkich GEP-NEN i około 10% wszystkich nowotworów trzustki⁽⁴⁾. W ostatnich latach zauważono wzrost częstości występowania NEN żołądka i odbytnicy w porównaniu z NEN jelita cienkiego^(1,5–10). W ciągu ostatnich dekad wykrywalność NEN znacząco wzrosła^(1,3). Obecnie szacuje się, że zapadalność na NEN wynosi 3–5,2/100 tys. osób na rok. Ogólny wskaźnik występowania tych nowotworów wynosi średnio 35/100 tys., czyli 5,86/100 tys. osób na rok^(1,3). Częstość występowania NEN u mężczyzn jest wyższa w porównaniu z kobietami (52%; 5,35/100 tys./rok vs 48%; 4,76/100 tys./rok)^(1,3). Większe ryzyko zachorowania zauważono wśród Afroamerykanów, Latynosów i Azjatów, a średni wiek w momencie rozpoznania wynosi 63 lata^(5,6). Większość NEN ma charakter sporadyczny i rozwija się około 15 lat później w porównaniu z rzadziej występującymi (25%) NEN związanymi z zespołami genetycznymi^(4,7). Nowotwory neuroendokryjne trzustki (głównie nieczynne hormonalnie) oraz gastrinoma występują u 25–75% pacjentów z zespołem MEN1⁽⁷⁾. U pacjentów z mutacją w genie *VHL* guzy neuroendokryjne mają zazwyczaj łagodny charakter, natomiast inne nowotwory występujące w tym zespole (np. rak jasnokomórkowy nerki) są złośliwe^(7,8). Nowotwory neuroendokryjne trzustki w zespole NF1 i kompleksu stwardnienia guzowatego występują rzadko (1%); rozpoznanie jest ustalane w późnym okresie choroby⁽⁹⁾.

W większości przypadków GEP-NEN nie zidentyfikowano żadnego czynnika ryzyka rozwoju guza. Zaobserwowano, że hipergastrynemia, cukrzyca i wrzodziejące zapalenie jelita grubego mogą być związane z rozwojem NEN, jednak nie potwierdzono związku przyczynowo-skutkowego⁽⁴⁾.

Wyjątkową cechą NEN jest produkcja hormonów lub amin biogennych mogących wywoływać liczne objawy kliniczne. W przypadku rozsiewu choroby mogą pojawić się objawy zespołu rakowiaka, takie jak: biegunka, tachykardia, napadowe uczucie gorąca i zaczerwienienie skóry⁽³⁾. Większa część NEN jest nieczynna hormonalnie i ich objawy są niecharakterystyczne, związane głównie z miejscowym rozwojem guza (ból brzucha, ucisk, niedrożność jelit) lub rozsiewem do wątroby⁽⁴⁾.

Obecnie ponad połowa GEP-NEN wykrywana jest przypadkowo, najczęściej podczas zabiegów operacyjnych jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego oraz w badaniach obrazowych lub endoskopowych wykonywanych z innych wskazań^(1,4). Zdarza się, że pierwszym objawem choroby są zmiany przerzutowe w wątrobie^(1,4). Odsetek NEN jelita cienkiego, w których nie znaleziono ogniska pierwotnego,

wynosi około 70%. Wskaźnik 5-letniego przeżycia u tych chorych szacuje się na około 50%⁽¹⁰⁾.

Rozpoznanie guza neuroendokrynnego ustala się na podstawie obrazu klinicznego, oceny markerów swoistych i nieswoistych NEN, badań obrazowych i histopatologicznych⁽⁴⁾. Wśród badań laboratoryjnych pomocne może być oznaczenie chromograniny A (CgA), która jest markerem charakterystycznym, ale niespecyficznym. Śledzenie zmian stężenia tego markera może być bardzo przydatne do wykluczenia wznowy lub rozsiewu procesu nowotworowego, zwłaszcza dla NEN wywodzących się z jelita cienkiego⁽¹⁾. Do innych markerów ocenianych w zależności od prezentowanych przez pacjenta objawów i podejrzenia typu NEN należą: chromogranina B, polipeptyd trzustkowy, gastryna, kwas 5-hydroksyindolooctowy (*5-hydroxyindoleacetic acid*, 5-HIAA), glukoza, insulina, peptyd C, glukagon, wazoaktywny peptyd jelitowy (*vasoactive intestinal peptide*, VIP). W przypadku podejrzenia zespołu MEN1 wskazana jest ocena funkcji przysadki, gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz wykonanie badań genetycznych. Nowością w diagnostyce jest NETest z oceną profilu ekspresji wybranych transkryptów genowych, charakterystycznych dla NEN. Obiecująca jest ocena krążących mikroRNA, które są stabilne w płynach ustrojowych i charakterystyczne dla danego nowotworu^(1,11).

W historii nowotworów neuroendokrynnych proponowano wiele klasyfikacji. Najnowsza, przyjęta przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w 2017 roku, wprowadza podział w zależności od stopnia histologicznej dojrzałości nowotworu (cecha G) oraz wartości wskaźnika proliferacji (Ki-67) na cztery grupy: NEN G1, G2 i G3 oraz NEC (*neuroendocrine carcinoma*)⁽¹⁾.

Podstawowym sposobem leczenia GEP-NEN jest zabieg chirurgiczny, którego zakres zależy od lokalizacji guza, stopnia zaawansowania nowotworu i stanu pacjenta. W wybranych przypadkach alternatywnym sposobem leczenia endoskopowe⁽¹⁾. W farmakoterapii chorych z NEN złotym standardem jest leczenie analogami somatostatyny, w przypadku guzów czynnych i nieczynnych hormonalnie, zarówno w okresie stabilizacji, jak i progresji choroby⁽¹⁾. Do innych metod leczenia NEN należy chemioterapia, dobierana w zależności od stopnia zaawansowania NEN. W NEN G3 może to być mniej agresywny schemat z użyciem kapecytabiny i temozolomidu (CAPTEM), natomiast w NEC w schemacie leczenia stosuje się cisplatynę i etopozyd⁽¹⁾. Terapie ukierunkowane molekularnie (ewerolimus oraz sunitynib) proponowane są zwłaszcza w NEN trzustki⁽¹⁾. U chorych z rozsiałym lub nieoperacyjnym NEN z wysoką ekspresją receptorów somatostatyny w badaniu scyntygrafii z receptorami somatostatyny (*somatostatin receptor scintigraphy*, SRS) poleca się leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny (DOTA-Tyr3-oktreotyd i DOTA-Tyr3-oktreotate znakowane radioizotopami ¹⁷⁷Lu, ⁹⁰Y) – PRRT (*peptide receptor radionuclide therapy*)⁽¹⁾.

Diagnostyka obrazowa NEN

Diagnostyka obrazowa guzów neuroendokrynnych odgrywa podstawową rolę w ustaleniu rozpoznania, ocenie

stopnia zaawansowania, wyborze metody leczenia, kwalifikacji do terapii radioizotopowej oraz monitorowaniu odpowiedzi na zastosowane leczenie^(1,2). Metody obrazowe pozwalają nie tylko na wykrywanie guzów, lecz także na wykonywanie procedur leczniczych na podstawie wyniku badania. Diagnostyka obrazowa NEN jest trudna, ponieważ guzy manifestują się różnorodnym, często niespecyficznym obrazem klinicznym lub rozpoznawane są przypadkowo u pacjentów bezobjawowych. Zmiany ogniskowe, zarówno pierwotne, jak i przerzutowe, mogą mieć małe rozmiary, często są nietypowo zlokalizowane. W rozpoznaniu konieczne jest stosowanie różnych metod diagnostycznych, morfologicznych oraz czynnościowych. Obrazowanie morfologiczne (ultrasonografia przezbrzuszną; ultrasonografia wzmocniona kontrastem – *contrast-enhanced ultrasound*, CEUS; elastografia; ultrasonografia endoskopowa – *endoscopic ultrasound*, EUS; tomografia komputerowa – *computed tomography*, CT; rezonans magnetyczny – *magnetic resonance*, MR; endoskopia, w tym również endoskopia kapsułkowa – *video capsule endoscopy*, VCE) jest najczęściej stosowane do wykrywania guza i oceny stopnia zaawansowania choroby. Z kolei techniki obrazowania czynnościowego (scyntygrafia ze znakowanymi ^{99m}Tc analogami somatostatyny – ^{99m}Tc-SPECT; pozytonowa tomografia emisyjna ze znakowanymi ⁶⁸Ga-peptydami – ⁶⁸Ga-PET/CT, a także z wykorzystaniem innych znaczników: ¹⁸F-FDG, ¹⁸F-DOPA i ¹¹C-HTP) są użyteczne do wykrywania guza, oceny prognostycznej, jak i planowania terapii⁽⁴⁾ (Tab. 1).

Ultrasonografia przezbrzuszną w NEN

Ultrasonografia przezbrzuszną jest zazwyczaj badaniem pierwszego rzutu w diagnostyce obrazowej GEP-NEN. Zastosowanie różnych technik ultrasonograficznych – obrazowania harmonicznego, dopplerowskiego, komputerowej obróbki i nakładania obrazów (*imaging compound*, CI) – sprawia, że USG jest powszechnie wykorzystywane w diagnostyce i monitorowaniu NEN. Pod kontrolą USG możliwe jest również wykonywanie biopsji guzów zlokalizowanych w wątrobie, trzustce i przestrzeni zaotrzewnowej.

Czułość tej metody uzależniona jest od lokalizacji patologicznych zmian, warunków anatomicznych, doświadczenia lekarza wykonującego badanie, jak również od aspektów technicznych aparatu ultrasonograficznego⁽¹⁾. Obraz NEN w USG, zarówno ogniska pierwotnego, jak i przerzutów w wątrobie, jest niecharakterystyczny; zależy od typu NEN, wartości indeksu proliferacyjnego, rozmiaru guza, jego lokalizacji i obecności zmian wstecznych⁽¹⁾.

Nowotwór neuroendokryny trzustki często jest dobrze odgraniczony, hipoechogeniczny (rzadziej hiper- lub normoechogeniczny), czasem z hiperechogeniczną otoczką, ogniskami martwicy i zwapieniami^(1,4).

Ultrasonograficzne badanie przezbrzuszne ma ograniczone zastosowanie w wykrywaniu ogniska pierwotnego w jelicie cienkim. Bardzo rzadko przy użyciu sond o wysokiej częstotliwości możliwe jest wykrycie zmiany w ścianie jelita⁽¹²⁾. W piśmiennictwie opisano przypadek rozpoznania guza

jelita cienkiego za pomocą USG jamy brzusznej pomimo negatywnych wyników innych metod obrazowych⁽¹⁰⁾. Wtórne zmiany w krezce (powiększone, hipoechogeniczne węzły chłonne, zwłóknienie krezki) mogą pośrednio wskazywać na obecność guza w ścianie jelita⁽¹²⁾.

Przerzuty do wątroby pierwotnego guza NEN zlokalizowanego w płucach, żołądka lub jelicie grubym zazwyczaj są hipo- lub izoechogeniczne w porównaniu z miąższem wątroby. W przypadku guzów wywodzących się z jelita cienkiego i trzustki echogeniczność zmian wtórnych jest różna i niecharakterystyczna (zmiana hipo-, izo-, hiperechogeniczna, czasami mieszana). W guzach typu insulinoma przerzuty do wątroby zazwyczaj mają obniżoną echogeniczność⁽¹³⁻¹⁵⁾. Obszary martwicy najczęściej wykrywa się w dużych guzach (>3 cm) z indeksem proliferacji Ki-67 >2% oraz u osób po leczeniu (po terapii interferonem, embolizacji, chemioterapii, ablacji falami radiowymi). Nie obserwowano zmian martwiczych u chorych leczonych zimnymi lub gorącymi analogami somatostatyny⁽¹³⁻¹⁵⁾.

W badaniu dopplerowskim ogniska pierwotne NEN, jak również przerzuty do wątroby i węzłów chłonnych są bogato unaczynione. W przypadku guzów z Ki-67 >2% układ naczyń może być nieregularny⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Czułość przezbrzusznego badania USG w diagnostyce ognisk przerzutowych w wątrobie wynosi 82–88%, a swoistość 92–95%. Natomiast czułość w rozpoznawaniu guzów trzustki jest mniejsza i wynosi 39%⁽¹⁾.

Nowe techniki ultrasonografii w diagnostyce NEN

W ostatnich latach rozwinęły się nowe techniki obrazowania ultrasonograficznego, poprawiające skuteczność rozpoznawania NEN⁽¹⁵⁾: elastografia USG, CEUS, EUS, ultrasonografia wewnątrzprzewodowa (IDUS, *intraductal ultrasonography*), ultrasonografia śródoperacyjna (IOUS, *intraoperative ultrasonography*).

Ultrasonografia endoskopowa (EUS)

Jest to inwazyjna metoda obrazowania, polegająca na wprowadzeniu do światła przewodu pokarmowego giętkiego endoskopu z sondą USG o wysokiej częstotliwości (7,5–12 MHz) i umieszczeniu jej w pobliżu trzustki, żołądka, dwunastnicy lub odbytnicy. Zminimalizowanie odległości pomiędzy głowicą a ocenianą zmianą umożliwia dokładną ocenę stosunków anatomicznych, głębokości naciekania przez guz ściany przewodu pokarmowego oraz obecności przerzutów do lokalnych węzłów chłonnych⁽¹⁾.

Ultrasonografia endoskopowa jest podstawowym narzędziem w diagnostyce guzów NEN trzustki i końcowego odcinka jelita grubego. W połączeniu z jednoczesną biopsją cienkoigłową stanowi najczulszą metodę w rozpoznawaniu NEN trzustki. Jest to badanie z wyboru w wykrywaniu małych zmian (nawet 1–2 mm), głównie hormonalnie

Tab. 1. Porównanie wybranych metod obrazowych w diagnostyce GEP-NEN^(1,12,18,19)

Rodzaj badania	Zalety	Wady
Ultrasonografia	<ul style="list-style-type: none"> • Brak narażenia na promieniowanie jonizujące • Możliwość powtarzania badania • USG przezbrzuszne – szeroka dostępność • EUS – podstawowa metoda do oceny guzów trzustki (EUS + CEUS, elastografia) • EUS-FNA – możliwość weryfikacji cytologicznej • EUS-RFA – opcja leczenia zmian ogniskowych trzustki • CEUS, elastografia – poprawa czułości w ocenie zmian ogniskowych, ocena niejasnych zmian w CT/MRI • IOUS – możliwość śródoperacyjnej oceny zmian • IDUS – dokładna ocena zmian wewnątrzprzewodowych 	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena zależna od umiejętności i doświadczenia badającego, klasy aparatu • Gorsza czułość metody klasycznej • EUS, IOUS, IDUS, CEUS – dostęp tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach, badania inwazyjne
Tomografia komputerowa	<ul style="list-style-type: none"> • Wysoka rozdzielczość przestrzenna (min. 2–4 mm) • Dokładna ocena anatomiczna narządów jamy brzusznej • Obrazowanie wielopłaszczyznowe, możliwość rekonstrukcji 3D • Ocena stopnia zaawansowania • Ocena zmian ogniskowych jelita cienkiego (enterokliza, enterografia, kolonoskopia CT) • Pomoc w planowaniu zabiegu operacyjnego • Dostępność, szybkość, powtarzalność 	<ul style="list-style-type: none"> • Narażenie na promieniowanie jonizujące • Narażenie na kontrast jodowy i związane z tym powikłania (niewydolność nerek, reakcje alergiczne, nadczynność tarczycy) • Ocena unaczynienia zależna od konkretnej fazy i dawki kontrastu • Utrudniona reocena zarówno małych, jak i zbyt dużych objętościowo zmian • Utrudniona ocena odpowiedzi na leczenie w przypadku obecności martwicy, krwotoku lub włóknienia zmiany przy braku zmniejszenia jej wielkości • Utrudniona ocena w przypadku zmian wolno rosnących
Rezonans magnetyczny	<ul style="list-style-type: none"> • Wysoka rozdzielczość przestrzenna (min. 2–4 mm) • Najlepsze różnicowanie tkanek miękkich • Obrazowanie wielopłaszczyznowe, możliwość rekonstrukcji 3D • Ocena stopnia zaawansowania • Najlepsza metoda do oceny zmian ogniskowych wątroby i trzustki • Ocena dróg żółciowych i przewodu trzustkowego – cholangiopankreatografia MR • Brak narażenia na promieniowanie jonizujące • kontrast gadolinowy – mniej reakcji uczuleniowych, nie uszkadza nerek • powtarzalność 	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie koszty • Ograniczona dostępność • Długi czas badania • Wymagana współpraca pacjenta • Przeciwwskazanie: metalowe części w organizmie • Utrudniona reocena zarówno małych, jak i zbyt dużych objętościowo zmian • Utrudniona ocena odpowiedzi na leczenie w przypadku obecności martwicy, krwotoku lub włóknienia zmiany przy braku zmniejszenia jej wielkości • Utrudniona ocena w przypadku zmian wolno rosnących
^{99m}Tc-SPECT	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie czynnościowe • Badanie całego ciała • Możliwość obrazowania z CT • Ocena lokalizacji ogniska pierwotnego, stopnia zaawansowania • Kwalifikacja do odpowiednich form leczenia, odpowiedzi na terapię, kwalifikacja do PRRT • Monitorowanie, reocena • Procedura 1-dniowa, SPECT 4 godz. po podaniu znacznika 	<ul style="list-style-type: none"> • Narażenie na promieniowanie jonizujące • Niska rozdzielczość, słaba ocena zmian <1 cm • Wysokie tło w badaniu przewodu pokarmowego utrudnia ocenę zmian NEN typu midgut • Niska czułość w wykrywaniu insulinomy • Możliwa interferencja z zimnymi analogami somatostatyny
⁶⁸Ga-DOTA- PET	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie czynnościowe • Badanie całego ciała • Obrazowanie wielopłaszczyznowe, wysoka rozdzielczość 4–6 mm, obrazowanie razem z CT • Możliwość obliczenia stopnia wychwytu – wskaźnik SUV • Dobra ocena anatomiczna • Ocena lokalizacji ogniska pierwotnego, stopnia zaawansowania, kwalifikacja do odpowiednich form leczenia, odpowiedzi na terapię, monitorowanie, reocena • Kwalifikacja do PRRT • procedura 1-dniowa, obrazy otrzymywane szybko, po 2 godz. 	<ul style="list-style-type: none"> • Wychwyty w prawidłowych tkankach (przysadka, śledziona, nerki, nadnercza) lub w ogniskach zapalnych może być mylony z obecnością guza • Możliwa interferencja z zimnymi analogami somatostatyny • Brak całkowitej walidacji

¹⁸FDG-PET	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie czynnościowe • Badanie całego ciała • Obrazowanie wielopłaszczyznowe, wysoka rozdzielczość 4–6 mm, obrazowanie razem z CT • Dobra ocena anatomiczna • Ocena stopnia zaawansowania, ocena odpowiedzi na terapię, czynnik prognostyczny, monitorowanie • Do oceny niskozróżnicowanych NEN • Wartość prognostyczna w wysoko- i średniozróżnicowanych NEN 	<ul style="list-style-type: none"> • Narażenie na promieniowanie • Słaby wychwyty w NEN G1 i G2 • Badanie dostępne w wyspecjalizowanych ośrodkach
¹³¹I-MIBG-SPECT	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie czynnościowe • Badanie całego ciała • Wysoka specyficzność dla guza chromochłonnego, paraganglioma, nerwiaków zarodkowych • kwalifikacja do leczenia ¹³¹I-MIBG 	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie tło • Słaba ocena anatomiczna • Interferencja wielu leków • Konieczność przygotowania organicznym jodem w celu zablokowania tarczycy przed badaniem • Badanie 24–72 godz. po podaniu znacznika

EUS – endoscopy ultrasound; EUS-FNA – EUS fine-needle aspiration; EUS-RFA – EUS-guided radiofrequency ablation; CEUS – contrast-enhanced ultrasonography; IDUS – intraductal ultrasonography; IOUS – intraoperative ultrasonography; SRS – somatostatin receptor scintigraphy; SSA – somatostatin analog; PRRT – peptide-receptor radionuclide therapy; ^{99m}Tc-SPECT – ^{99m}Tc-single-photon emission computed tomography; ⁶⁸Ga-DOTA-PET – ⁶⁸Ga-DOTA-positron emission tomography; ¹⁸FDG-PET – ¹⁸FDG-positron emission tomography; ¹³¹I-MIBG – ¹³¹I-MIBG – single-photon emission computed tomography

Tab. 2. Propozycja badań w diagnostyce GEP-NEN^(1,2,18,19)

Podejrzenie NEN żołądka, dwunastnicy
<ol style="list-style-type: none"> 1. Gastroskopia z badaniem histopatologicznym (ustalenie rozpoznania histopatologicznego) 2. EUS (ocena głębokości nacieku śródściennego i występowania przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych) – w zmianach 1–2 cm lub mnogich 3. TK jamy brzusznej – po maksymalnym wypełnieniu żołądka wodą (ocena żołądka) lub dwuetapowym pojeniu wodą (ocena dwunastnicy) i podaniu <i>i.v.</i> środka kontrastowego / MR z kontrastem – ocena stopnia zaawansowania choroby, wykrycie przerzutów odległych 4. SRS – ocena stopnia zaawansowania choroby, wykrycie przerzutów odległych
Podejrzenie NEN trzustki
<ol style="list-style-type: none"> 1. EUS – w każdym przypadku przy klinicznym rozpoznaniu guza wydzielającego oraz w przypadku wskazań do wykonania biopsji NEN trzustki czynne hormonalnie – SRS (detekcja zmian niewidocznych obrazowaniem anatomicznym, poszukiwanie ogniska pierwotnego i ustalenie rzeczywistego zaawansowania nowotworu; metoda I rzutu w diagnostyce wczesnej wznowy, w monitorowaniu choroby i podejmowaniu decyzji o wyborze odpowiedniej terapii), następnie EUS oraz TK/MR (ocena lokalizacji anatomicznej i resekcyjności zmiany pierwotnej, określenie stopnia zaawansowania choroby nowotworowej i monitorowanie odpowiedzi na terapię) 3. NEN trzustki nieczynne hormonalnie: TK/MR (jw.), następnie SRS (jw.) 4. NEC trzustki oraz NEN trzustki szybko rosnące – ¹⁸FDG PET/CT
Podejrzenie NEN jelita cienkiego, NEN w stadium rozsiewu o nieznanym punkcie wyjścia
<ol style="list-style-type: none"> 1. SRS – metoda preferowana w przypadku zmian mniejszych niż 1 cm, poszukiwanie zmiany pierwotnej 2. TK, MR – poszukiwanie zmiany pierwotnej, ocena zaawansowania choroby i odpowiedzi na leczenie 3. Enterografia/enterokliza CT lub MR – ustalenie lokalizacji 4. Kolonoskopia z oceną końcowego odcinka jelita krętego – poszukiwanie zmiany pierwotnej i wykluczenie współistniejącej choroby nowotworowej (rak jelita grubego) 5. Endoskopia kapsułkowa (video capsule endoscopy, VCE) oraz enteroskopia wspomaganą balonem lub enteroskopia spiralna – bezpośrednia ocena błony śluzowej; badanie trudno dostępne 6. EUS – nie ma zastosowania w diagnostyce zmian w jelicie cienkim
Podejrzenie NEN jelita grubego
<ol style="list-style-type: none"> 1. Kolonoskopia – badanie z wyboru w diagnostyce guzów jelita grubego 2. EUS – w NEN odbytnicy ≥5 mm; minisondy USG podczas kolonoskopii – w guzach okrężnicy rozpoznanych jako polipy/zmiany podśluzówkowe 3. TK/MR jamy brzusznej i miednicy, z wypełnieniem przewodu pokarmowego kontrastem negatywnym – ocena stopnia zaawansowania i przerzutów 4. Kolonografia TK – w przypadku zmian zamykających światło jelita wykonanie pełnej kolonoskopii jest niemożliwe 5. SRS – ocena stopnia zaawansowania procesu nowotworowego, kwalifikacja do leczenia SSA i PRRT 6. PET-CT po podaniu ¹⁸F-DOPA – w przypadku ujemnego wyniku badania SRS kwalifikacja chorych do leczenia antyproliferacyjnego SSA oraz PRRT 7. ¹⁸FDG-PET/CT – u chorych na NEC, u chorych na szybko rosnący NET z ujemnym wynikiem badania SRI oraz u chorych kwalifikowanych do leczenia radioizotopowego

EUS – endoscopy ultrasound; EUS-FNA – EUS fine-needle aspiration; EUS-RFA – EUS-guided radiofrequency ablation; CEUS – contrast-enhanced ultrasonography; IDUS – intraductal ultrasonography; IOUS – intraoperative ultrasonography; SRS – somatostatin receptor scintigraphy; SSA – somatostatin analog; PRRT – peptide-receptor radionuclide therapy; ^{99m}Tc-SPECT – ^{99m}Tc-single-photon emission computed tomography; ⁶⁸Ga-DOTA-PET – ⁶⁸Ga-DOTA-positron emission tomography; ¹⁸FDG-PET – ¹⁸FDG-positron emission tomography; ¹³¹I-MIBG – ¹³¹I-MIBG – single-photon emission computed tomography

czynnych, a także jako metoda przesiewowa u pacjentów obciążonych genetycznie (np. z zespołem MEN1)⁽⁴⁾. W jednym z wielośrodkowych retrospektywnych badań oceniających rozmiary NEN trzustki u pacjentów z zespołem MEN1 za pomocą EUS uwidoczniło powyżej 90% małych zmian, wielkości poniżej 7 mm⁽¹⁶⁾. W innych analizach czułość EUS zależna była od położenia zmiany ogniskowej i wynosiła 77–100% dla guzów umiejscowionych w obrębie głowy i trzonu trzustki oraz 75–80% dla guzów położonych w dystalnej części trzustki^(1,17). Ostatnie badania donoszą, że czułość EUS może być większa niż tomografii komputerowej (91,7% vs 63,3%), szczególnie w przypadku insulinoma (84,2% vs 31,6%)^(1,2,4). Czułość EUS w wykrywaniu zmian w dwunastnicy wynosi 45–60%^(1,2). W analizach porównujących konwencjonalne metody badania (przebrzuszną ultrasonografię, TK i MR) wykazano mniejszą czułość tych metod w porównaniu z EUS⁽¹⁶⁾.

Nowotwory neuroendokryne trzustki czynne hormonalnie prezentują się jako pojedyncze lite guzy, jednorodne, hipoechogeniczne (rzadziej normo- oraz hiperechogeniczne) i intensywnie wzmacniające się po podaniu kontrastu⁽¹⁶⁾. Torbielowata postać guza może występować u około 10–20% chorych⁽¹⁸⁾. Zwapnienia w czynnych i nieczynnych hormonalnie NEN trzustki można stwierdzić w około 25% przypadków, natomiast w gruczolakorakach są rzadko obserwowane. W większych guzach może dojść do poszerzenia przewodu trzustkowego i zaniku mięszu trzustki^(1,18). Badanie EUS odgrywa istotną rolę w ocenie stopnia zaawansowania, w ocenie naciekania naczyń krwionośnych oraz diagnostyce różnicowej guzów trzustki o niejednoznacznym charakterze (różnicowanie NEN i gruczolakoraków, zmian torbielowatych oraz guzów o nietypowym, skąnym unaczynieniu). Można stwierdzić, że EUS w połączeniu z badaniem dopplerowskim, kontrastem, elastografią oraz biopsją pod kontrolą EUS pozwala wykryć wszystkie NEN trzustki^(1,18).

W diagnostyce obrazowej guzów odbytnicy ultrasonografia endoskopowa jest również najbardziej czułą metodą w przedoperacyjnej ocenie miejscowego stopnia zaawansowania. Nowotwór neuroendokryny w postaci polipa w badaniu EUS prezentuje się jako zmiana dobrze odgraniczona, izo- lub hipoechogeniczna, homogenna⁽¹⁹⁾. Czułość metody w ocenie guza i głębokości inwazji guza w ścianie odbytnicy wynosi 76–93%, a w ocenie przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych – 61–88%^(1,2,4,19).

Ocena zmian położonych w końcowej części jelita krętego możliwa jest w EUS za pomocą miniatury sondy o wysokiej częstotliwości wprowadzanych przez kanał biopsyjny kolonoskopu^(4,19).

Zaletą EUS jest również możliwość umieszczenia w kanale roboczym echoendoskopu sondy do ablacji prądem o częstotliwości radiowej (*radiofrequency ablation*, RFA), co powoduje termiczną martwicę koagulacyjną guza. Wykazano, że technika ta jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu chorych z czynnym hormonalnie NEN trzustki, którzy nie zostali zakwalifikowani do zabiegu operacyjnego z uwagi na choroby współistniejące⁽¹³⁾. Do wad

badania EUS należą zależność wyniku od umiejętności i doświadczenia wykonującego badanie oraz ograniczone pole widzenia, które może wpływać na jego skuteczność w wykrywaniu zmian poza obszarem zainteresowania⁽⁴⁾.

Jeszcze lepsze uwidocznienie NEN trzustki w bezpośrednim sąsiedztwie przewodu trzustkowego i patologii w jego świetle możliwe jest dzięki wprowadzeniu minisondy do przewodu trzustkowego lub żółciowego przez kanał biopsyjny endoskopu (IDUS)⁽¹⁾. Czułość badania wynosi około 94% i dochodzi prawie do 100%, jeśli zmiany w przewodzie trzustkowym są większe niż 3 mm⁽²⁰⁾.

Ultrasonografia wzmocniona kontrastem (CEUS)

Środki kontrastujące III generacji wykorzystywane w diagnostyce ultrasonograficznej są mikropełcherzykami gazu w otocze fosfolipidowej, o długim czasie półtrwania i wzmocnieniu skali szarości zależnym od perfuzji⁽¹⁾. W badaniu CEUS zmiany ogniskowe oceniane są na podstawie charakterystycznych wzorców unaczynienia, wskazujących na zmiany o typie łagodnym lub złośliwym⁽¹⁵⁾. Pierwotne guzy NEN trzustki, nawet małych rozmiarów, są dobrze unaczynione. Po podaniu kontrastu wykazują intensywne wzmocnienie w fazie tętnicznej⁽¹⁶⁾. Większość przerzutów NEN do wątroby (78–86%) po podaniu kontrastu wykazuje wzmocnienie w fazie tętnicznej, z szybkim wypłukiwaniem kontrastu w fazie żyłnej^(1,16,17). Wen-Tao i wsp. wskazali, że przerzuty bogato unaczynione wykazywały dłuższy czas wypłukiwania kontrastu w porównaniu ze zmianami mniej unaczynionymi. Ocena zarówno guzów pierwotnych, jak i przerzutów w badaniu CEUS w większości przypadków może zastąpić inne techniki obrazowania z kontrastem, szczególnie kiedy istnieją przeciwwskazania do tych badań⁽¹⁶⁾. Za pomocą CEUS wykrywane są małe guzy, wielkości poniżej 2 cm, z porównywalną czułością do EUS (95%)⁽¹⁾.

Elastografia

Obrazowanie ultrasonograficzne z zastosowaniem elastografii jest coraz częściej dostępną techniką, pozwalającą na ocenę twardości guza. Metoda ta może być wykorzystywana do oceny zmian ogniskowych w trzustce podczas badania EUS, a także do oceny zmian ogniskowych wątroby podczas USG przezbrzusznego. Czułość elastografii ilościowej EUS w różnicowaniu gruczolakoraka trzustki oraz NET w badaniach Iglesiasa-Garcii i wsp. wynosiła 100%, a swoistość 88% dla wartości odcięcia wskaźnika odkształcenia (*strain ratio*, SR) – 26,6^(21,22). Ogólnie czułość i swoistość różnicowania zmian łagodnych od złośliwych wynosiły odpowiednio 93% i 86%, gdy wartość graniczna SR wynosiła 6,0. W metaanalizie oceniającej jakościową elastografię EUS w diagnostyce guzów trzustki stwierdzono wysoką czułość (95%) i dopuszczalną niską swoistość (67%)^(21,22). Jakościowa i ilościowa elastografia EUS może być cennym uzupełnieniem w celu odróżnienia zmian łagodnych od złośliwych w trzustce⁽²¹⁾. Według rekomendacji EFSUMB elastografia

EUS może być pomocna w podejmowaniu decyzji terapeutycznych, w przypadku kiedy biopsja cienkoigłowa wykonywana w czasie EUS jest niediagnostyczna, natomiast sama elastografia nie może zastąpić oceny cytologicznej^(21,22). Na podstawie elastografii zmian ogniskowych wątroby można wstępnie różnicować przerzuty NEN oraz pierwotne, łagodne zmiany ogniskowe wątroby. Wyniki mogą być jednak wątpliwe u otyłych pacjentów lub w przypadku występowania zmian zlokalizowanych w pobliżu żeber^(21,22).

Ultrasonografia śródoperacyjna

Ultrasonografia śródoperacyjna (IOUS) jest stosowana głównie w rozpoznawaniu zmian ogniskowych w wątrobie i trzustce, zwłaszcza u chorych z zespołami mnogich nowotworów wewnątrzwydzielniczych (MEN). Badanie pozwala również na wykrywanie guzów wielogniskowych i zmian przerzutowych w obrębie wątroby oraz ocenę odległości guza trzustki, zwłaszcza niewielkiego, od przewodu trzustkowego⁽¹⁾. Czulość IOUS w wykrywaniu guzów sięga 90%⁽¹⁾.

Podsumowanie

Ultrasonografia przezbrzuszną jest zazwyczaj pierwszym badaniem obrazowym w diagnostyce NEN. Dokładna ocena zaawansowania choroby przy pomocy przezbrzusznego badania USG jest jednak ograniczona, z uwagi na różne czynniki (warunki techniczne badania, małe wymiary guzów i często niekorzystna lokalizacja, niedostępna dla USG przezbrzusznego). Nowe techniki ultrasonograficzne poprawiają dokładność rozpoznania i stanowią istotną część procesu diagnostycznego NEN.

Chorzy z NEN mogą prezentować dużą rozbieżność pomiędzy obrazem klinicznym a rzeczywistym stadium

zaawansowania choroby. Większość NEN, z uwagi na rzadkość występowania, nietypowe objawy i powolny wzrost, rozpoznawana jest z kilkuletnim opóźnieniem, zazwyczaj już w zaawansowanej postaci. Tylko część guzów neuroendokrynych prezentuje charakterystyczne objawy czynności hormonalnej, sugerujące rozpoznanie^(1,12,18,19).

Można spotkać się z sytuacją kliniczną, kiedy u pacjenta bezobjawowego lub zgłaszającego się na badanie USG z powodu niespecyficznego dolegliwego bólu jamy brzusznej przypadkowo wykrywa się zmianę pierwotną w trzustce, rzadziej w żołądku, dwunastnicy lub w przestrzeni zaotrzewnowej, ogniska metastatyczne w wątrobie lub w węzłach chłonnych. Poszukiwanie ogniska pierwotnego u chorego w stadium rozsiewu NEN o nieznanym punkcie wyjścia może być szczególnie trudne, ponieważ zmiany pierwotne często są małe. W zależności od rodzaju uwidocznionych zmian badający powinien zaproponować dalszy algorytm diagnostyczny.

W sytuacji odwrotnej, kiedy rozpoznaje się NEN na podstawie objawów klinicznych i/lub badań biochemicznych, kluczowymi elementami są poszukiwanie ogniska pierwotnego oraz wyjściowa ocena stadium zaawansowania procesu nowotworowego. W zależności od prezentowanych objawów i podejrzanego NEN należy ocenić możliwe miejsca występowania guza ze szczególnym uwzględnieniem trzustki, jelit, wyrostka robaczkowego, krezki i przestrzeni zaotrzewnowej (Tab. 2).

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść niniejszej publikacji oraz rościć sobie do niej prawo.

Piśmiennictwo

- Kos-Kudła B, Blicharz-Dorniak J, Strzelczyk J, Baldys-Waligórska A, Bednarczuk T, Bolanowski M *et al.*: Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol* 2017; 68: 79–110.
- Bodei L, Sundin A, Kidd M, Prasad V, Modlin IM: The status of neuroendocrine tumor imaging: from darkness to light? *Neuroendocrinology* 2015; 101: 1–17.
- Maxwell JE, Howe JR: Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician. *Int J Endocr Oncol* 2015; 2: 159–168.
- Sahani DV, Bonaffini PA, Fernández-Del Castillo C, Blake MA: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management. *Radiology* 2013; 266: 38–61.
- Hassan MM, Phan A, Li D, Dagohoy CG, Leary C, Yao JC: Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A U.S.-based case-control study. *Int J Cancer* 2008; 123: 867–873.
- Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Sveida B, Kidd M, Modlin IM: The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 1–18.
- Toumpanakis CG, Caplin ME: Molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 729–732.
- Shehata BM, Stockwell CA, Castellano-Sanchez AA, Setzer S, Schmotzer CL, Robinson H: Von Hippel-Lindau (VHL) disease: an update on the clinico-pathologic and genetic aspects. *Adv Anat Pathol* 2008; 15: 165–171.
- Lodish MB, Stratakis CA: Endocrine tumours in neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis and related syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 439–449.
- Tsujimura K, Takushi Y, Teruya T, Iha K, Ota M, Nakachi A *et al.*: Neuroendocrine tumor of the small intestine diagnosed with trans-abdominal ultrasonography: A case report. *Int J Surgery Case Reports* 2017; 31: 75–78.
- Miller HC, Frampton AE, Malczewska A, Ottaviani S, Stronach EA, Flora R *et al.*: MicroRNAs associated with small bowel neuroendocrine tumours and their metastases. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23: 711–726.
- Bednarczuk T, Bolanowski M, Zemczak A, Baldys-Waligórska A, Blicharz-Dorniak J, Boratyn-Nowicka A *et al.*: Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and the appendix – management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol* 2017; 68: 223–236.
- Tan EH, Tan CH: Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Clin Oncol* 2011; 2: 28–43.

14. Kong WT, Ji ZB, Wang WP, Cai H, Huang BJ, Ding H: Evaluation of liver metastases using contrast-enhanced ultrasound: enhancement patterns and influencing factors. *Gut Liver* 2016; 10: 283–287.
15. Braden B, Jenssen Ch, D'Onofrio M, Hocke M, Will U, Möller K *et al.*: B-mode and contrast-enhancement characteristics of small nonincidental neuroendocrine pancreatic tumors. *Endosc Ultrasound* 2017; 6: 49–54.
16. Dietrich CF, Ignee A, Braden B, Barreiros AP, Ott M, Hocke M: Improved differentiation of pancreatic tumors using contrast-enhanced endoscopic ultrasound. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 590–597.
17. Chiti A, Fanti S, Savelli G, Romeo A, Bellanova B, Rodari M *et al.*: Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastroentero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1396–1403.
18. Kos-Kudła B, Rosiek V, Borowska M, Baldys-Waligórska A, Bednarczuk T, Blicharz-Dorniak J *et al.*: Pancreatic neuroendocrine neoplasms – management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol* 2017; 68: 169–197.
19. Starzyńska T, Londzin-Olesik M, Baldys-Waligórska A, Bednarczuk T, Blicharz-Dorniak J, Bolanowski M *et al.*: Colorectal neuroendocrine neoplasms – management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol* 2017; 68: 250–260.
20. Sun Bo, Hu B: The role of intraductal ultrasonography in pancreatobiliary diseases. *Endosc Ultrasound* 2016; 5: 291–299.
21. Nemaikayala D, Patel P, Rahimi E, Fallon MB, Thosani N: Use of quantitative endoscopic ultrasound elastography for diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Endosc Ultrasound* 2016; 5: 342–345.
22. Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I, Forteza J, Dominguez-Munoz JE: Quantitative endoscopic ultrasound elastography: An accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses. *Gastroenterology* 2010; 139: 1172–1180.