

Otrzymano: 2005.06.24

Zaakceptowano: 2005.09.06

Diagnostic algorithm of neuroendocrine tumors of the digestive system (GEP-NET) and bronchi

Algorytm diagnostyczny guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego (GEP-NET) i oskrzeli

Jarosław B. Ćwikła¹, Anna Nasierowska-Guttmejer², Krzysztof G. Jeziorski³, Andrzej Cichocki⁴, Marek Durlik⁵, Piotr Andziak⁶, Jerzy Walecki¹

¹ Zakład Diagnostyki Radiologicznej, Pracownia Medycyny Nuklearnej, CMKP, CSK MSWiA, Warszawa, Polska

² Zakład Patomorfologii – CSK MSWiA, Warszawa, Polska

³ Klinika Nowotworów Górnego Odcinka Układu Pokarmowego – Centrum Onkologii Instytut, Warszawa, Polska

⁴ Oddział Chirurgiczny Kliniki Onkologicznej, Centrum Onkologii Instytut, Warszawa, Polska

⁵ Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej i Transplantacyjnej CSK MSWiA, Warszawa, Polska

⁶ Klinika Chirurgii CSK MSWiA, Warszawa, Polska

Adres autora: Jarosław B. Ćwikła, Pracownia Medycyny Nuklearnej, Zakład Diagnostyki Radiologicznej CSK MSWiA; Wołoska 137; 02-507 Warszawa, e-mail: jaroslaw.cwikla@cskmswia.pl

Summary

Background:

The aim of this study was to characterize current trends in the diagnostic approach to neuroendocrine tumors and to construct a diagnostic algorithm.

Material/Methods:

This study included 59 patients with pathologically confirmed neuroendocrine tumors (NETs). Serum CgA was assessed in 50 of them. All patients had standard spiral CT. Functional imaging was performed using somatostatin receptor scintigraphy (SRS). Histological assessment was performed in each case and consisted of standard HE staining and immunohistochemistry.

Results:

There were 6 patients with well-differentiated neuroendocrine tumors (NETWDs). The second group consisted of 38 patients with neuroendocrine carcinoma of low malignancy (NECLM). Third group of patients consisted of 11 cases of neuroendocrine carcinoma of high malignancy (NECHM). The fourth and last group consisted of 4 patients with mixed tumor type, i.e. neuroendocrine carcinoma with adenocarcinoma. The locations of the primary lesions were as follows: 9 patients had bronchial/neck tumors, 23 patients bowel tumors, 20 patients pancreatic tumors, and 7 had tumors of unknown origin. Eleven patients had secretory tumors with clinical symptoms. The sensitivity of CT to assess the presence of a primary tumor was 72% and to assess the presence of metastatic disease 67%. The sensitivity of SRS was 69% in primary and secondary disease. Using both modalities, the sensitivity for primary tumor rose to 81% and for metastatic disease to 78%.

Conclusions:

To improve diagnostic accuracy, CT and SRS should be assessed together. High accuracy of SRS was noted in NETWD and NECLM. The key point of patient management are the results of pathology and immunohistochemistry.

Key words:

neuroendocrine tumors • somatostatin receptor scintigraphy (SRS)

PDF file:

http://www.polradiol.com/pub/pjr/vol_70/nr_4/7712.pdf

Wstęp

Guzy neuroendokryne stanowią heterogenną grupę nowotworów różniących się między sobą substancjami wydzielanymi przez komórki, obecnością lub brakiem czynności hormonalnej, objawami zespołów klinicznych, cechami histopatologicznymi oraz rokowaniem [1,2]. Do połowy lat 90-tych używano różnych synonimów do określenia tych nowotworów, między innymi rakowiak (carcinoid), APUD-oma, wyspiak (islet cell tumor) lub guz z komórek Kulchitskiego [1-3]. W 2000 r. grupa patologów europejskich zaproponowała jednolitą klasyfikację Światowej Organizacji Zdrowia WHO wprowadzając jednocześnie jedną nazwę: guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego GEP-NET (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors) [4]. Nowotwory neuroendokryne występują rzadko. Według danych epidemiologicznych częstość zachorowania wynosi od 0,5 do 2 chorych na 100000 nowych przypadków nowotworów na rok. Nowotwory te charakteryzują się stosunkowo powolnym wzrostem, niemniej większa część z nich wykazuje duży potencjał przerzutowy [1-4].

Nowotwory neuroendokryne pochodzą z komórek, które po raz pierwszy opisał Pierce. Specyficzne właściwości polegające na produkcji hormonów, amin lub innych czynnych substancji, były podstawą do nazwania ich komórkami systemu APUD [2]. Postęp w badaniach nauk podstawowych, rozwój obrazowanych metod diagnostycznych i doświadczenia kliniczne w następnych latach poszerzyły zakres wiedzy na temat występowania i funkcji tych komórek. Obecnie uważa się, iż tworzą one rozproszony system komórek neuroendokrynych w różnych narządach i tkankach, także poza układem pokarmowym. Typ komórki oraz rodzaj produkowanych przez nią substancji czynnych jest podstawą do określenia nowotworu np. gastrinoma czy insulinoma [1, 3-8].

Z klinicznego punktu widzenia guzy typu NET dzielą się na wydzielające i niewydzielające oraz czynne i nieczynne hormonalnie. Nowotworom czynnym (sekrecyjnym) towarzyszyć mogą objawy zespołów klinicznych, które ukierunkowują i przyspieszają ich rozpoznanie [1, 3, 6]. Do stosunkowo dobrze poznanych należy zespół rakowiaka powstający w przebiegu guza jelita cienkiego z nadprodukcją serotoniny i przerzutami do wątroby [3, 6]. Inne przykłady związane są np. z guzami trzustki – zespół Zollinger-Ellisona wywołany przez gastrinoma lub objawy nadprodukcji insuliny w przebiegu insulinoma [1, 7]. W wymienionych przypadkach rozpoznanie może być postawione dość wcześnie. Zwykle jednak mija 2-3 lata od pierwszych symptomów choroby do momentu ustalenia diagnozy.

Problem diagnostyczny stanowią natomiast guzy neuroendokryne czynne lub nieczynne hormonalnie przebiegające z niecharakterystycznymi objawami klinicznymi (niesekrecyjne). Rzadkość ich występowania, małe doświadczenie w diagnostyce i leczeniu oraz ograniczony dostęp do metod diagnostycznych powodują, iż postawienie prawidłowego rozpoznania często jest trudne [1,2,7]. Chorzy z nieczynnymi guzami NET trafiają zwykle do wyspecjalizowanych ośrodków późno w zaawansowanym stadium choroby, często z przerzutami odległymi. Pięcio-letnie przeżycie, niezależnie od umiejscowienia guza, wynosi 67% [1-3,6-8].

Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych występują w 72%, natomiast odległe w 38% przypadków [1,3,9].

W celu postawienia prawidłowej diagnozy obecności guza neuroendokrynnego konieczna jest współpraca lekarzy z kilku specjalizacji, w tym endokrynologów, gastroenterologów, chirurgów, onkologów, radiologów, patologów oraz specjalistów medycyny nuklearnej. Dysponować oni powinni warsztatem diagnostycznym złożonym z metod biochemicznych, technik obrazowych oraz histopatologicznych i immunohistochemicznych. Z badań biochemicznych największe znaczenie ma oznaczenie chromograniny (frakcji A – CgA) w surowicy krwi, produktu przemiany serotoniny w moczu – kwasu 5-hydroksy-indolowo-octowego (5-HIAA), kwasu wanilino-migdałowego (VMA) oraz specyficznych hormonów jak insuliny, ACTH, gastryny [1,3,9,10]. W guzach niesekrecyjnych znaczenie ma oznaczenie podjednostki α i β HCG [11]. Z uwagi na właściwości guzów NET standardem w diagnostyce obrazowej jest stosowanie metod anatomicznych i czynnościowych, pojedyncze techniki są niewskazane z uwagi na niewystarczającą czułość każdej z nich z osobna [1,3,12-15]. Do najczęściej stosowanych zalicza się obecnie spiralną wielorzędową TK, USG, MRI, endoUSG, jako badania anatomiczne. Z badań czynnościowych scyntygrafia receptorów somatostatynowych (SRS) oraz w mniejszym odsetku analogu amin biogennych metajodobenzylguanidyna [1,3,12-18].

W diagnostyce guzków NET kluczowe znaczenie ma ocena patologiczna, sprowadza się ona do odpowiedzi klinicyście na pytania: 1. czy jest to guz neuroendokrynnny; 2. czy jest on złośliwy, czy łagodny oraz 3. jaki jest jego stopień złośliwości; niski czy wysoki.

Podkreślenia wymaga, iż rokowanie chorych z NET zależy w dużym stopniu od szybkiego rozpoznania oraz dostępu chorych do diagnostyki klinicznej, biochemicznej, obrazowej i histopatologicznej połączonej z badaniem immunohistochemicznym [1,3-5].

Cel badań

Celem pracy było przedstawienie algorytmu postępowania diagnostycznego u chorych na zaawansowane postacie guzów neuroendokrynych o różnej lokalizacji.

Materiał i metoda

Materiał stanowiło 59 chorych z potwierdzonymi guzami neuroendokrynnymi układu pokarmowego, oskrzeli oraz w pojedynczych przypadkach tarczycy i krtani. W grupie chorych było 31 kobiet, średni wiek wszystkich chorych wynosił 52 lata (zakres 23-89 lat SD $\pm$ 14,3 lat).

Badania prowadzone były w ramach bieżącej diagnostyki i następnego leczenia w latach 04/2002 – 10/2004 i stanowią grupę pilotową obecnych badań i planowanej pracy w następnych latach. Chorzy poddani byli szerokiej diagnostyce według schematu obejmującego:

1. Badania kliniczne;
2. Badania obrazowe anatomiczne i czynnościowe.
3. Badania histopatologiczne wraz z immunohistochemicznymi

Badania kliniczne

Każdy chory był badany klinicznie przez zespół lekarzy, obejmujących, endokrynologa, gastrologa, chirurga, onkologa. Dokładny wywiad dotyczący chorego, z wywiadem rodzinnym oraz oceną fizykalną były zebrane w standardowy sposób w każdym przypadku.

Badania biochemiczne

U 50 chorych wykonano oznaczenie poziomu chromograniny A w surowicy krwi, przy użyciu standardowego zestawu (Dako, Dania). U chorych z rozpoznaniem „rakowiaka” wykonano oznaczenie poziomu kwasu 5-HIAA (hydroksy-indolooctowego) w moczu. Dodatkowo w niektórych przypadkach oznaczono poziom insuliny, proinsuliny, kalcytoniny i ACTH.

Badania obrazowe

Głównymi badaniami obrazowymi była spiralna tomografia komputerowa (TK) oraz scyntygrafia receptorów somatostatynowych (SRS) za pomocą ligandów receptora znakovanych ^{99m}Tc lub ^{111}In . Pozostałe badania wykonano w zależności od potrzeb rozszerzenia diagnostyki obrazowej i obejmowały one następujące badania USG, MR oraz badanie scyntygraficzne ^{131}I MIBG. Obrazowanie wykonano w Zakładzie Diagnostyki Radiologicznej CSK MSWiA.

Analizowano również część badań obrazowych wcześniej wykonanych, dostarczonych wraz z chorymi z innych ośrodków klinicznych.

Wszystkie badania były przeprowadzone w ramach standardowej diagnostyki klinicznej i nie wymagały zgody Komisji Bioetycznej tutejszego szpitala.

Badanie TK

U 59 chorych wykonano badanie TK wykorzystano początkowo jednorzędowy spiralny aparat HiSpeed (GE, USA), następnie 16-orzędowy system Aquilion (Toshiba, Japonia). W każdym przypadku badania TK podawano dożylnie ok. 100–120ml (1,4 mg/kg m.c.) nisko jonowego środka kontrastowego z szybkością przepływu 2,7–3,1 ml/s.

Pierwsza część badania przed podaniem środka kontrastowego obejmowała jamę brzuszną, miednicę mniejszą oraz klatkę piersiową wraz z wtórną rekonstrukcją międźszu płucnego. W drugiej części badania po podaniu środka kontrastowego wykonywano trójfazowe badanie wątroby z uwzględnieniem fazy przepływu tętniczego i wrotnego jako najważniejsze. Następnie wykonywano badanie klatki piersiowej oraz miedźnicy mniejszej. Modyfikacja badania była uwzględniona w zakresie zmian dominujących w obrębie klatki piersiowej, gdzie akwizycja fazy tętniczej była wykonana z centrowaniem na klatkę piersiową a następnie na wątrobę.

Akwizycję prowadzono z wykorzystaniem standardowej matrycy 512x512, rekonstrukcję międźszu płucnego wykonywana na podstawie algorytmu dostarczonego przez producenta.

Badania scyntygraficzne

Badanie scyntygraficzne wykonano łącznie u 48 chorych. W każdym przypadku podawano 500–600MBq ^{99m}Tc HYNIC-TATE (OBRI-Polatom, Polska) lub alternatywnie 185–220MBq ^{111}In (DTPA-D-Phen¹) OctreoScan[™] (Mallinckrodt, Holandia). Po dożylnym podaniu radiofarmaceutyku wykonywano akwizycję obrazów z wykorzystaniem dwugłowicowej gamma kamery e-cam (Siemens, Niemcy). Badanie wykonywano w technice całego ciała (WB – whole body) oraz w obszarze zainteresowania obejmującego jamę brzuszną, lub klatkę piersiową wykorzystując technikę tomograficzną SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) z użyciem rekonstrukcji iteracyjnej. Wszystkie obrazy przedstawiano w standardowych projekcjach: poprzecznej, czołowej i strzałkowej.

Metoda analizy obrazów

Interpretacja najbardziej wartościowych technik obrazowych TK i SRS na potrzeby badań guzów neuroendokrynnych były analizowane oddzielnie, a następnie łącznie w celu stwierdzenia obecności nowotworu, stopnia jego zaawansowania oraz oceny efektów leczenia. Badanie scyntygraficzne SRS w mniejszej ilości przypadków poprzedzało badanie TK. Wyniki innych badań (klinicznych i biochemicznych) nie były włączone do analizy przed oceną badań obrazowych.

W analizie stopnia zaawansowania procesu chorobowego oceniono obecność wraz z liczbą patologicznych ognisk w wątrobie oraz stan węzłów chłonnych. W przypadku chorych z aktywnym leczeniem dokonywano oceny postępu choroby na podstawie kryteriów RECIST [19].

Badania histopatologiczne wraz z oceną immunohistochemiczną

Badania histopatologiczne przeprowadzono w materiale operacyjnym w 45 przypadkach oraz w pozostałych przypadkach był to materiał uzyskany z biopsji chirurgicznej w czasie laparoskopii/laparotomii. Badano reprezentatywne wycinki z guza zabarwione hematoksyliną i eozyną oraz dodatkowo ekspresję następujących markerów komórkowych:

- synaptofizynę i chromograninę (Dako, Dania) jako markery guza neuroendokrynego;
- MIB1 przeciwciała anty Ki-67 (Dako, Dania) celem oceny aktywności proliferacyjnej;
- Czynnika VIII – markera komórek śródbłonna, który pozwala stwierdzić zajęcia naczyń przez zatory z komórek nowotworowych.

Typ histologiczny guzów NET ustalono na podstawie klasyfikacji WHO z 2000r, która rozróżnia 4 typy.

- wysoko dojrzały guz neuroendokrynny (NETWD – well differentiated neuroendocrine tumour), o przebiegu łagodnym (np. typowy rakowiak, WHO typ Ia) lub niezdeterminowanym w momencie diagnozy WHO Ib);

- rak neuroendokrynnny o niskiej złośliwości (NECLM – low grade malignancy neuroendocrine carcinoma, WHO typ II);
- rak neuroendokrynnny o wysokiej złośliwości (NECHM – high grade malignancy neuroendocrine carcinoma, WHO typ III);
- mieszany typ raka neuroendokrynnego oraz raka gruczołowego (NEC/Adenoca).

Wyniki

Obecność nowotworu została potwierdzona we wszystkich przypadkach badaniem histologicznym wraz z badaniami immunohistochemicznymi.

W badanym materiale stwierdzono 6 chorych z guzami NET dobrze zróżnicowanymi (NETWD, WHO I), wśród nich 4 przypadki rakowiaka, pojedyncze insulinoma i VIP-oma. W grupie tej dwóch chorych miało endoskopową polipektomię (chory z rakowiakiem jelita grubego w kątnicy oraz chora z rakowiakiem odbytu, pozostali leczenie operacyjne). Dane kliniczne chorych w tej grupie przedstawiono w tabeli 1.

W grupie drugiej – NECLM, stwierdzono 38 chorych. U 32 chorych rozpoznanie ustalono badając materiał operacyjny, w pozostałych 6 przypadkach wycinek pobrany w czasie laparotomii. W grupie chorych operowanych dominowały guzy trzustki (11 chorych) oraz guzy jelita cienkiego (8 chorych). Dane kliniczne chorych tej grupy przedstawiono w tabeli 2.

Kolejna grupa – NECHM, składała się z 11 chorych. W 10 przypadkach zastosowano leczenie operacyjne u jednego chorego pobrano materiał w czasie laparotomii. Dane kliniczne chorych przedstawiono w tabeli 3.

W ostatniej grupie chorych, guzów mieszanych raka neuroendokrynnego oraz raka gruczołowego było 4 chorych. U 2 chorych rozpoznano nowotwór jelita grubego, u 1 guz trzustki oraz u 1 nowotwór żołądka. Zebrane dane kliniczne chorych z tej grupy przedstawiono w tabeli 4.

Lokalizacyjnie u 43 chorych (73%) ognisko pierwotne nowotworu było stwierdzone w przewodzie pokarmowym (20 chorych z guzami jelit, 20 przypadków guza trzustki oraz

3 przypadki żołądka). U 7 chorych (12%) punktem wyjścia było oskrzele, u pojedynczego chorego krtań oraz u jednej tarczycy. W 7 przypadkach (12%) nie ustalono punktu wyjścia nowotworu.

Stwierdzono 11 guzów hormonalnie czynnych z typowymi zespołami klinicznymi u 9-u chorych był to zespół rakowiaka, pojedyncza chora z hipersekrecją insuliny oraz chory z klasycznym zespołem związanym z hipersekrecją hormonu VIP.

Na podstawie badań obrazowych, klinicznej obserwacji oraz w części przypadków na podstawie zabiegu/ów operacyjnych stwierdzono u 41 chorych (69,5%) obecność przerzutów do wątroby oraz u 44 chorych (75%) przerzuty do węzłów chłonnych. Węzły chłonne z przerzutami występowały w obrębie jamy brzusznej, miednicy mniejszej oraz śródpiersia. W pojedynczych przypadkach stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych pachwinowych, szyjnych i nadobojczykowych.

W celu oceny obecności nowotworu, stopnia zaawansowania, czy wznowy, w każdym przypadku wykonywano badania obrazowe. Podyktowane to było często mało precyzyjnym obrazem klinicznym, najczęściej przy braku charakterystycznych objawów określonego zespołu klinicznego oraz niewystarczającą czułością badań biochemicznych.

Podstawowym badaniem była tomografia komputerowa wykonana u wszystkich chorych. Czułość badania TK w ocenie ogniska pierwotnego wyniosła 72%, w ocenie stopnia zaawansowania choroby 67%. W dominującej grupie chorych – NECLM czułość TK w detekcji ogniska pierwotnego wyniosła 74%, podobna wartość była w ocenie stopnia zaawansowania.

Badanie scyntygraficzne SRS wykonano u 48 chorych. Podobnie jak w TK ocena dotyczyła obecności choroby, stopnia zaawansowania, jak również możliwości dalszych opcji terapeutycznych. W przypadku dodatkowego badania scyntygraficznego SRS, istnieje możliwość użycia „zimnych”, np. Sandostatin LAR (Novartis, Szwajcaria), Somatuline PR (Ipsen, Francja), czy „gorących” (^{90}Y DOTA TATE, ^{90}Y DOTA TOC) analogów somatostatyny.

Czułość badania SRS w poszukiwaniu ogniska pierwotnego dla wszystkich pacjentów wyniosła 69%, podobna czułość była w ocenie stopnia zaawansowania choroby. W dominującej

Table 1. Clinical data of 6 patients with NET tumor well-differentiated (NETWD, WHO type Ia, b).

Tabela 1. Dane kliniczne 6 chorych z wysoko dojrzałymi guzami NET (NETWD, WHO Ia i Ib).

chory	wiek	płeć	ognisko pierwotne	przerzuty lokalizacja	sekrecja
1	29	k	wyrostek robaczkowy	brak	nie
2	34	m	trzustka (głowa)	brak	tak – VIPoma
3	54	m	jelito cienkie	brak	nie
4	44	k	trzustka (trzon)	brak	tak – insulinoma
5	72	k	odbyt	brak	nie
6	40	k	oskrzele – płuco lewe	brak	nie

Table 2. Clinical data of 38 patients with neuroendocrine carcinoma of low malignancy (NECLM, WHO type II).**Tabela 2.** Dane kliniczne 38 chorych na raka neuroendokrynnego o niskiej złośliwości (NECLM, WHO typII).

chory	wiek	pleć	ognisko pierwotne	przerzuty lokalizacja	sekrecja
1	72	k	trzustka	wątroba	nie
2	23	k	trzustka (trzon)	wątroba	nie
3	49	k	trzustka (głowa)	wątroba i węzły chłonne j. brzusznej	nie
4	39	m	nieustalone	wątroba, śródpiersie	nie
5	50	m	jelito cienkie	wątroba	nie
6	61	m	jelito cienkie	wątroba i węzły chłonne j. brzusznej, płuca i kości	tak
7	52	m	trzustka (trzon)	wątroba i węzły chłonne j. brzusznej	nie
8	34	k	trzustka (głowa i trzon)	wątroba i węzły chłonne j. brzusznej	nie
9	75	m	dwunastnica	wątroba, kości	tak
10	59	m	tarczyca	śródpiersie, płuco, kości, mózg	nie
11	55	k	jelito grube	węzły chłonne j. brzusznej, j. miednicy, krezka	tak
12	71	m	jelito cienkie	wątroba i węzły chłonne j. brzusznej, płuca i kości	tak
13	71	m	nieustalone	wątroba, węzły chłonne j. brzusznej	tak
14	24	k	trzustka	wątroba, węzły chłonne, płuca, nadnercza	nie
15	58	m	wyrostek robaczkowy	wątroba, płuca	tak
16	46	k	żołądek	wątroba	nie
17	41	m	oskrzele	wątroba, węzły chłonne j. brzusznej, płuca	Nie
18	54	m	oskrzele	śródpiersie,	nie
19	54	m	trzustka (głowa)	wątroba	nie
20	49	m	nieustalone	wątroba	nie
21	29	k	trzustka	wątroba, węzły chłonne j. brzusznej	nie
22	48	k	trzustka (głowa i trzon)	wątroba, węzły chłonne j. brzusznej	nie
23	69	m	oskrzele	wątroba, węzły chłonne, śródpiersie, kości	nie
24	53	k	trzustka (trzon)	brak	nie
25	43	m	trzustka (trzon i ogon)	wątroba, węzły chłonne j. brzusznej	nie
26	64	m	jelito grube	węzły chłonne jamy brzusznej	nie
27	37	k	oskrzele płuca prawego	węzły chłonne śródpiersia	nie
28	66	m	najprawdopodobniej PŻW	wątroba, węzły chłonne j. brzusznej	nie
29	57	m	trzustka	wątroba, węzły chłonne j. brzusznej, kości	nie
30	73	k	jelito cienkie	wątroba	tak
31	52	k	jelito cienkie	wątroba, węzły chłonne j. brzusznej i śródpiersie	tak
32	32	k	oskrzele/wnęka płuca	śródpiersie	nie
33	74	k	trzustka (głowa/trzon)	węzły chłonne j. brzusznej	nie
34	42	k	trzustka	wątroba, węzły chłonne	nie
35	60	m	nieustalona	wątroba	nie
36	37	m	nieustalona	wątroba	nie
37	70	k	jelito cienkie	wątroba, węzły chłonne	nie
38	55	k	jelito cienkie	wątroba, węzły chłonne j. brzusznej i nadobojczykowe	tak

Table 3. Clinical data of 11 patients with neuroendocrine carcinoma of high malignancy (NECHM, WHO type III).**Tabela 3.** Dane kliniczne 11 chorych na raka neuroendokrynnego o wysokiej złośliwości (NECHM, WHO typ III).

Chory	Wiek	płeć	ognisko pierwotne	przerzuty lokalizacja	sekrecja
1	54	k	Nieustalone	węzły chłonne śródpiersia	nie
2	44	k	trzustka (trzon)	wątroba i węzły chłonne j. brzusznej	nie
3	48	k	oskrzele	opłucna i przepona	nie
4	54	m	Krtań	węzły chłonne szyi	nie
5	51	m	trzustka (głowa)	wątroba i węzły chłonne j. brzusznej	nie
6	53	k	żołądek	wątroba i węzły chłonne j. brzusznej	nie
7	30	m	jelito cienkie	wątroba, przestrzeń zaotrzewnowa, nadnercza	nie
8	33	k	szyjka macicy?	węzły chłonne jamy brzusznej i jamy miednicy mniejszej	nie
9	54	m	dwunastnica	wątroba, węzły chłonne jamy brzusznej	nie
10	34	m	jelito cienkie	wątroba, jelito, węzły chłonne jamy brzusznej, śródpiersie	nie
11	53	m	trzustka (ogon)	wątroba, węzły chłonne jamy brzusznej	nie

Table 4. Clinical data of 4 patients with the mix tumor type neuroendocrine carcinoma/adenocarcinoma (NEC/adenocarcinoma, WHO type IV).**Tabela 4.** Dane kliniczne 4 chorych na raka o typie mieszanym rak neuroendokrynn/rak gruczołowy (NEC/Adenocarcinoma, WHO typ IV).

chory	wiek	płeć	ognisko pierwotne	przerzuty lokalizacja	sekrecja
1	68	k	jelito grube	wątroba i węzły chłonne	nie
2	48	k	trzustka	wątroba	nie
3	89	k	jelito grube	wątroba, węzły chłonne	nie
4	43	k	żołądek	węzły chłonne, wątroba, kości	nie

grupie chorych z NECLM czułość SRS w ocenie ogniska pierwotnego wynosiła 76% oraz 79% w ocenie zaawansowania choroby. Z uwagi na łatwość oceny całego ciała w badaniu scyntygraficznym, badanie TK mogło być często uzupełnione o dodatkowe obszary pierwotnie nie objęte badaniem. Z uwagi na złożoność problemu obrazowania guzów o typie NET, całościową analizę badań obrazowych dokonywano łącznie, wykorzystując oba badania. Czułość takiego algorytmu w stosunku do zmian pierwotnych wyniosła 81% oraz w detekcji stopnia zaawansowania choroby 78%.

Przykład obrazów badań TK i SRS, chorego na NECLM o typie rakowiaka, z klasycznym zespołem klinicznym przedstawiono na ryc. 1.

Kolejnym przykładem jest chora na NECLM trzustki, której badanie TK i SRS przedstawiono na ryc. 2. Na ryc. 3 przedstawiono TK chorego na NECHM, badanie SRS było ujemne.

Zbiórce zestawienie czułości TK i SRS u wszystkich chorych oraz w dominujących grupach NECLM i NECHM przedstawiono w tabeli 5.

Dyskusja

Do niedawna guzy neuroendokrynnne, z klinicznego punktu widzenia, kojarzyły się z nowotworami hormonalnie czynnymi,

a ich diagnostyką i leczeniem zajmowali się endokrynolodzy [1-3,6-8]. Ustalali oni rozpoznanie na podstawie objawów klinicznych oraz badań biochemicznymi. Obecnie, z uwagi na częstsze rozpoznawanie nowotworów w zaawansowanym stopniu, hormonalnie nieczynnych lub z nietypowymi objawami klinicznymi, stały się domeną onkologów [1,3,6-10]. Na etapie diagnostyki guzów NET, optymalną wydaje się współpraca endokrynologa, gastroenterologa, chirurga, radiologa, specjalisty medycyny nuklearnej i patomorfologa. Wielokierunkowe działanie zespołu współpracujących lekarzy w ramach ustalenia rozpoznania, stopnia zaawansowania choroby i wyboru odpowiedniej metody leczenia, wymaga nowoczesnego warsztatu diagnostycznego oraz dostępu do specjalnych technik chirurgicznych i innych nowych metod terapeutycznych [1,3-5,11,14-18,20-23].

Z uwagi na rzadkość występowania tego typu guzów w całej populacji oraz heterogenny obraz kliniczny i morfologiczny, wskazane jest oparcie rozpoznania i terapii chorych o ośrodki referencyjne [1-3].

W niniejszej pracy pragniemy przedstawić schemat algorytmu diagnostycznego, na przykładzie 59 chorych z guzami typu NET. Składał się on z następujących etapów:

1. rozpoznania wstępnego na podstawie stwierdzenia obecności guza wraz z określeniem objawów klinicznych,

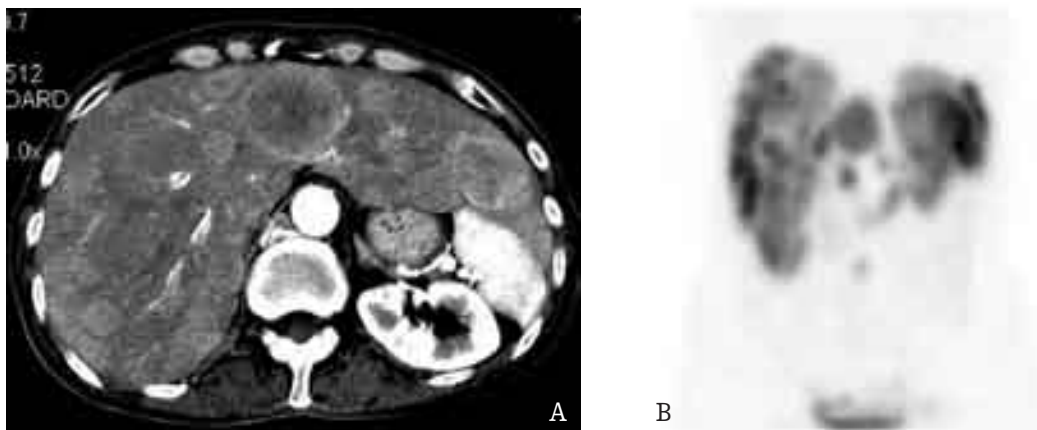


Figure 1. Female 52 years old, clinically – “carcinoid syndrome”, histology: neuroendocrine carcinoma of low malignancy (NECLM), origin: small bowel (size 20mm). Multiple liver deposits, chromogranin A 2772U/l ($N < 18U/l$). **A.** CT after i.v. contrast enhancement, arterial phase of examination: multiple hyperdensity focal lesions involved all liver segments. **B.** Somatostatin receptor scintigraphy (SRS) ^{99m}Tc EDDA-HYNIC TATE, tomographic, single photon emission computed tomography – SPECT, (coronal data set) multiple focal lesions with high uptake of radiotracer within the liver, within abdomen and single primary lesion seen in midline below liver.

Rycina 1. Chora 52 lata, klinicznie – zespół rakowiaka, histologicznie rak neuroendokrynnny o niskiej złośliwości (NECLM), jelita cienkiego (śr. Ok. 20 mm). Liczne zmiany ogniskowe w wątrobie, poziom chromograniny CgA 2772U/l ($N < 18U/l$). **A.** Badanie TK wątroby, po podaniu śr. Kontrastowego, faza tętnicza: bardzo liczne hiperdensyjne ogniska zajmujące wszystkie segment wątroby. **B.** Badanie scyntygraficzne receptorów somatostatynowych (SRS) ^{99m}Tc EDDA-HYNIC TATE wykonane w technice tomograficznej SPECT (projekcja czołowa), liczne patologiczne ogniska gromadzenia radioizotopu w wątrobie, pojedyncze w obrębie jamy brzusznej, w linii pośrodkowej poniżej wątroby widoczne ognisko pierwotnej zmiany.

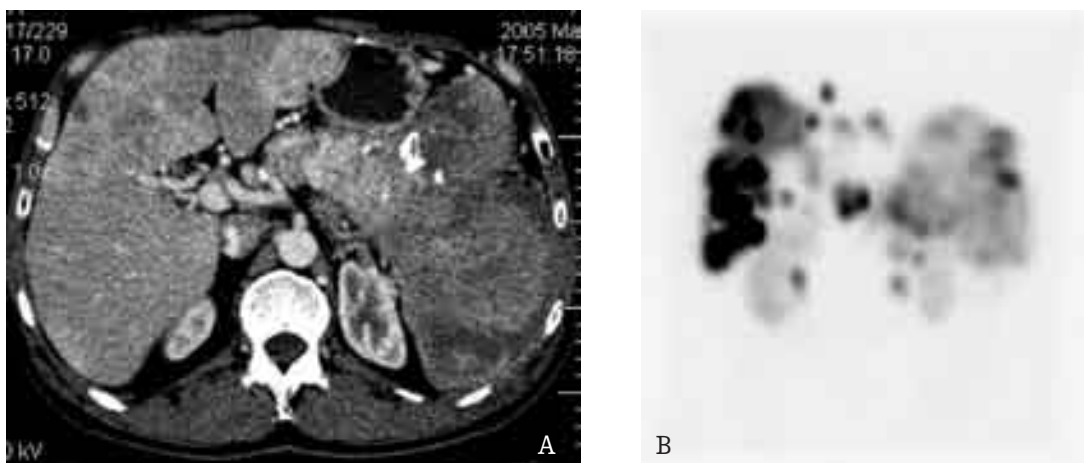


Figure 2. Male 43years old, clinically tumour of the pancreas, without secretion. Histology – neuroendocrine carcinoma of low malignancy, nonresectable. Multiple liver deposits, abdominal lymph nodes involvement, disease limited to the abdomen. **A.** CT after i.v. contrast enhancement, arterial phase of examination: multiple hyperdensity focal lesions within liver, large tumour mass, non-homogenous after contrast enhancement, involving pancreatic body and tail with calcification, also with expansion and infiltration of the spleen. Pathological enlargement of regional lymph nodes. **B.** Somatostatin receptor scintigraphy (SRS) ^{99m}Tc EDDA-HYNIC TATE, tomographic, single photon emission computed tomography – SPECT, (coronal data set) multiple focal lesions with very high uptake of radiotracer within the liver, heterogenic uptake of the tracer seen within tumour mass, and also regional lymph node involvement.

Rycina 2. Chory 43 lata, klinicznie guz trzustki, bez czynności wydzielniczej. Histologicznie rak neuroendokrynnny trzustki o niskiej złośliwości (NECLM), nieoperacyjny. Liczne zmiany przerzutowe w wątrobie, przerzuty do węzłów chłonnych, choroba ograniczona do jamy brzusznej. **A.** Badanie jamy brzusznej, po podaniu śr. Kontrastowego, faza tętnicza w wątrobie bardzo liczne hiperdensyjne ogniska. Patologiczna o nierównomiernym wzmocnieniu masa obejmująca trzon i ogon trzustki, ze zwapnieniami, naciekająca wnękę śledziony oraz śledzionę. Powiększone patologicznie zmienione okoliczne węzły chłonne. **B.** Badanie scyntygraficzne receptorów somatostatynowych (SRS) ^{99m}Tc EDDA-HYNIC TATE wykonane w technice tomograficznej (projekcja czołowa). Liczne patologiczne ogniska bardzo intensywnego gromadzenia radioizotopu w wątrobie, heterogenne ogniska gromadzenia w trzustce oraz pojedyncze w obrębie jamy brzusznej węzły chłonne.

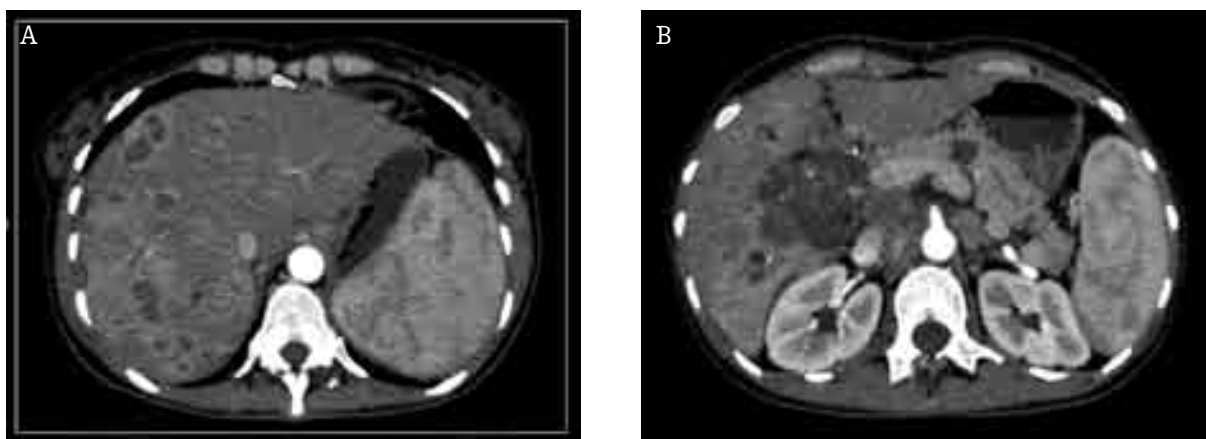


Figure 3. Female 44years old, clinically pancreatic tumour, without secretion. Histology – neuroendocrine carcinoma of high malignancy. Pancreatic tumour, multiple liver deposits, abdominal lymph nodes involvement, disease limited to the abdomen. **A** and **B.** CT of the abdomen after i.v. contrast enhancement, arterial/portal phase of examination: multiple focal lesions within liver, pancreatic head tumour mass, regional lymph node involvement. Somatostatin receptor scintigraphy (SRS) negative, no uptake within lesions seen in CT (not presented).

Rycina 3. Chora 44 lata, klinicznie guz trzustki, bez czynności wydzielniczej. Histologicznie rak neuroendokrynnny trzustki o wysokiej złośliwości (NECHM). Guz trzustki, zmiany przerzutowe w wątrobie, przerzuty do węzłów chłonnych, choroba ograniczona do jamy brzusznej. **A i B.** Badanie jamy brzusznej, po podaniu śr. Kontrastowego, faza tętniczo/wrotna: liczne zmiany przerzutowe w wątrobie, guz głowy trzustki oraz przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych. Badanie scyntygraficzne receptorów somatostatynowych (SRS) negatywne – brak gromadzenia w zmianach widocznych w TK.

Table 5. Overall sensitivity of CT and SRS consider all patients and also In two dominant subgroup of patients with neuroendocrine carcinoma of low malignancy (NECLM) and those with neuroendocrine carcinoma high malignancy (NECHM).

Tabela 5. Zbiorcze zestawienie czułości TK i SRS u wszystkich chorych z NET oraz w dominujących grupach raków neuroendokrynnnych o niskiej złośliwości (NECLM) i grupie raków neuroendokrynnnych o wysokiej złośliwości (NECHM).

	TK			SRS	
	liczba	zmiana pierwotna	przerzuty	zmiana pierwotna	przerzuty
wszyscy	59	72	67	69	69
NECLM	38	74	74	76	79
NECHM	11	82	82	30	70

wykonania badań biochemicznych (konsultacja endokrynologiczna, gastrologiczna i onkologiczna), wykonanie badań obrazowych – scyntygrafia receptorów somatostatynowych (SRS), spiralna wielorządowa TK z uwzględnieniem trójfazowego badania wątroby, USG, endoUSG z użyciem opcji dopplerowskiej oraz ewentualnie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej lub gruboigłowej,

2. operacji guza pierwotnego, wznowy oraz operacyjne-go usunięcia zajętych okolicznych węzłów chłonnych ze zmniejszeniem masy guza, jeśli zabieg nie może być radykalny (chirurg);
3. ustalenie rozpoznania histopatologicznego (patomorfolog);
4. ocena stopnia zaawansowania przy chorobie rozpoznanej operacyjnie/biopatycznie (badanie scyntygraficzne – SRS, specjalista medycyny nuklearnej) oraz trójfazowa tomografia komputerowa – radiolog);
5. leczenie pooperacyjne ustalone na podstawie wcześniejszych badań łącznie z weryfikacją patologiczną (chemio-

terapia – onkolog kliniczny, leczenie analogami somatostatyny – endokrynolog, embolizacja – radiolog oraz leczenie znakowanymi radioizotopami analogami somatostatyny lekarz medycyny nuklearnej).

Rozpoznanie wstępne.

Metody ustalenia rozpoznania wstępnego zależą od typu i umiejscowienia guza. Nowotwory wydzielające, czynne hormonalnie i prezentujące charakterystyczne objawy kliniczne mogą być stosunkowo szybko rozpoznane i leczone. Przykładami są zespół rakowiaka w przypadku guza wychodzącego ze środkowego odcinka trzustki (midgut), czy Zollinger-Ellissona w przypadku gastrinoma trzustki czy dwunastnicy [1,2,4,8,9]. Rozpoznanie w tych przypadkach zwykle ustala endokrynolog lub gastroenterolog. Badania biochemiczne poziomu chromograniny A (CgA), gastryny w surowicy krwi potwierdzają diagnozę kliniczną.

Z punktu widzenia diagnostyki obrazowej, najbardziej pomocną pojedynczą techniką obrazową pozwalającą

na dokładne kierunkowe badanie anatomiczne jest badanie scyntygraficzne – SRS [1,2,8,9,16,17]. Technika ta jest wysoce swoista w identyfikacji guzów z obecnym receptorem somatostatynowym. Każdorazowo wykonuje się obrazowanie całego ciała, co daje identyfikację zmian często niedostępnych w standardowym badaniu anatomicznym TK czy USG [13,14,17]. Dodatkowo dzięki badaniu uzyskujemy informacje, co do celowości leczenia analogami somatostatyny „zimnymi” lub „gorącymi” [21–23].

Guzy nieczynne hormonalnie i przebiegające z objawami dyspeptycznymi, rozpoznawane są często w rutynowym badaniu USG jamy brzusznej. Zwykle są to guzy trzustki sugerujące obecność raka. Do elementów różnicujących należy często, duży rozmiar guza przy braku zdecydowanych objawów klinicznych, które są charakterystyczne dla raka trzustki jak np. wyniszczenie nowotworowe oraz często obecność mnogich zmian przerzutowych w wątrobie, najczęściej oceniona w rutynowym badaniu USG jamy brzusznej [8,9,13]. Zmiany w wątrobie często są hiperechogeniczne i mają obraz typowy dla naczyniaka wątroby, dlatego mogą być błędnie rozpoznane. Wykonanie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej czy gruboigłowej, może w części przypadków rozstrzygnąć wątpliwości diagnostyczne. Ocena stopnia zaawansowania choroby przed leczeniem operacyjnym powinna być uzupełniona o badanie scyntygraficzne SRS oraz spiralną wielorzędową TK.

Należy podkreślić, że zdecydowanie większość tych guzów ma bogate patologiczne unaczynienie, powodujące wczesne wypełnienie środkiem kontrastowym w I tętniczej fazie badania z widocznym dodatkowym wypełnieniem w II wrotnej fazie, przy dość szybkim wypłukaniu się środka kontrastowego w fazie miąższowej, co często powoduje zlanie się zmian ogniskowych z prawidłowym miąższem wątroby i jest przyczyną zmniejszonej czułości badania TK [6,12,13,16]. Drobne zmiany w okolicach żołądkowo-trzustkowo-dwunastniczych mogą być czasami łatwiej widoczne w badaniu USG niż w badaniu TK. Dotyczy to w szczególności drobnych zmian pierwotnych rejonu głowy i trzonu trzustki wraz z wiankiem dwunastnicy, w którym wydaje się, że badanie endoUSG jest metodą z wyboru [1,2, 6,18].

W materiale niniejszej pracy 17 chorych z niespecyficznymi objawami klinicznymi guzów trzustki nieczynnych hormonalnie diagnozowanych było średnio 13,7 miesięcy. Jest to nieznacznie krócej niż w cytowanym piśmiennictwie, gdzie podawana jest rozpiętość od 2 do 7 lat. Jest to średni czas jaki upływa od momentu pierwszych objawów do ustalenia ostatecznego rozpoznania i kierunkowego leczenia [1–3,8]. Dostępność oraz prawidłowa interpretacja badań ultrasonograficznych przez radiologa, mogą w części tłumaczyć taki wynik.

Leczenie operacyjne guzów neuroendokrynnych było przeprowadzone w (83%), co stanowi większości przypadków. Dominowały operacje z zamiarem wycięcia zmiany w całości. W większości przypadków, z powodu zaawansowania procesu nowotworowego, leczenie polegało na ocenie ogniska pierwotnego, z zamiarem jego usunięcia lub zmniejszeniu masy guza i usunięciu w miarę możliwości

przerzutów [1,3,20]. Taktyka chirurgiczna różniła się więc od zasad przyjętych w chirurgii onkologicznej w odniesieniu do np. gruczolakoraka trzustki.

Rozpoznanie histologiczne w każdym przypadku było ustalone na podstawie badania mikroskopowego w połączeniu z badaniem immunohistochemicznym, pozwalającym na ocenę ekspresji markerów tych nowotworów. Podstawą rozpoznania była klasyfikacja WHO z 2000 r. łącząca cechy kliniczne i mikroskopowe nowotworów tj: lokalizację i wielkość guza; głębokość naciekania; obraz morfologiczny; obecność martwicy; ocenę aktywności proliferacyjnej anty Ki67 (przeciwciała MIB1) jako czynnika predykcyjnego w ocenie potencjalnej złośliwości; angiowazji [1–4].

W niniejszej pracy większość przypadków 55 (93%) okazała się „czystymi” guzami neuroendokrynnymi, a tylko 4 przypadki były mieszanymi postaciami raka neuroendokrynnego i raka gruczolowego.

Ocena stopnia zaawansowania guzów o typie NET opiera się głównie na badaniu scyntygraficznym (SRS), przeprowadzonym w technice całego ciała (WB) i tomograficznej SPECT. Badanie to było najbardziej użytecznym pojedynczym badaniem w ocenie obecności oraz stadium zaawansowania nowotworu. Z uwagi na małą zdolność rozdzielczą badania scyntygraficznego wszyscy chorzy mieli standardowo wykonane badanie TK. Z uwagi na dostępność, łatwość i powtarzalność wykonania TK, stanowi ona podstawową technikę badania anatomicznego [16,17]. Uzupełnieniem badania TK jest USG jamy brzusznej, powszechnie stosowane jako pierwszoplanowy test diagnostyki obrazowej [16,18]. Niestety badanie to jest wysoce subiektywne i zależy od umiejętności badającego oraz warunków anatomicznych chorego. Zaletą USG jest możliwość różnicowania węzłów chłonnych zmienionych nowotworowo od węzłów niezmienionych, posiadających ten sam wymiar, co stanowi poważny problem podczas badania TK.

Podsumowanie

Wytyczne do leczenia guzów o typie NET.

- NETWD guz neuroendokrynnny dobrze zróżnicowany (WHO typ Ia i Ib) – Neuroendocrine tumour well differentiated. – operacja i obserwacja;
- NECLM rak neuroendokrynnny o niskiej złośliwości (dobrze zróżnicowany – WHO typ II) – Neuroendocrine carcinoma low malignancy – po operacji radykalnej lub cytoredukcyjnej (zmniejszenie masy guza), w przypadku niepowodzenia i/lub braku tolerancji chemioterapii indukcyjnej lub paliatywnej przy obecnej wysokiej ekspresji SST leczenie ligandami receptora somatostatynowego „zimnymi” i/lub „gorącymi” (^{90}Y i/lub ^{177}Lu). Leczenie tego typu jest postępowaniem z wyboru w zaawansowanych postaciach guzów pochodzących z odcinka środkowego prajelita (*midgut carcinoid*).
- NECHM rak neuroendokrynnny o wysokiej złośliwości (nisko zróżnicowany – WHO typ III) – Neuroendocrine carcinoma high grade malignancy – operacja i następnie

chemioterapia, w przypadku pozytywnej SRS możliwość leczenia ligandami receptora somatostatynowego „zimnymi” i „gorącymi” (^{90}Y i/lub ^{177}Lu).

Wnioski

W podsumowaniu należy stwierdzić, iż diagnostyka NET jest procesem złożonym. Wymaga ona połączenia danych klinicznych, szczególnie w guzach hormonalnie czynnych z badaniami biochemicznymi, obrazowymi i histopatologicznymi. Obecnie połączenie metod obrazowania anatomicznego

z metodą czynnościową (SRS) jest standardem postępowania w diagnostyce obrazowej NET. Ocena poziomu chromograniny A (CgA) w surowicy krwi jest pomocna w przypadkach wymagających monitorowania obecności (potwierdzenie), wznowy oraz śledzenie efektów leczenia. Ostateczne rozpoznanie histologiczne wraz z oceną immunohistochemicznej ekspresji markerów guzów neuroendokrynnych ma kluczowe znaczenie w dalszym prowadzeniu chorych. Tak zintegrowana diagnostyka powinna być prowadzona w wyspecjalizowanych jednostkach posiadających doświadczony personel oraz wymaganą bazę diagnostyczną.

Piśmiennictwo:

1. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of aneuroendocrine tumours. *Endocr Rev* 2004; 25(3): 458–511.
2. Caplin ME, Wiedenmann B. The management of patients with neuroendocrine tumours. *Endocrine-Related Cancer* 2003; 80 (Suppl 1): 425–426.
3. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ i wsp. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998; 352: 799–805.
4. Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Cell System and Its Tumours. The WHO classification. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1014: 13–24.
5. Rindi G, Villanacci V, Ubbiali A. Biological and Molecular Aspects of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000; 62 (Suppl.1): 19–26.
6. Norheim I, Oberg K, Theodorsson-Norheim E. Malignant carcinoid tumors. *Ann Surg* 1987; 87: 206:115.
7. Reed NS. Management of Neuroendocrine Tumours. *Clin Oncol* 1999; 11: 295–302.
8. Halford S, Waxman J. The Management of carcinoid tumours. *Q J Med* 1998; 91: 795–798.
9. Oberg K. The use of chemotherapy in the management of neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 941–952.
10. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumour markers in neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000; 62 (Suppl 1): 33–38.
11. Lamberts SW, Hofland LJ, Nobels FR. Neuroendocrine tumour markers. *Front Neuroendocrinol* 2001; 22: 309–339.
12. Woodard PK, Feldman JM, Paine SS i wsp. Midgut carcinoid tumors: CT findings and biochemical profiles. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 400–5.
13. Pelage JP, Soyer P, Boudiaf M i wsp. Carcinoid tumours of the abdomen: CT features *Abdom Imaging* 1999; 24: 240–245.
14. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Reubi JC i wsp. ^{111}In -octreotide scintigraphy in oncology. *Digestion* 1993; 54 (Suppl 1): 84–7.
15. Shi W, Johnston CF, Buchanan KD, Ferguson i wsp. Localization of neuroendocrine tumours with ^{111}In DTPAoctreotide scintigraphy (Octreoscan): a comparative study with CT and MR imaging. *Q J Med* 1998; 91: 295–301.
16. Ricke J, Klose KJ. Imaging procedures in neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000; 62; Suppl 1: 39–44.
17. Reing JW, Dwyer AJ, Miller DL i wsp. Liver metastasis detection: comparative sensitivities of MR imaging and CT scanning. *Radiology* 1987; 162: 43–7.
18. Zimmer T, Scheruebl H, Faiss S i wsp. Endoscopic Ultrasonography of Neuroendocrine Tumours. *Digestion* 2000; 62 (Suppl. 1): 45–50.
19. Gehan EA, Tefft MC. Will there be resistance to the RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)? *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 179–181.
20. Matthews BD, Heniford BT, Reardon PR i wsp. Surgical experience with nonfunctioning neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am Surg* 2000; 66: 1116–1122.
21. Waldherr C, Pless M, Maecke HR i wsp. The clinical value of ^{90}Y -DOTA-D-Phe¹-Tyr³-octreotide (^{90}Y -DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann Oncol* 2001; 12: 941–945.
22. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL i wsp. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue ^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³octreotate. *Eur J Nucl Med and Mol Imag* 2003; 30: 417–422.
23. Paganelli G, Zoboli S, Cremonesi M i wsp. Receptor-mediated radiotherapy with ^{90}Y -DOTA-d-Phe¹-Tyr³-octreotide. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 426–434.