Διάγνωση των GEP-NETs

Περιεχόμενα

Η διάγνωση των GEP-NENs	1
Προεγχειρητική διερεύνηση	2
Γενικά	2
Απεικονιστικές εξετάσεις	3
Μορφολογικές απεικονιστικές εξετάσεις	8
Υπερηχογράφημα	8
AT1	.2
MRI2	1
ΑΤ ή MRI για τα NETs2	2
Μοριακές απεικονιστικές εξετάσεις και Υβριδικές τεχνικές	9
SRI/SRS2	9
PET-CT	4
⁶⁸ Ga-DOTA-peptides (SSA)3	4
¹⁸ FDG PET4	.1
Κοινά απεικονιστικά χαρακτηριστικά των ΝΕΤs και στρατηγικές απεικόνισης4	.5
Τυχαία και ψευδώς θετικά ευρήματα4	.7
Απεικόνιση για την παρακολούθηση της θεραπείας	.8
Συμπερασματικά4	.9
Ιστολογική ταυτοποίηση, διαβάθμιση και διαφοροποίηση	2
Βιβλιογραφία5	6

Η διάγνωση των GEP-NENs

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι του πεπτικού συστήματος είναι συνήθως αργά αυξανόμενα νεοπλάσματα που έχουν γενικά ευνοϊκή πρόγνωση. Ακόμα κι αν οι περισσότεροι από τους ασθενείς έχουν μεταστατικούς ή τοπικά προχωρημένους όγκους, η χειρουργική θεραπεία, από την εκτομή μέχρι την μεταμόσχευση, παραμένει η μόνη πιθανή θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς αυτούς. Ωστόσο, λόγω των πολύ λίγων RCTs (Randomized controlled trials), η βέλτιστη χειρουργική επέμβαση μέσα σε μια στρατηγική συνολικής και διεπιστημονικής προσέγγισης παραμένει σχετικά αμφιλεγόμενη και θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του όγκου, ειδικά την ανατομική τους θέση, το grade και την σχέση τους με γενετικά σύνδρομα ^{1, 2}.

Συνολικά, η χειρουργική θεραπεία, παραμένει η μόνη πιθανή θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς αυτούς και θα πρέπει να την σκεπτόμαστε πάντα, ακόμη και με παρουσία σύγχρονων μεταστάσεων ή τοπικά προχωρημένων όγκων ^{1, 3-22}.

Για να φθάσουμε στην θεραπεία των NETs, προαπαιτείτε η ακριβής διάγνωση, με μια μεθοδολογία που έχει περιγραφεί πολλές φορές αλλά θα συνεχίσει να περιγράφεται μια και τα δεδομένα συνεχώς αλλάζουν^{23, 24}.

Σε γενικές γραμμές, η αξονική η/και η μαγνητική τομογραφία είναι οι μέθοδοι εκλογής για την αρχική διάγνωση και παρακολούθηση των ασθενών. Το SST σπινθηρογράφημα (Octreoscan, Tektrotyd) ίσως δεν συνιστάται για παρακολούθηση ρουτίνας, αλλά μάλλον ως εξέταση κατάλληλη για να απαντήσει σε συγκεκριμένα κλινικά ερωτήματα, όμως σε κάποια του μορφή πιθανότατα είναι απαραίτητο στην πορεία της νόσου. Η βιοχημική αξιολόγηση των βιοδεικτών στον ορό και στα ούρα συστήνεται ανάλογα με τον πρωτοπαθή όγκο και τα συμπτώματα (έχει ήδη περιγραφεί πιο πάνω στους βιοδείκτες).

Στο παρόν κεφάλαιο, θα συζητήσουμε το ρόλο της διάγνωσης των GEP-NENs ως μια γενική θεώρηση και στα οικεία κεφάλαια κάθε ενός ΝΕΤ ξεχωριστά, θα συζητήσουμε λεπτομερώς την διάγνωση με τις ιδιαιτερότητες της.

Προεγχειρητική διερεύνηση

Γενικά

Η προεγχειρητική διερεύνηση γίνεται όπως και σε κάθε άλλον ασθενή που πρόκειται να υποβληθεί σε μια βαρέως τύπου επέμβαση, ειδικά όμως για τα GEP-NENs η προεγχειρητική διερεύνηση απαιτεί:

- Να διαγνωσθούν ή να αποκλειστούν γενετικά σύνδρομα όπως το MEN-1, η νόσος von Hippel-Lindau, η NF-1 κ.α. μια και οι κληρονομικές αυτές νόσοι απαιτούν μια συγκεκριμένη προεγχειρητική διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση, διαχείριση, καθώς και μετεγχειρητική παρακολούθηση. Η συνεργασία εδώ των νευροενδοκρινολόγων και άλλων ειδικοτήτων είναι απαραίτητη και επ ουδενί δεν πρέπει να αγνοείται.
- 2. Να σταδιοποιηθεί ο όγκος με την τρέχουσα σταδιοποίηση, με όλες τις δυνατότητες που μας παρέχει το σύστημα υγείας που ανήκουμε αλλά και με όλη την δύναμη της τεχνολογίας, και φυσικά πρέπει να γνωρίζουμε την λειτουργικότητα ή μη του όγκου και την ένταση της.
- Να γνωρίζουμε πριν από τις χειρουργικές μας προτάσεις, την φυσική ιστορία του ΝΕΤ σύμφωνα με την φύση του, την λειτουργικότητα του, το στάδιο του, την διαφοροποίηση του και το grade του, ενθυμούμενοι πάντα την αργή εξέλιξη της νόσου.
- 4. Τέλος, μέσω της γνώσης όλων των πιο πάνω, να προσδιορίσουμε την σχέση οφέλουςκινδύνου της χειρουργικής επέμβασης, για τον συγκεκριμένο ασθενή, έτσι ώστε να προσδιορίσουμε την σωστή θεραπεία που θα μας δώσει την μακρότερη και ποιοτικά καλύτερη επιβίωση για αυτόν.

Έτσι κάθε είδους εξέταση μπορεί να είναι χρήσιμη για την επίτευξη των σκοπών μας, αλλά η κλινική εξέταση και οι απλές βιοχημικές εξετάσεις είναι πάντα απαραίτητες. Αυτές είναι, οι γενικοί και ειδικοί βιοδείκτες όπως (χρωμογρανίνη Α, 5-ΗΙΑΑ των ούρων κ.α.), οι ειδικές ορμόνες (γαστρίνη, γλυκαγόνη, σωματοστατίνη κλπ.), καθώς και διάφορες απεικονιστικές μέθοδοι όπως η αξονική τομογραφία (CT), η μαγνητική τομογραφία (MRI) και εξετάσεις πυρηνικής ιατρικής απεικόνισης.

Απαιτείται λόγω της φύσης της νόσου οι απεικονιστικές εξετάσεις να είναι υψηλής ποιότητας ^{25, 26} μια και είναι συχνό φαινόμενο στον ελληνικό χώρο, οι εξετάσεις αυτές να είναι

χαμηλής ποιότητας για την φύση της νόσου. Ένας ακόμη κυρίαρχος λόγος για την διενέργεια τέτοιων υψηλού απαιτήσεων απεικονιστικών εξετάσεων είναι το ότι ο σχεδιασμός τέτοιων τεχνικά "demanding" επεμβάσεων (mapping road to surgery) δεν μπορεί να γίνεται μέσα από ένα πόρισμα μια "μη τέλειας εξέτασης" αλλά μόνο μέσω της πλήρους γνώσης των χειρουργών στην ανάγνωση και ανάλυση των δεδομένων αυτών των εξετάσεων.

Γενικά για τα NETs η AT (συμπεριλαμβανομένη αυτής των 3 φάσεων του ήπατος) είναι η βασική εξέταση για την διάγνωση, σταδιοποίηση, και την παρακολούθηση της θεραπείας των. Με την AT ο χαρακτηρισμός των λεμφαδένων είναι δύσκολος και δεν ανιχνεύονται καλά οι οστικές μεταστάσεις.

Η MRI με σκιαγραφικό iv συμπεριλαμβανομένων των ακολουθιών διάχυσης, προτιμάται για το ήπαρ, το πάγκρεας, τον εγκέφαλο και τα οστά. Η μαγνητική τομογραφία δεν είναι ιδανική για τον πνεύμονα και για άλλες περιοχές με μεγάλη έκταση, λόγω του χρόνου που απαιτείται.

Η υπερηχοτομογραφία (US) είναι συχνά η αρχική μέθοδος διάγνωσης των ηπατικών μεταστάσεων και όταν ενισχύεται με σκιαγραφικό (CEUS) είναι εξαιρετική για τον χαρακτηρισμό των ηπατικών βλαβών που παραμένουν αμφίβολες στην AT/MRI. Η υπό US καθοδηγουμένη βιοψία ηπατικών μεταστάσεων είναι η πιο συχνή επεμβατική μέθοδος στα NETs και μέθοδος επιλογής, ενώ αντίθετα στις βλάβες του πνεύμονα είναι η βιοψία υπό AT. Τέλος το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) είναι μια πολύ καλή μέθοδος για την ανίχνευση μικρών pNETs, ειδικά σποραδικών ινσουλινωμάτων²⁷, και για την ανίχνευση και σταδιοποίηση γαστροδωδεκαδακτυλικών και ορθικών NETs και μας δίνει την πιο σημαντική βοήθεια κατά την χειρουργική επέμβαση στο ήπαρ και το πάγκρεας (βιοψίες, RFA κ.α.)

Έχοντας στο μυαλό αυτά, μπορεί να απαιτηθούν και ακόμα πιο εξειδικευμένες εξετάσεις όπως η εντερογραφία ή εντερόκλυση (CT ή MRI) που μπορεί να είναι εξαιρετικά χρήσιμες στην ανίχνευση μικρών si-NENs, ειδικά όταν ανακαλύπτονται ηπατικές μεταστάσεις αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας^{28, 29}. Σε πολλές διαφορετικές καταστάσεις με NETs, όπως στα si-NENs κ.α., η ενδοσκόπηση του πεπτικού, ανωτέρου και κατωτέρου, είναι απαραίτητα εργαλεία στην πλήρη διερεύνηση του ασθενούς.

Οι απεικονιστικές εξετάσεις πυρηνικής ιατρικής θα πρέπει να επιλέγονται ανάλογα με το μέγεθος του όγκου, την ανατομική του θέση και τελευταία και με το grade αυτού. Γενικά σε όλα τα GEP-NETs πρέπει να διενεργείται ¹¹¹In-somatostatin receptor scintigraphy (SRS) που θα αντικατασταθεί σύντομα από το ⁶⁸GA-DOTATOC PET/CT ³⁰, που είναι και η εξέταση επιλογής για τα pNETs (στην Ελλάδα ελπίζουμε να έχουμε την εξέταση σε λίγους μήνες). Η ⁶⁸GA-DOTATOC PET/CT είναι ανώτερη από το SRS μια και διευκολύνει τη διάγνωση των περισσότερων τύπων βλαβών στα NETs, π.χ. λεμφαδενικές μεταστάσεις, οστικές μεταστάσεις, ηπατικές μεταστάσεις, περιτοναϊκές βλάβες και πρωτοπαθή si-NENs ³⁰. Για τα χαμηλής διαφοροποίησης NETs το ¹⁸F-FDG-PET (G3 και υψηλά G2, τα οποία έχουν γενικώς υψηλότερο μεταβολισμό γλυκόζης και μικρότερη έκφρασης των υποδοχέων σωματοστατίνης από τα G1/G2 NETs) είναι απαραίτητο. Για όλα αυτά δεν υπάρχει, προς το παρόν, σαφής συναίνεση ^{1, 30}.

Απεικονιστικές εξετάσεις

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι αντιπροσωπεύουν μια σημαντική διαγνωστική πρόκληση γιατί οι κλινικές του εκδηλώσεις είναι ευμετάβλητες, μη ειδικές και συνήθως παρουσιάζονται αργά, συχνά όταν οι ηπατικές μεταστάσεις είναι ήδη εμφανείς³¹. Στην διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση των όγκων αυτών, ανακύπτουν δύο κρίσιμα ζητήματα: πρώτον, η ανάγκη για τον εντοπισμό της παρουσίας του όγκου(ων) και, δεύτερον να χωροθετηθούν ανατομικά, δηλαδή να οριστεί η κύρια θέση και να αξιολογηθεί η τοπική νόσος και οι απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Το ιδανικό είναι μια διαγνωστική ακολουθία, να καταγράφει την συνολική εικόνα του ασθενούς και του όγκου (θέση, μεταβολική δραστηριότητα κ.α.). Μέχρι σήμερα, έχουμε εξετάσεις με καλή ανάλυση και διάκριση μεταξύ όγκων και ανατομικών δομών και ανάδειξη των λειτουργικών χαρακτηριστικών του όγκου αλλά φαίνεται ότι στο μέλλον, η συγχώνευση των εικόνων (fusion) με παράλληλη ανάλυση των βιολογικών και γονιδιωματικών πληροφοριών θα μας δώσει την δυνατότητα να ενισχύσουμε σημαντικά τις διαγνωστικές μας ικανότητες.

Η διαγνωστική απεικόνιση σήμερα, διαδραματίζει καίριο ρόλο στη διάγνωση, σταδιοποίηση, επιλογή θεραπείας και στην παρακολούθηση για τους νευροενδοκρινείς όγκους. Η ανατομική χωροθέτηση ενός ΝΕΤ απαιτείται για την διάγνωση στους περισσότερους ασθενείς^{30, 32-35}. Οι απεικονιστικές εξετάσεις είναι το κυρίαρχο μέσο σταδιοποίησης³⁶ και συμβάλλει στον καθορισμό της πρόγνωσης, μια και πολλά απεικονιστικά χαρακτηριστικά ενός ΝΕΤ μας βοηθούν στις θεραπευτικές μας επιλογές³³. Η απεικόνιση είναι ο πιο αξιόπιστος τρόπος παρακολούθησης της εξέλιξης της νόσου και ανταπόκρισης στην θεραπεία^{24, 33, 37}.

Παρά το γεγονός ότι η ίδια απεικόνιση δεν μπορεί να μας πει εάν ένα NET είναι λειτουργικό ή όχι, ένας μεγάλος όγκος στην AT ή την MRI σε έναν ασθενή χωρίς συγκεκριμένα συμπτώματα έντονα υποδηλώνει ότι ο όγκος είναι μη λειτουργικός, ενώ ένας μικρό όγκος σε έναν παρόμοιο ασθενή δεν μπορεί να αποκλείσει την λειτουργικότητα ³³. Ακόμη και για το grade του όγκου, όπως ορίζεται από τους υπερπλαστικούς δείκτες του όγκου (π.χ. Ki-67), οι λειτουργικές απεικονίσεις μπορούν να μας δώσουν μια εικόνα του grade του όγκου και ακόμα μας βοηθούν να επιβεβαιώσουμε ή όχι την ταχύτητα ανάπτυξης του όγκου στην πορεία της νόσου ³⁸. Επίσης, μπορεί να καθορίσουν την ακαταλληλότητα ορισμένων συστηματικών θεραπειών, όπως η θεραπεία με (PRRT) ³⁹ (βλέπε μοριακές απεικονίσεις πιο κάτω). Τέλος, η απεικόνιση είναι επίσης η πιο αξιόπιστη μέθοδος για την παρακολούθηση ασθενών οι οποίοι είναι φορείς μεταλλάξεων που τους προδιαθέτουν σε κληρονομικά NETs όπως οι ασθενείς με MEN-1⁴⁰.

Αν οι εκτεταμένες μελέτες απεικόνισης δεν αναδείξουν τον όγκο, η διάγνωση ενός ΝΕΤ αμφισβητείται σοβαρά και εναλλακτικές διαγνώσεις πρέπει να διερευνηθούν ^{37, 41, 42}.

Οι απεικονιστικές εξετάσεις που κυρίως χρησιμοποιούνται για την διάγνωση των GEP-NENs είναι ^{32, 43}:

- 1. Μορφολογικές (ανατομικές)
 - a. το Υπερηχογράφημα (US)
 - i. Διακοιλιακό (US)
 - ii. Ενδοσκοπικό (EUS)
 - iii. Διεγχειρητικό (IOUS).
 - b. η AT (CT) (συμπεριλαμβανομένης της CT-εντερογραφίας)
 - c. η Μαγνητική τομογραφία (MRI, MT), (συμπεριλαμβανομένης της MRIεντερογραφίας)
- 2. Μοριακές (λειτουργικές)¹
 - a. το Σπινθηρογράφημα υποδοχέων σωματοστατίνης (SRI/SRS με ¹¹¹ In pentetreotide, και ως single photon emission computed tomography (SPECT))
 - b. η Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων ή PET-CT (⁶⁸Ga-DOTA-peptides (SSA)², ¹⁸FDG-PET/CT, ¹⁸F-DOPA και ¹¹C-5-HTP κα.).

¹ Χρησιμοποιούν ακτίνες γ ή ποζιτρόνια.

^{2 68}Ga-SSA-PET/CT

Θα μιλήσουμε για αυτές τις εξετάσεις γενικά, γιατί σε κάθε τύπο ΝΕΝ απαιτούνται ειδικές εξετάσεις που αναπτύσσονται στα οικεία κεφάλαια (π.χ. εντερογραφία, αγγειογραφία κλπ.). Συνήθως σε κάθε ασθενή απαιτείται ένας συνδυασμός από ανατομικές και λειτουργικές τεχνικές για τη βελτιστοποίηση της ευαισθησίας και ειδικότητας ^{44, 45}.

Λόγω της μεγάλης ετερογένειας των NETs π.χ. Ki-67 και προφίλ των SSTRs, καμιά εξέταση δεν είναι από μόνη της εντελώς αποτελεσματική, και συνολικά αυτές παρουσιάζουν μια ευαισθησία και ειδικότητα της τάξεως του 80-90%⁴⁶ (Εικ. 87, 88).

Ο ρόλος της κάθε απεικόνισης ανάλογα με τον τύπο του ΝΕΤ και ανάλογα με την πορεία της νόσου αναδεικνύεται μέσα από δύο πολύ ωραίους πίνακες από τους Bodei L et al. ³² (Εικ. 88, 89) και σε διαφόρους πίνακες (Πίνακες 4-10) από τους Sundin A et al. ³⁰.

Συνεπώς, η απεικόνιση παίζει καθοριστικό ρόλο στα NETs (διάγνωση, σταδιοποίηση, επιλογή θεραπείας και παρακολούθηση) και η τρέχουσα εξελισσόμενη έρευνα στον τομέα αυτό δημιουργεί την "precision medicine", που παρόλο που είναι υψηλού κόστους υπόσχεται πολλά⁴⁷ (Εικ. 90). Η πρόσφατη αναγνώριση των CTCs και των ειδικών NETs μεταγραφών (transcripts) σε ολικό αίμα, υποδηλώνει ότι αυτή η στρατηγική μπορεί να επιτρέψει την έγκαιρη διάγνωση και τον εντοπισμό των βλαβών και μπορεί να παρέχει την βάση για καλύτερη προσδιορισμό της πρόγνωσης και ακόμη και να χρησιμοποιηθεί και για θεραπευτικές συστάσεις^{32,48}.

Το μέλλον της απεικόνισης ίσως ανήκει στην Ραδιομική (Radiomics), που είναι ένα πεδίο ιατρικής μελέτης που στοχεύει στην εξαγωγή μεγάλου αριθμού ποσοτικών χαρακτηριστικών από ιατρικές εικόνες χρησιμοποιώντας αλγόριθμους χαρακτηρισμού δεδομένων^{49,50}. Αυτά τα χαρακτηριστικά, γνωστά ως ραδιομικά χαρακτηριστικά, έχουν τη δυνατότητα να αποκαλύπτουν χαρακτηριστικά ασθενειών που δεν μπορούν να εκτιμηθούν με γυμνό μάτι στις τομογραφικές απεικονιστικές εξετάσεις⁵¹. Αυτά τα διακριτά χαρακτηριστικά απεικόνισης μεταξύ μορφών της νόσου, μπορεί να είναι χρήσιμα για την διάγνωση και την πρόγνωση της θεραπευτικής ανταπόκρισης για διάφορες καταστάσεις, παρέχοντας έτσι πολύτιμες πληροφορίες για την εξατομικευμένη θεραπεία^{50,52,53}. Η τεχνολογία της ραδιομικής προέκυψε από τον ιατρικό τομέα της ογκολογίας⁵⁴ και είναι η πιο προηγμένη στις εφαρμογές στον τομέα αυτό. Ωστόσο, η τεχνική μπορεί να εφαρμοστεί σε οποιαδήποτε ιατρική μελέτη όπου μια ασθένεια ή μια κατάσταση μπορεί να απεικονισθεί τομογραφικά. Έτσι σήμερα πολλοί πιστεύουν ότι το μέλλον της μοριακής απεικόνισης έγκειται στην Ραδιομική (Radiomics), δηλαδή στον ποιοτικό και ποσοτικό χαρακτηρισμό των φαινοτύπων του όγκου σε συσχετισμό με τη γονιδιωματική του όγκου και την πρωτεομική αυτού, για μια εξατομικευμένη διαχείριση των όγκων⁵⁵.



Εικόνα 87: Μέθοδοι για τον προσδιορισμό των πρωτοπαθών και μεταστατικών GEP-NENs. Τα στοιχεία συγκεντρώθηκαν από 52 μελέτες και είναι μέσες τιμές (95% Cl). Τα δεδομένα για την ειδικότητα και την ευαισθησία δεν είναι συγκρίσιμα μεταξύ των μελετών. S = Calculated sensitivity. Από ³².

	Primary	Localization	Staging	Restaging	Therapy selection	Modification of management
GEP	Pancreas (functional) ^a	SRI [21, 47, 114, 115] EUS [1, 8] CT/MRI [8, 116] ¹¹ C-5-HTP [26]	SRI + CT/MRI [5, 6] ¹¹ C-5-HTP [26]	SRI + CT/MRI [5, 6] ¹¹ C-5-HTP [26]	SRI: SSA, PRRT [48] CT/MRI: surgery [1]	SRI [47, 57] FDG [29]
	Pancreas (nonfunctional)	EUS [1, 8] SRI [17, 21, 115, 117] CT/MRI [8, 116]	SRI + CT/MRI [5, 6] ¹¹ C-5-HTP [26]	SRI + CT/MRI [5, 6] ¹¹ C-5-HTP [26]	SRI: SSA, PRRT [48] CT/MRI: surgery [1]	SRI [47, 57] FDG [29]
	Duodenum	SRI [21, 114, 115] EUS [1]	SRI + CT/MRI [5, 6] ¹¹ C-5-HTP [26]	SRI + CT/MRI [5, 6] ¹¹ C-5-HTP [26]	SRI: SSA, PRRT [48] CT/MRI: surgery [1]	SRI [47, 57] FDG [29]
	Small bowel	SRI [17, 117–119] video-capsule DB enteroscopy [120] CT [8]	SRI + CT/MRI [5, 6] ¹⁸ F-DOPA [58]	SRI + CT/MRI [5, 6] ¹⁸ F-DOPA [58]	SRI: SSA, PRRT [48] CT/MRI: surgery [1]	SRI [117] FDG [29]
	Gastric	EUS [8] SRI [121] CT [121]	SRI + CT/MRI [5, 6]	SRI + CT/MRI [5, 6]	SRI: SSA, PRRT [48] Endoscopy: resection [121]	
	Colon	EUS [8] SRI [121] CT [121]	SRI + CT/MRI [5, 6]	SRI + CT/MRI [5, 6]	Endoscopy: resection [121] SRI: SSA, PRRT [48] CT: surgery [1]	SRI [57] FDG [29]
	Rectum	EUS [8] SRI [121] CT/MRI	SRI + CT/MRI [5, 6]	SRI + CT/MRI [5, 6]	SRI: SSA, PRRT [48] CT: surgery [1] Endoscopy: resection [1]	SRI [57] FDG [29]
Bronchial	Bronchia	Bronchoscopy [120] SRI [122]	SRI [123] CT [123] FDG [124]	SRI [123] CT [123] FDG [124]	Bronchoscopy: resection [120] CT (MRI): surgery [123] SRI: SSA, PRRT [48]	SRI [57] FDG [29]
Unknown	Unknown	SRI [125]	SRI + CT/MRI [5, 6]	SRI + CT/MRI [5, 6]	SRI: SSA, PRRT [48] CT: surgery, locally directed ablative therapies [121]	SRI [57] FDG [29]

GEP = Gastroenteropancreatic; SRI = somatostatin receptor imaging with either ¹¹¹In-pentetreotide or PET/CT with 68 Ga-DOTA-SSA; DB enteroscopy = double-balloon enteroscopy. ^a Except for insulinoma.

Εικόνα 88: Ο ρόλος των μορφολογικών και μοριακών τεχνικών απεικόνισης στα NETs. Από ³².

a Anatomic imaging

	MDCT		MRI		US techniques			
Technical	High spatial resolution	n (2–4 mm or below)	High spatial resolution (2–4 mm) Absence of radiation exposure				radiation exposure	
points	Multiplanar imaging			High soft-tissue contrast				
	Volume rendering			iplanar imaging				
	High sensitivity for sm (CT enterography)	all-bowel lesions	Volu	me rendering				
			Abser	nce of radiation exposur	e			
Clinical points	Initial assessment, loca restaging and definitio operability	lization, staging, n of margins for	Local defini and p	ization, staging, restagir ition of margins for ope problem-solving techniq	ng, rability ue	Abdominal for liver/ab	US: biopsy guidance dominal lesions	
	High sensitivity for pu and brain lesions	lmonary, hepatic	High hepat	sensitivity for pancreati ic lesions	c and	CEUS: poss of dubious	sible characterization lesions at CT/MRI	
	Availability, rapidity a	nd reproducibility	Repro	oducibility		EUS: high s NETs, guid	ensitivity for pancreatic ance for biopsy	
	Independency of body of disease	habitus and extent	Visua ducts	lization of the biliary an (cholangiopancreatic M	id pancreatic IRI)	IOUS: delir pancreatic	neation of liver and lesions before resection	
	Biopsy guidance for thoracic lesions Use of organ-specific contrast media							
b Molecul	ar imaging							
	¹¹¹ In-pentetreotide	⁶⁸ Ga-peptides		¹⁸ F-DOPA	¹¹ C-5-HTP		¹⁸ FDG	
Technical points	Whole-body technique	Whole-body technique		Whole-body technique	Whole-body technique	7	Whole-body technique	
	Multiplanar imaging	High spatial resolution (4–6 mm)	High spatial resolution (4–6 mm)	High spatial resolution (4–6 mm)	High spatial resolution (4–6 mm)	
	Possibility of coregistration with high-resolution CT	Multiplanar imaging coregistration with	g and CT	Multiplanar imaging and coregistration with CT	Multiplanar and coregist CT	imaging ration with	Multiplanar imaging and coregistration with CT	
	Approved radiopharmaceutical for NET imaging	Single-day procedure		e Single-day procedure Single-day p		procedure	Single-day procedure	
		Semiquantification uptake (SUV)	of	Semiquantification of uptake (SUV)	Semiquantif uptake (SUV	fication of (//	Semiquantification of uptake (SUV)	
Clinical points	Clinical Localization, staging, Localization, staging points restaging and restaging and therapeutic therapeutic indication indications		g, ons	Localization, staging, restaging and study of neuroendocrine metabolism	g, Localization, staging, restaging and study of neuroendocrine metabolism		Prognostic evaluation	
	High sensitivity for lesions ≥1 cm, including difficult or unexpected sites	High sensitivity, including difficult o unexpected sites	r	High sensitivity, especially for carcinoids	High sensiti especially fo pancreatic N	vity, r VETs	Imaging of high G2 and G3 tumors	
		Possibility of labelin same peptide used for PRRT	ig the or	Alternative or a problem-solving tool when SRI is negative	Alternative problem-sol when SRI is	or a ving tool negative		

Εικόνα 89: Πλεονεκτήματα των μορφολογικών (α) και μοριακών τεχνικών απεικόνισης (β). Από ³².



Εικόνα 90: Ένα διάγραμμα Venn με τις εμπλεκόμενες εξετάσεις στην διάγνωση ενός NET. ¹¹¹In-OCT = ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy, ⁶⁸Ga-PET = PET with ⁶⁸Ga-DOTA-peptides, ¹⁸F-DOPA = ¹⁸F-dihydroxyphenylalanine, ¹¹C-5-HTP = ¹¹C-5-hydroxy- L -tryptophan, FNA = fine-needle aspiration, FNB = fine-needle biopsy, CTC = circulating tumor cells. Από ³².

Μορφολογικές απεικονιστικές εξετάσεις

Υπερηχογράφημα

Το διακοιλιακό υπερηχογράφημα (US), είναι συχνά η πρώτη χρονικά απεικονιστική μέθοδος που χρησιμοποιείται στα NETs. Αυτό απλά βασίζεται στην μεγάλη διαθεσιμότητα της μεθόδου και στο ότι είναι απλή και μη επεμβατική εξέταση. Η ευαισθησία και ακρίβεια όμως του US, είναι ωστόσο χαμηλή. Όμως το US επιτρέπει την καθοδήγηση της βελόνας βιοψίας για την διάγνωση (FNA ή core biopsy) σχετικά εύκολα, και οι νέες τεχνικές, contrast-enhanced US (CEUS), EUS και IOUS επέτρεψαν την αύξηση της ευαισθησίας της μεθόδου^{30,56} (Πίνακας 4).

Η υπερηχοτομογραφία χρησιμοποιεί ήχο υψηλής συχνότητας (MHz) και, όπως και η μαγνητική τομογραφία, δεν εκθέτει τον ασθενή σε ακτινοβολία. Με ένα ηχοβολέα υψηλής συχνότητας (10-12 MHz) ελέγχονται τα επιφανειακά όργανα και ιστοί (π.χ. θυρεοειδής και παραθυρεοειδείς αδένες) με υψηλή χωρική ανάλυση, ενώ ηχοβολείς με μια χαμηλότερη συχνότητα (3-7 MHz) έχουν καλύτερη διείσδυση αλλά χαμηλότερη χωρική ανάλυση και χρησιμοποιούνται ως εκ τούτου για να εξετασθούν ενδοκοιλιακά και οπισθοπεριτοναϊκά όργανα.

Το υπερηχογράφημα είναι επίσης μια εύχρηστη μέθοδος καθοδήγησης της βελόνας για βιοψίες όγκων εντός της κοιλίας αλλά όχι στο θώρακα, δεδομένου ότι με το US δεν μπορούμε να διακρίνουμε τον πνευμονικό ιστό λόγω αεροπλήθειας, και αυτό το μειονέκτημα περιορίζει τις δυνατότητες της εφαρμογής του για την παρακολούθηση ασθενών με NETs έξω από την περιτοναϊκή κοιλότητα ⁵⁷.

Το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημά (EUS) είναι **η πιο ευαίσθητη τεχνική** για τη διάγνωση των pNETs ⁵⁸⁻⁶⁰, αν και η διαθεσιμότητά του εξακολουθεί να είναι περιορισμένη. Ενδοσκοπικά με το EUS μπορούμε με παρακέντηση με λεπτή βελόνη να πάρουμε υλικό για κυτταρολογική διάγνωση (FNA), ή ιστό για βιοψία πυρήνα (core biopsy) για ιστοπαθολογική διάγνωση ^{56, 61} και τον προσδιορισμό του Ki-67 ⁶², και φυσικά η τεχνική συνδυάζεται και με CEUS ⁵⁸ (Εικ. 91).

Με την τεχνική της ενδοφλέβιας αντίθεσης <u>(CEUS</u>), χρησιμοποιώντας μικροφυσαλίδες (π.χ. air, sulfur hexafluoride κα) ⁶³, μπορούμε να ανιχνεύσουμε ηπατικές μεταστάσεις < 0,5 cm που συνήθως δεν είναι ανιχνεύσιμες με την ΑΤ ή την ΜΤ ^{64, 65} (Εικ. 92). Το CEUS είναι επίσης μια πολύ αξιόλογη εναλλακτική λύση της ΜΤ, για να εκτιμήσει αμφίβολες ηπατικές βλάβες στην ΑΤ, και με δυναμικές τεχνικές μας επιτρέπει τον χαρακτηρισμό των ηπατικών βλαβών βάσει της προσαγωγού και απαγωγού ροής του σκιαγραφικού μέσου ⁶⁵.

Το διεγχειρητικό υπερηχογράφημα (IOUS) είναι μια άλλη εξέλιξη και είναι ένα από τα πιο απαραίτητα εργαλεία μας (ανοικτή ή λαπαροσκοπική προσέγγιση) στην χειρουργική του ήπατος και του παγκρέατος ³⁰. Διεγχειρητικά διευκολύνει την απεικόνιση των pNETs και των μεταστάσεων του ήπατος (Εικ. 93).

Η υπερηχοτομογραφία (US) είναι λοιπόν συχνά, η αρχική απεικονιστική εξέταση σε NETs ειδικά για την διάγνωση των ηπατικών μεταστάσεων και το CEUS είναι εξαιρετική μέθοδος για τον χαρακτηρισμό των ηπατικών βλαβών που παραμένουν αμφίβολες στην AT/MRI. Το US είναι η μέθοδος επιλογής για την βιοψία για την ιστοπαθολογική διάγνωση των NETs εκτός θώρακα, και το EUS είναι η πιο ευαίσθητη μέθοδος για τη διάγνωση των pNETs, και επιπλέον επιτρέπει την βιοψία αυτών. Το IOUS είναι απαραίτητο εργαλείο στην διαχείριση των NETs και των μεταστάσεων τους στο χειρουργείο.

Πίνακας 4: Μελέτες στην βιβλιογραφία σχετικά με την ευαισθησία, την ειδικότητα και το ποσοστό ανίχνευσης με US, EUS, IOUS, και CEUS. Η βιβλιογραφία στην τελευταία στήλη είναι από τους Sundin A et al.³⁰.

Type of NET and US method	Sensitivity mean (range)	Specificity mean (range)	Detection rate mean (range)	Number of pat./ studies	Reference
pNETs					
US			39%	250/6	61-66
			(17–76)		
EUS			86%	220/9	9, 62, 63, 66,
			(75-97)		70-74
	86% (82-93)	92% (86-95)		149/3	67-69
IOUS			92%	127/4	64, 66, 75, 76
			(74–96)		
Insulinoma					
EUS			86%	250/12	63, 64, 72,
			(57–100)		77-85

IOUS			92%	264/9	66, 75, 76,
			(84–100)		86-91
Duodenal tumors and		<u>.</u>			
lymph node					
metastases					
US			18%	25/1	66
EUS			63%	59/2	72
Liver metastases					-
US	88%	95%		131/1	12
CEUS	82%			48/1	92



Εικόνα 91: EUS ασθενούς με ινσουλίνωμα όπου διακρίνεται η σχέση του με τον παγκρεατικό πόρο(ΠΠ) (άνω) και η βιοψία αυτού υπό EUS για τον προσδιορισμό της φύσης του όγκου και τον έλεγχο του KI-67.



Εικόνα 92: CEUs ασθενούς με ηπατική μετάσταση από NETs. Οι μικροφυσαλίδες δεν περνούν στα πολύ μικρά αγγεία του όγκου συνεπώς οι μεταστάσεις εμφανίζονται υπόηχες (αριστερή εικόνα).



Εικόνα 93: IOUS και LIOUS.

AT

Η Αξονική Τομογραφία (CT, multidetector CT (MDCT)) είναι ο βασικός τρόπος απεικόνισης για την αρχική ακτινολογική διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση της νόσου ^{30, 66, 67}, και η πρώτη μας

επιλογή για την παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική εκτομή με θεραπευτική πρόθεση ⁵⁷.

Διάφορες τεχνικές της ΑΤ (MDCT) μπορεί να μας είναι χρήσιμες όπως, η ΑΤ αγγειογραφία ή η πρώιμη αρτηριακή φάση, με την οποία μπορούμε να αναδείξουμε πολύ καλά την αρτηριακή ανατομία του όγκου και του οργάνου και, η καθυστερημένη αρτηριακή φάση (10-15 sec αργότερα, ονομάζεται επίσης portal-venous inflow φάση), με την οποία αναδεικνύονται μικροί αρτηριακοί κλάδοι πλήρεις σκιαγραφικού και είναι η καλύτερη φάση με την οποία αναδεικνύονται αγγειοβριθείς ηπατικές μεταστάσεις (Εικ. 94) και pNETs (Εικ. 95).

Στη φλεβική φάση (πυλαία-φλεβική), περίπου 60-90 sec μετά την έναρξη της έγχυσης, το σκιαγραφικό μέσο έχει κυκλοφορήσει αρκετά και έχει φτάσει στις φλέβες (ενδοηπατικά), συμπεριλαμβανομένης της πυλαίας φλέβας από την πυλαία κυκλοφορία, και έτσι ενισχύει το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα. Σε αυτή τη φάση υποαγγειούμενες ηπατικές μεταστάσεις αναδεικνύονται καλύτερα (Εικ. 96). Προκειμένου να επιτευχθεί η σωστή χρονική στιγμή την έναρξη της σάρωσης σε σχέση με την ένεση του σκιαγραφικού μέσου, χρησιμοποιείται αποκλειστικό λογισμικό του MDCT scanner το λεγόμενο ''bolus tracking''.

Αυτή λοιπόν η τριπλής φάσης ΑΤ, προτιμάται από πολλούς και ειδικά μη χειρουργούς, για την αξιολόγηση των ηπατικών μεταστάσεων, μια και αυτές είναι αγγειοβριθείς και ως εκ τούτου, παρουσιάζουν υπεραγγείωση κατά την πρώιμη αρτηριακή φάση και ταχεία έκλυση κατά την πυλαία φλεβική φάση ⁶⁸ (Εικ. 97). Φυσικά στις ίδιες ακολουθίες μπορεί να έχουμε, όπως είπαμε, μετά από κατάλληλη επεξεργασία των εικόνων, και αγγειογραφία των αγγείων του ήπατος και του σπληνοπυλαίου άξονα με ανάδειξη μικρών όγκων (Εικ. 98, 99) και με ειδικές ακολουθίες μπορεί να γίνει και η ΑΤ-εντερογραφία ³⁰.

Η ΑΤ είναι συνεπώς η καλύτερη απεικόνιση για τους πνεύμονες, και είναι πολύ επαρκής για τις ανάγκες απεικόνισης των συμπαγών οργάνων. Έτσι λοιπόν η ΑΤ με σκιαγραφικό (iv και per os) τραχήλου-θώρακος-κοιλιάς και πυέλου, συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης των τριών φάσεων του ήπατος, αποτελεί την βασική απεικονιστική εξέταση για την διάγνωση ενός ΝΕΤ, την σταδιοποίηση, την επιτήρηση και την παρακολούθηση της θεραπείας, με καλή ευαισθησία και ειδικότητα ³⁰ (Πίνακας 5).

Μειονεκτήματα της είναι ότι, ο χαρακτηρισμός των λεμφαδένων είναι δύσκολος λόγω ανεπαρκών κριτηρίων μεγέθους (μικρή διάμετρος), και το ότι οι οστικές μεταστάσεις συχνά δεν αναδεικνύονται ³⁰. Ένας σημαντικός περιορισμός των μορφολογικών τεχνικών, όπως η AT (και η MRI) είναι ο κίνδυνος η υποεκτίμησης της απάντησης στην θεραπευτική αντιμετώπισης, όπως ορίζεται από τα κριτήρια RECIST ή SWOG και ίσως εδώ πρέπει να είμαστε λίγο πιο προσεκτικοί οι ακτινολόγοι ^{32, 69} μια και πολλές φορές τα κριτήρια αυτά καθορίζουν το μέλλον μιας συγκεκριμένης θεραπείας που ο ασθενής λαμβάνει.

Για το ΓΕΣ, η per os αντίθεση ή/και η αντίθεση μέσω υποκλυσμού σκιαγραφικού μέσου, μαζί με την iv αντίθεση, αυξάνει την πιθανότητα αναγνώρισης βλεννογονικών και τοιχωματικών βλαβών όπως τα si-NENs. Με την ΑΤ-εντερογραφία, η οποία είναι συνδυασμός ΑΤ και, μεγάλου όγκου, ουδέτερης ή χαμηλής πυκνότητας per os σκιαγραφικού (για την διάταση του εντέρου, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και H₂O) και iv σκιαγραφικού για την επίτευξη καλύτερης απεικόνισης του τοιχώματος και του βλεννογόνου του εντέρου^{28, 70} (Εικ. 100), μπορεί δε να αναδειχθούν μέχρι και si-NENs μεγέθους 5 mm.

Μια πρόσφατη εξέλιξη είναι η ταυτόχρονη ανίχνευση ακτίνων-x με διαφορετική ενέργεια, τα λεγόμενα διπλής ενέργειας CT (Dual Source Dual Energy, DECT), και είναι σίγουρο ότι στο μέλλον να δούμε καλύτερες απεικονίσεις με την AT ^{30, 71} (Εικ. 91).



Εικόνα 94: Καθυστερημένη αρτηριακή φάση ΑΤ με ανάδειξη ηπατικής μετάστασης από ΝΕΤ. Από ⁵⁷.



Εικόνα 95: ΑΤ σε καθυστερημένη αρτηριακή φάση (portal-venous inflow phase) όπου αναδεικνύεται μια αγγειοβριθής βλάβη στην κεφαλή του παγκρέατος (pNET) που εδώ είναι ινσουλίνωμα.



Εικόνα 96: ΑΤ ασθενούς με ηπατικές μεταστάσεις από si-NEN σε φλεβική φάση (portal-venous) όπου αναδεικνύονται δύο υποαγγειούμενες (σκούρες) ηπατικές μεταστάσεις, με ένα ενισχυόμενο από το σκιαγραφικό (φωτεινό) ήπαρ.



Εικόνα 97: ΑΤ ασθενούς με ΜΝΗ από si-NEN όπου διακρίνονται οι ηπατικές μεταστάσες αμφωτερόπλευρα.



Εικόνα 98: ΑΤ αγγειογραφία κλάδων Ηπατικής αρτηρίας, αλληρείου τρίποδα και άνω μεσεντερίου αρτηρίας (ΑΜΑ) και Σπληνοπυλαίου άξονα.



Εικόνα 99: ΑΤ ασθενούς με ινσουλίνωμα της κεφαλής του παγκρέατος που δεν αναδεικνύεται στην ΑΤ της σταδιοποίησης (άνω, βέλος), ενώ αναδεικνύεται στη ΑΤ αγγειογραφία (κάτω, βέλος).

Πίνακας 5: Μελέτες από την βιβλιογραφία σχετικά με την ευαισθησία, την ειδικότητα και το ποσοστό ανίχνευσης των NETs με AT (CT). Η βιβλιογραφία στην τελευταία στήλη είναι από τους Sundin A et al.³⁰.

Type of NET	Sensitivity mean/ (range)	Specificity mean (range)	Detection rate Mean/ (range)	Patients/ Studies	Reference
NET disease	82% (77–85)	86% (71–85)		253/4	3-6
Pancreatic NET	82% (67–96)	96%		119/2	10-11
Liver metastases			79% (73–94)	79/3	7-9
	84% (75–100)	92% (83–100)		342/5	3, 12-15
Extrahepatic abdominal	70% (60–100)	96% (87–100)		451/6	3, 12-15, 17
Soft tissue metastases					
Bone metastases	61% (46-80)	99% (98-100)		337/3	3, 18, 19
CT enteroclysis for si-NETs	(50-85%)	(25-97%)		8/1 °219/1	20, 21

^aOut of 219 patients included in the study there were 19 subjects with SI-NETs.



Εικόνα 100: Η ΑΤ-εντερογραφία ασθενούς με πολλαπλά si-NENs τελικού ειλεού (πράσινοι και μπλε κύκλοι) και την συνοδό δεσμπλαστική αντίδραση μεσεντερίου (βέλη).



Εικόνα 101 : Εικόνες από ασθενή με ένα μικρό pNET του σώματος του παγκρέατος (βέλος) με ένα συμβατικό AT. B. η ίδια εικόνα ασθενούς με έναν DECT AT 55 keV που δείχνει υψηλότερη ενίσχυση του pNET. Τροποποιημένη από ⁷¹.

MRI

Λόγω της εξαιρετικής αντίθεσης μαλακών ιστών, η μαγνητική τομογραφία (MRI), γενικά είναι καλύτερη από την ΑΤ για την ανίχνευση πολλών βλαβών NETs όπως οι ηπατικές μεταστάσεις και τα pNETs ^{26, 72}. Συνήθως χρησιμοποιείται για την επίλυση προβλημάτων ανίχνευσης και διαφοροδιάγνωσης, όταν η ΑΤ αποτυγχάνει. Καθώς δεν χρησιμοποιείται καμία ακτινοβολία, η MRI είναι επίσης κατάλληλη για την παρακολούθηση της θεραπείας των NETs σε νεαρούς ασθενείς στους οποίους αναμένεται επιτήρηση (follow up) για πολλά έτη, προκειμένου να μειωθεί η δόση της ακτινοβολίας ⁵⁷.

Όπως με τα ιωδιούχα σκιαγραφικά μέσα της ΑΤ, και αυτά της MRI (γαδολίνιο, gadolinium, Gadoterate), είναι εξωκυττάριες ουσίες και οι φάσεις αντίθεσης είναι ίδιες (Εικ. 102). Επαναλαμβανόμενες ακολουθίες MRI του ήπατος και παγκρέατος, κατά προτίμηση σε 3D, μπορεί να παρθούν και μας επιτρέπουν την απεικόνιση με MRI αγγειογραφία και φυσικά την απεικόνιση αγγειοβριθών βλαβών σε καθυστερημένη αρτηριακή φάση, και των υποαγγειούμενων μεταστάσεων στην φλεβική φάση αντίθεσης ^{73, 74} (Εικ. 102, 103).

Σήμερα, σταθμισμένες ακολουθίες διάχυσης (T_2) εφαρμόζονται ολοένα και περισσότερο ως μέρος της MRI. Με τη χρήση αυτών, τα σήματα που αντανακλούν την διάχυση του H_2O , που περιορίζεται στους ιστούς με υψηλή κυτταροβρίθεια, οι όγκοι μπορεί να απεικονιστούν καλύτερα ⁷⁴ και ακόμα και να αναδειχθούν μεταστάσεις που δεν είχαν αναδειχθεί με άλλες τεχνικές ⁷⁵ (Εικ. 103).

Για την εκτίμηση της τοπικοπεριοχικής νόσου στα pNETs, η μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (MRCP) πρέπει πάντα να γίνεται, για να απεικονίσει τη σχέση του όγκου με τον παγκρεατικό πόρο και τον χοληδόχο πόρο⁷⁶ (Εικ. 104, 105) μια σχέση που απεικονίζεται ικανοποιητικά και με το EUS⁵⁶ (Εικ. 91).

Διατίθενται επίσης ειδικά για το ήπαρ (hepatocyte-specific) MRI-σκιαγραφικά μέσα ^{30, 77}. Χρησιμοποιώντας γαδολίνιο (π.χ. Gadoxetic acid, Primovist, Magnevist) ή σκιαγραφικά μέσα που βασίζονται σε μαγγάνιο (π.χ. MnDPDP, mangafodipir trisodium ή Teslascan), το σήμα στο φυσιολογικό ήπαρ είναι αυξημένο και ηπατικές μεταστάσεις εμφανίζονται υπόπυκνες (πιο σκούρες από το φυσιολογικό ήπαρ). Τα σωματίδια υπερπαραμαγνητικού οξειδίου του σιδήρου (SPIO, USPIO), προσλαμβάνονται αντίθετα από τα κύτταρα Kupffer του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος του ήπατος και μειώνουν το σήμα της MRI στο φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα, και έτσι οι μεταστάσεις εμφανίζονται υπερτονισμένες (φωτεινότερες από ό, τι το φυσιολογικό ήπαρ) (Εικ. 106).

Η MRI μπορεί να οριοθετήσει και να ανιχνεύσει τις μεταστάσεις του ήπατος καλύτερα από κάθε άλλη εξέταση. Σε μια σειρά ασθενών με μεταστατικά NENs λεπτού εντέρου, η MRI ήταν σε θέση να ανιχνεύσει, περισσότερες ηπατικές μεταστάσεις από την AT ή το SRI και επιπλέον, MRI έχει την ικανότητα να εντοπίζει ηπατικές βλάβες κάτω των 10 mm, γεγονός που μας δίνει κυρίαρχο όφελος στον σχεδιασμό μιας θεραπευτικής είτε κυτταρομειωτικής ηπατικής χειρουργικής επέμβασης ^{68, 78} (Εικ. 102) (Πίνακας 6). Φυσικά η MR-εντερογραφία ^{79, 80} και αγγειογραφία, είναι επίσης εξετάσεις με μεγάλη ευαισθησία για την διάγνωση ειδικά μικρών NENs του λεπτού εντέρου ⁷⁹ και pNETs αντίστοιχα (Εικ. 107, 108).

Η ολόσωμη MRI περιλαμβάνει επί του παρόντος τον τράχηλο, τον θώρακα και την κοιλιά, και οι σύγχρονοι μαγνητικοί τομογράφοι υψηλού πεδίου και έντασης (3 Tesla) επιτρέπουν καλύτερη χωρική ανάλυση και ταχύτερη εξέταση σε σύγκριση με MRI στα 1,5 Τ. Ωστόσο, μικρές πνευμονικές μεταστάσεις μπορεί να χαθούν της διάγνωσης και επομένως η AT αντί της MRI πρέπει γενικά να χρησιμοποιείται για την εξέταση του θώρακα ³⁰.

Η ολόσωμη MRI (WB-MRI) αποτελεί έναν συμβιβασμό μεταξύ του χρόνου της εξέτασης και της λεπτομέρειας της εικόνας. Ολόκληρο το σώμα μπορεί να εξετασθεί και με DWI και iv σκιαγραφικό σε 1h ή λιγότερο. Η Μαγνητική Τομογραφία μπορεί να χάσει τις μικρές πνευμονικές μεταστάσεις και είναι λιγότερο κατάλληλη από την AT για την εξέταση εκτεταμένων περιοχών (π.χ. ολόσωμη), λόγω του μεγαλύτερου χρόνου που απαιτείται ³⁰ (Πίνακας 6). Η MRI με iv σκιαγραφικό συμπεριλαμβανομένων των ακολουθιών σταθμισμένης διάχυσης (diffusion-weighted imaging, DWI) ³, προτιμάται για την εξέταση του ήπατος, παγκρέατος, εγκεφάλου και οστών ^{25, 81} (Εικ. 106). Ενώ η ποιότητα της εικόνας των WB-MRI έχει αυξηθεί σημαντικά, για χάρη του χρόνου εξέτασης, ο αριθμός των ακολουθιών είναι μειωμένος και συνήθως οδηγεί σε χαμηλότερη χωρική ανάλυση από ό, τι για την κανονική εξέταση (π.χ. MRI κοιλίας). Λίγες μελέτες, με WB-MRI σε NETs έχουν δημοσιευθεί ^{82, 83} και σε συνδυασμό με PET/MRI υβριδικούς scanners⁸⁴.

Φαίνεται ότι η χρήση της WB-MRI, συμπεριλαμβανομένων των ακολουθιών DWI αυξάνεται και στα NETs ³⁰.

ΑΤ ή MRI για τα NETs

Η ΑΤ χρησιμοποιείται για πολλά χρόνια, είναι ευρέως διαθέσιμη και είναι πιο φθηνή από την MRI, και επίσης, είναι πιο εύκολη στην ανάγνωση από άλλες ειδικότητες εκτός των ακτινολόγων γεγονός που διευκολύνει την επικοινωνία μεταξύ ακτινολόγων και άλλων ειδικοτήτων. Όμως η ΑΤ, εκθέτει τον ασθενή σε ακτινοβολία και αυτό είναι πολύ σημαντικό σε νέους ασθενείς, μια και θα ζήσουν πολλά χρόνια και θα υποβληθούν σε πολλές τέτοιες εξετάσεις και οι πιθανές δευτερογενείς κακοήθειες, απότοκες της ακτινοβολίας, είναι θεμιτές ανησυχίες⁸⁵. Η ΑΤ είναι λιγότερο ευαίσθητη

³ Οι Τ2 ακολουθίες και οι DWI δεν χρειάζονται iv σκιαγραφικό. Οι T2-weighted ακολουθίες διακρίνουν τις μεταστάσεις του ήπατος από το φυσιολογικό ήπαρ από την περιεκτικότητα σε υγρά του σώματος (οι όγκοι έχουν συνήθως περισσότερο), και οι diffusion-weighted εικόνες (DWI) από την ελεύθερη και τυχαία κυκλοφορία των μορίων του νερού (οι όγκοι έχουν λιγότερη), και στις δυο οι όγκοι φαίνονται εντονότεροι από το ήπαρ (Εικ. 106).

από την MRI στην απεικόνιση των NETs σε συμπαγή όργανα ^{26, 85}. Επίσης η MT είναι πιο χρονοβόρα με πολύπλοκα πρωτόκολλα και αρκετοί ασθενείς είναι κλειστοφοβικοί.

Συνεπώς η ΑΤ είναι καλύτερη για τις βλάβες του πνεύμονα, η MRI είναι καλύτερη για την απεικόνιση της MNH, και η ΑΤ και MRI εντερογραφία είναι εξίσου αποτελεσματικές για την απεικόνιση του λεπτού εντέρου⁸⁰. Όταν η MRI δεν είναι διαθέσιμη ή απρόσιτη οικονομικά, η ΑΤ είναι η καλύτερη εναλλακτική για την MNH στους περισσότερους ασθενείς. Όταν τα κλινικά και βιοχημικά δεδομένα δεν συμφωνούν με τα ευρήματα της ΑΤ, τότε αναγκαστικά η Μαγνητική Τομογραφία πρέπει να γίνει για να έχουμε οριστικά απεικονιστικά αποτελέσματα.

Η χρήση των iv σκιαγραφικών και με τις δυο εξετάσεις, εκτός από τα θέματα αλλεργίας, μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη στην ΑΤ⁸⁶ και νεφρογενή συστηματική ίνωση στην MRI^{87,88}, ειδικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική διαταραχή. Πρόσφατα, iv σκιαγραφικά με βάση το γαδολίνιο (gadolinium), έχουν ανευρεθεί στον εγκέφαλο ασθενών μετά από επαναλαμβανόμενες μελέτες MRI, αν και δεν είναι σαφές εάν οι εναποθέσεις αυτές του εγκεφάλου έχουν κλινικές συνέπειες^{89,90}.

Έτσι, το όφελος και ο κίνδυνος των συχνών απεικονίσεων πρέπει να είναι ισορροπημένα σε όλους τους ασθενείς, επιγραμματικά λοιπόν και για τις επιλογές μας στην παραγγελία αυτών των εξετάσεων πρέπει να γνωρίζουμε ότι:

- 1. Η ΑΤ είναι ευκολότερο να διαβαστεί από μη ακτινολόγους
- 2. Η ΑΤ είναι καλύτερη για την απεικόνιση των πνευμόνων
- 3. Η MRI είναι καλύτερη για την απεικόνιση της MNH
- Η εντερογραφία με ΑΤ και Μαγνητική Τομογραφία είναι το ίδιο ικανοποιητικές για τα si-NENs.



Εικόνα 102: T2 εικόνες MRI, όπου αναδεικνύονται πολλαπλές εστίες υψηλής σηματοδότησης (φωτεινές), ηπατικές μεταστάσεις σε ένα ασθενή με si-NEN με καθαρό σε χαμηλή σηματοδότηση (σκούρο) φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα (T2 αριστερά) και σε απλή T1 ακολουθία (δεξιά). Η ασθενής αυτή υπεβλήθη σε επιτυχημένη δεξιά ηπατεκτομή.



Εικόνα 103: Ηπατικές μεταστάσεις από pNETs. (Α) μικροσκοπικές, συμπαγείς, και υπερενισχυόμενες με το σκιαγραφικό.(Β) μετάσταση, με δακτύλιο υπερενίσχυσης. (Γ) πολλαπλές βλάβες με δακτυλίους υπερενίσχυσης στην πορεία της νόσου του ασθενούς. (Δ) η ακολουθία διάχυσης (diffusion-weighted images), όπως εδώ, είναι κρίσιμη για την ανίχνευση και αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Αυτές οι μεταστάσεις παραμένουν σημαντικά εμφανείς. Από ⁷⁵.



Εικόνα 104: MRCP ασθενούς με απόφραξη του χοληδόχου πόρου (ΧΠ) και συμπίεση του παγκρεατικού πόρου (ΠΠ) που απεδείχθη να είναι ένα μικρό pNET.



Εικόνα 105: Ο ασθενής της εικόνας 91 και 95 και η σχέση του ινσουλινώματος με τον παγκρεατικό πόρο που με το EUS είναι σε 4 mm απόσταση.



Εικόνα 106: Η MNH σε MRI εικόνες από ασθενή με ένα si-NEN με περίπου τις ίδιες τομές . (A) T2weighted. (B) T2-weighted με καταστολή του λίπους (fat suppression). (C) Diffusion weighted imaging. (D–H) Multiphase T1-weighted με iv gadoxetic acid. (D) χωρίς σκιαγραφικό. (E) Πρώιμη αρτηριακή φάση. (F) Καθυστερημένη αρτηριακή φάση (early portal phase). (G) Πυλαία φάση. (H) Φάση ήπατος χοληφόρων (I) SRI SPECT (Octreotide) εικόνα που δείχνει την ισχυρή έκφραση των υποδοχέων σωματοστατίνης σε αυτές τις βλάβες. Από³³.



Εικόνα 107: Μαγνητική εντερογραφία ασθενούς με ΝΕΤ της αρχής του ειλεού (κόκκινα βέλη).



Εικόνα 108: MRI αγγειογραφία ασθενούς σε αρτηριακή φάση όπου αναδεικνύονται οι κλάδοι της κοιλιακής αορτής (άνω) και σε πυλαία φάση όπου αναδεικνύεται βλάβη στην άνω μεσεντέριο φλέβα (AMΦ) με απόφραξη αυτής στο ύψος της συμβολής της με την πυλαία φλέβα (ΠΦ) (πράσινα βέλη).

Πίνακας 6: Μελέτες από την βιβλιογραφία σχετικά με την ευαισθησία, την ειδικότητα και το ποσοστό ανίχνευσης των NETs με Μαγνητική Τομογραφία (MRI). Η βιβλιογραφία στην τελευταία στήλη είναι από τους Sundin A et al. ³⁰ .							
Type of NET	Sensitivity	Specificity	Detection rate	Patients/	Reference		
	inean/(range)	mean/(range)	mean/(range)	Studies			
Gastrinoma	70%			122/1	2, 8		
Pancreatic NET	79%	100%	76%	258/7	11, 29-34		
	(54-100)		(61–95)				
Liver	75%	98%		200/2	40, 41		
metastases	(70–80)						
Carcinomatosis			88%	72/2	42, 43		

	(81-91)	

Μοριακές απεικονιστικές εξετάσεις και Υβριδικές τεχνικές *SRI/SRS*⁴

Ορισμένες από τις πρώτες ανακαλύψεις στην βιολογία των NETs είναι η σωματοστατίνη (SST) και οι υποδοχείς της (G-πρωτεΐνες συνδεμένες στην κυτταρική μεμβράνη) (SSTR1-5). Όλοι οι υποδοχείς (και οι πέντε SSTRs) έχουν εντοπιστεί στο KNΣ, το ΓΕΣ και στους ενδοκρινείς και εξωκρινείς αδένες. Οι φυσιολογικές επιδράσεις της SST είναι σε μεγάλο βαθμό ανασταλτικές: μειώνει την κινητικότητα του ΓΕΣ και την σύσπαση της χοληδόχου κύστεως, αναστέλλει την έκκριση ορμονών κυρίως του ΓΕΣ, και μειώνει τη ροή του αίματος στο ΓΕΣ⁹¹. Τα ανάλογα της σωματοστατίνης (SSAs) συνδέονται κυρίως με τους SSTR-2, και είναι η οκτρεοτίδη, η λανρεοτίδη και η πασιρεοτίδη.

Τα NETs εκφράζουν, μεταβλητά, υποδοχείς σωματοστατίνης στο 60-100% αυτών, και το 85% αυτών περίπου, είναι SSTR-2⁹². Τα GEP-NENs συχνά εκφράζουν υποδοχείς σωματοστατίνης (SSTR), που συνδέονται με την οκτρεοτίδη και τα ανάλογα της, και έτσι μπορεί να είναι θετικά στο SRI (Somatostatin receptor imaging) με SRS (OctreoScan) που επιτρέπει την ανίχνευση ενεργών βλαβών σε όλο το σώμα (Εικ. 109).

Η ευαισθησία του SRI έχει αναφερθεί να είναι μεγαλύτερη από 90% ^{43, 93}. Αυτή η απεικόνιση με SRI, αν είναι θετική, παρέχει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με το καθεστώς υποδοχέων σωματοστατίνης του όγκου για να προσδιορίσουμε εάν ο ασθενής είναι επιλέξιμος για θεραπεία με ραδιενεργά ανάλογα σωματοστατίνης (PRRT) ⁹⁴.

Η απεικόνιση (SRI) των υποδοχέων σωματοστατίνης (SSTR) μπορεί να πραγματοποιηθεί με σπινθηρογράφημα χρησιμοποιώντας gamma (γ) camera ή, πιο πρόσφατα, με PET. Το SRI διευκολύνει την σταδιοποίηση του όγκου και, σε σύγκριση με την απλή ΑΤ, γενικά διαγιγνώσκονται πρόσθετες αλλοιώσεις.

Όμως, συνεχείς βελτιώσεις στην αξονική και μαγνητική τομογραφία έχουν οδηγήσει σε μείωση της χρήσης του SRS στην διερεύνηση ειδικά των NENs του λεπτού εντέρου (ανίχνευση πρωτοπαθούς εστίας) μια και η ευαισθησία των NENs του λεπτού εντέρου, είναι πολύ μικρότερη στα SRS²⁶. Είναι υποχρεωτικό όμως να γίνεται το SRI προκειμένου να αντληθούν πληροφορίες σχετικά με την ύπαρξη SSTRs στο όγκο, και για να εκτιμηθεί η επιλεξιμότητα του ασθενή για θεραπεία με SSAs (ανάλογα σωματοστατίνης), αν και αρκετοί ασθενείς παίρνουν σωματοστατίνη και με αρνητικό SRS.

Η συνήθης επιλογή για το σπινθηρογράφημα SSTR (SRI) είναι με την χρήση ¹¹¹In-DTPAoctreotide ⁵ (SRS, OctreoScanTM) ^{95, 96} (Eικ. 109), ή με την χρήση ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) ⁹⁷ (Eικ. 110). Σύμφωνα με τα ισχύοντα πρωτόκολλα, επίπεδες 2D εικόνες ολόκληρου του σώματος (πρόσθιες και οπίσθιες εμφανίσεις) λαμβάνονται στις 4 και 24 h, και 3D single photon computed emission tomography (SPECT) εικόνες λαμβάνονται 24 h μετά την ένεση του ραδιενεργού υλικού (η και 48 h μετά) και αυτό γίνεται με την συνύπαρξη σε έναν σαρωτή, γ κάμερας και AT (SPECT και CT) και μετά, ειδικό λογισμικό, κάνει σύντηξη (fusion) στις εικόνες (SPECT/CT fusion), οπότε έχουμε και σαφή εικόνα της ανατομικής θέσης της βλάβης ⁹⁸(Eικ. 111).

Η ευαισθησία και η ειδικότητα του SRS, ποικίλλουν σημαντικά στις διάφορες μελέτες, με σαφή εξήγηση τα διαφορετικά πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται, και κυμαίνεται από 67-100%

 $^{^4}$ Πολλές φορές στο βιβλίο αυτό δεν γίνεται διάκριση μεταξύ SRI και SRS

⁵ DTPA-octreotide = pentetreotide

για την ανίχνευση (διάμεση 89%) και για την ευαισθησία 57-93% (διάμεση 84%)^{30,99} (Πίνακες 7, 8), και οι υψηλότερες τιμές της είναι για si-NENs και για το γαστρίνωμα, ενώ είναι γνωστό ότι η ευαισθησία για την ανίχνευση μικρών ινσουλινωμάτων είναι γενικά χαμηλή (Εικ. 110).

Η επιτυχία του OctreoScan είναι περιορισμένη, λόγω της εγγενούς χαμηλής ανάλυσης του σπινθηρογραφήματος της γ κάμερας, που έχει χωρική ανάλυση περίπου 1 cm ^{100, 101}, έτσι συνήθως δεν ανιχνεύουν αξιόπιστα NETs μεγέθους < 1 cm. Ένας άλλος περιορισμός είναι ότι, η ένταση του σήματος στο SRS μπορεί να καθοριστεί μόνο ποιοτικά ³³. Επιπλέον, η ευαισθησία του SRS ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο του όγκου και της ανατομικής του θέσης ¹⁰² (Εικ. 112-114).



Εικόνα 109: Θετικό SRS (OctreoScan) ασθενούς με si-NEN.



Εικόνα 110: Ανάδειξη ινσουλινώματος της κεφαλής του παγκρέατος (της εικόνας 91, 95, 105) με ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd).



Εικόνα 111: SRS και SPECT ασθενούς με pNET.



Εικόνα 112: Μια γυναίκα 65 ετών με διάρροια και άγχους έκανε ένα SPECT/CT octreoscan που έδειξε μια εστιακή περιοχή πρόσληψης (βέλος) στην περιοχή της κεφαλής του παγκρέατος (Α). Είχε μια ταυτόχρονη ΑΤ κοιλίας που δεν ήταν σε θέση να εντοπίσει την βλάβη (Β). Η βιοψία με EUS επιβεβαίωσε ότι ήταν ένα pNET. Από ¹⁰³.



Εικόνα 113: Ένα φυσιολογικό SRS με ¹¹¹In-pentetreotide. Η κατανομή των αναλόγων σωματοστατίνης σεσημασμένων με ⁶⁸Ga σε PET είναι παρόμοια με αυτό το μοτίβο αλλά πιο έντονο (δεξιά εικόνα). Abbreviations: B, bowel; K, kidney; L, liver; P, pituitary; S, spleen; T, thyroid gland; U, urine bladder. Από ¹⁰⁴.



Εικόνα 114: SRI ασθενούς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση (ΠΚ) και μεταστάσεις ήπατος μετά από χειρουργηθέν si-NEN.

Πίνακας 7: Μελέτες σχετικά με το ποσοστό ανίχνευσης των NETs με SRS pentetreotide. Η						
βιβλιογραφία στην τελευταία στήλη είναι από τους Sundin A et al. ³⁰ .						
^b Detection rate	Tumor type	Reference				
High >75%	Primary Gastroenteropancreatic NETs	14				
	Gastrinomas	15-16				
	Nonfunctioning pancreatic NETs	17-18				
	Functioning pancreatic NETs except insulinoma	17-18				
	Carcinoids	19–22				
	Paragangliomas	23–25				
	Small cell lung cancer	26–29				
	Meningiomas	30-31				

Intermediate 40-75%	Insulinoma	17, 35			
	Medullary thyroid carcinoma	36–38			
	39–41				
	Pheochromocytoma	45			
^b Το ποσοστό ανίννεμσης είναι βάση ασθενούς και βλάβης					

Πίνακας 8: Λάθη και αιτίες πιθανής παρερμηνείας των θετικών αποτελεσμάτων στο SRS χρησιμοποιώντας pentetreotide (ψευδώς θετικά). Τροποποιημένος από ³⁰.

- 1. Radiation pneumonitis
- 2. Accessory spleen
- 3. Focal collection of stools
- 4. Surgical scar tissue
- 5. Gallbladder uptake
- 6. Nodular goiter
- 7. Ventral hernia
- 8. Bacterial pneumonia
- 9. Respiratory infections
- 10. Common cold (nasal uptake)
- 11. Cerebrovascular accident
- 12. Concomitant granulomatous disease
- 13. Diffuse breast uptake
- 14. Adrenal uptake
- 15. Urine contamination
- 16. Concomitant second malignant tumor

PET-CT

⁶⁸Ga-DOTA-peptides (SSA)

Παρόλο που το SRS παραμένει το κυρίαρχο SRI, τα τελευταία χρόνια, το ⁶⁸Ga, ως πηγή εκπομπής ποζιτρονίων (half-life 68 min), έχει χρησιμοποιηθεί για την σήμανση SSAs για SRI χρησιμοποιώντας PET/CT (SSTR-PET) ¹⁰⁵. Το σκεπτικό για την εφαρμογή του PET για SRI και τα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι:

- η υψηλή χωρική ανάλυση (περίπου 0,5 cm) σε σύγκριση με το SRS (περίπου 1-1,5 cm)
 ¹⁰⁶
- η κινητική του PET είναι πολύ πιο γρήγορη, επιτρέποντας στην απεικόνιση με PET να γίνεται σε 30-60 min μετά την ένεση και
- 3. η αντίθεση των ιστών είναι καλύτερη από εκείνη με SPECT και ακόμα
- 4. η ένταση του σήματος στο PET μπορεί να μετρηθεί αντικειμενικά και εκφράζεται ως μια τυποποιημένη τιμή απορρόφησης (standardized uptake value, SUV)³³.

Έτσι η διαδικασία έχει ολοκληρωθεί εντός 2 ωρών από την ενδοφλέβια ένεση του ιχνηλάτη, και ο συνδυασμός του PET με AT (CT) ως PET/CT παρέχει καλύτερο εντοπισμό σήματος του σήματος. Έτσι το ⁶⁸Ga-DOTA-SSA PET/CT έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα εξαιρετικό εργαλείο λειτουργικής απεικόνισης ^{105, 107}. (Πίνακας 9, Εικ. 115).

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα παρασκευάσματα είναι ⁶⁸Ga-DOTATOC, ⁶⁸Ga-DOTATATE και ⁶⁸Ga-DOTANOC ^{108, 109}(Εικ. 116-118) και όλα συνδέονται με SSTR-2 και SSTR-5 και οι διαφορές τους δεν είναι παρά ένα αμινοξύ. Το ⁶⁸Ga-DOTATATE χαρακτηρίζεται από μια πολύ υψηλή συγγένεια για SSTR-2 (x 10) ¹¹⁰, ενώ το ⁶⁸Ga-DOTANOC δείχνει, επίσης, καλή συγγένεια για SSTR-3. Όμως αυτές οι διαφορές ανάμεσα στα τρία παρασκευάσματα φαίνεται, να είναι οριακές στην καθ' ημέρα κλινική πράξη ^{110, 111}.

Έτσι λοιπόν, οι SSTR ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT, ή ⁶⁸Ga-DOTATOC, ή ⁶⁸Ga-DOTANOC παρουσιάζουν υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα για την ανίχνευση νευροενδοκρινικών μεταστάσεων του ήπατος (82-100% και 67-100%, αντίστοιχα) και εξωηπατικών μεταστάσεων (85-96% και 67-90%, αντίστοιχα) σε G1/G2 NETs ^{92, 112-114}. Η ⁶⁸Ga-SSA PET/CT μπορεί να εντοπίσει βλάβες που δεν ανιχνεύονται με την ΑΤ ή την MRI έως και στο 67% των περιπτώσεων, και να βοηθήσει στην επιλογή των καταλλήλων ασθενών για θεραπευτική ηπατική χειρουργική επέμβαση ^{92, 114}. Η κλινική ανίχνευση μικρών (< 1 cm) οστικών βλαβών που συχνά εντοπίζει η μέθοδος είναι κλινικά ασαφής.

Ως εκ τούτου, η SRI εξέταση επιλογής για G1/G2 NENs, που μας βοηθά στην εκτίμηση της εξαιρεσιμότητας των ηπατικών μεταστάσεων και στην επιλογή ασθενών για θεραπεία με PRRT και γενικά να αλλάξει το πλάνο θεραπείας σε ασθενείς με G1/G2 όγκους μέχρι και στο 40%¹¹⁴, είναι η ⁶⁸Ga-SSA PET/CT. Η τεχνική SSTR PET/CT είναι σαφέστατα καλύτερη από το απλό SRS (OctreoScan, Tektrotyd) και πρέπει να χρησιμοποιείται όπου υπάρχει^{78, 104, 115} (Εικ. 117-120), και στην Ελλάδα έχουμε ήδη την εξέταση που αναμένονταν επί αρκετούς μήνες.

Tα ⁶⁸Ga-SSA-PET/CT έχει αποδειχθεί να είναι σαφώς ανώτερα της ¹⁸F-DOPA PET/CT ¹¹⁶, των SRI/SRS ¹⁰⁹ και CT/MRI ¹¹⁷⁻¹²¹ σε διάφορες μελέτες, αν και παρόμοια αποτελέσματα μεταξύ ⁶⁸Ga-DOTANOC και SRS βρέθηκαν σε μια μελέτη ¹²² (Πίνακας 9).

Για την ώρα, το SRI με ¹¹¹In-pentetreotide (OctreoScan©) και το SRI με ^{99m}Tc-HYNICTOC (Tekrotyd)© (Εικ. 109-114), παραμένουν οι πιο ευρέως διαθέσιμες τεχνικές για την αξιολόγηση της έκφρασης των υποδοχέων σωματοστατίνης όγκων και για να αξιολογηθεί ένας ασθενής για θεραπεία με ανάλογα σωματοστατίνης ή PRRT ¹⁰⁴ (Theranostics) ⁶, αλλά αυτό μάλλον θα αλλάξει

⁶ Ο όρος «theranostics» επινοήθηκε για να καθορίσει τις εν εξελίξει προσπάθειες να αναπτυχθούν πιο συγκεκριμένες, εξατομικευμένες θεραπείες για διάφορες ασθένειες, και να συνδυαστούν διαγνωστικές και θεραπευτικές δυνατότητες σε ένα ενιαίο παράγοντα. Η Theranostics είναι στην πραγματικότητα, σε χρήση πάνω από 75 έτη, με τη χρήση του ραδιενεργού ιωδίου (¹³¹Ι) για τη διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου του θυρεοειδούς, μια καθιερωμένη, αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία διαθέσιμη σε όλο τον κόσμο. Κατά την τελευταία δεκαετία έχει αναπτυχθεί ένα παρόμοιο πρότυπο, για νευροενδοκρινικούς όγκους χρησιμοποιώντας ⁶⁸Ga-octreotate (ένας εκπομπός ποζιτρονίων) για την αξιολόγηση της έκτασης της νόσου και την πυκνότητα των υποδοχέων σωματοστατίνης (SSTR) μέσω PET-CT (τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων). Σε ασθενείς με NETs και νόσο που αναδεικνύεται καλά με Ga-octreotate, η θεραπεία με ¹⁷⁷Lu-octreotate (επίσης γνωστή ως Lutate), ένα θεραπευτικό ραδιοφάρμακο με βήτα εκπομπή, είναι μια επιλογή. Αυτό το είδος της θεραπείας έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με radiosensitising χημειοθεραπεία, με καλά αποτελέσματα 123. Hubble D, Kong G, Michael M, et al. 177Lu-octreotate, alone or with radiosensitising chemotherapy, is safe in neuroendocrine tumour patients previously treated with high-activity 111Inoctreotide. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37(10):1869-75. Τα τελευταία χρόνια, περαιτέρω ανάπτυξη στον τομέα αυτό έγινε εφικτή με την χρήση και άλλων ραδιοφαρμάκων theranostics και για άλλες παθήσεις όπως είναι η Lutetium PSMA για μεταστατικό η ανθεκτικό καρκίνο προστάτη, η Yttrium-90 SIRT για καρκίνο του ήπατος, η κλασσική lodine-131 για θυρεοτοξίκωση και καρκίνο θυροειδούς, η Radium-223 για οστικές μεταστάσεις καρκίνου του προστάτη, η Yttrium-90 radiosynovectomy για την φλεγμονώδη υμενίτιδα των αρθρώσεων κα.

σύντομα μια και η ⁶⁸Ga-DOTA-SSA-PET είναι εξέταση που πιθανότατα θα πάρει την θέση των, όπως είπαμε ^{30, 104, 115} (Εικ. 115-119), (Πίνακας 9).

Όμως, αν και η ⁶⁸Ga-SSA-PET/CT είναι σίγουρα ανώτερη εξέταση για τον εντοπισμό των NETs, τα επιπλέον κλινικά οφέλη δεν είναι ξεκάθαρά ¹²⁴. Λόγω της υψηλότερης ευαισθησίας της όμως, η εξέταση, έχει σαφή κλινικά οφέλη σε ασθενείς :

- με μεταστατικά NETs αγνώστου πρωτοπαθούς (CUP) με την εύρεση του πρωτοπαθούς όγκου,
- υποψηφίους για μεταμόσχευση ήπατος, αναζητώντας εξωηπατικές μεταστατικές βλάβες,
- με μόνον μικρούς ύποπτους λεμφαδένες ή μικρές ηπατικές βλάβες αναδεικνύοντας την ΝΕΤ φύση τους, και
- 4. με βιοχημική απόδειξη ύπαρξης ενός ΝΕΤ, αλλά χωρίς ανατομικά απεικονιστικά ευρήματα, αναδεικνύοντας το ΝΕΤ ή αμφισβητώντας την διάγνωση του.

Επειδή το SRS και τα ⁶⁸Ga-SSA-PET/CT βασίζονται στην ανάδειξη των SSTR-2 και -5, διάφοροι όγκοι (non-NETs) και καλοήθεις βλάβες και φυσιολογικοί ιστοί που εκφράζουν υψηλά επίπεδα των υποδοχέων αυτών, μπορεί να ανιχνευθούν και από τις δύο εξετάσεις, αλλά κυρίως από την ⁶⁸Ga-SSA-PET/CT, λόγω της υψηλής ευαισθησίας ^{106, 125}.

Τέτοιες βλάβες (όγκοι κλπ.) που μπορεί να φαίνονται να είναι θετικοί στο 68 Ga-SSA-PET/CT και λιγότερο πιθανό στο SRS περιλαμβάνουν $^{126-130}$ (βλέπε και Πίνακα 9):

- 1. τον καρκίνο του θυρεοειδούς, ειδικά το μυελοειδές καρκίνωμα
- 2. τον καρκίνο του μαστού,
- 3. τα αιμαγγειώματα και άλλους νευροεπιθηλιακούς όγκους του εγκεφάλου
- 4. κακοήθειες του θύμου αδένα
- 5. ο κολορθρικός καρκίνος
- 6. ο καρκίνος του προστάτη
- 7. τα μελανώματα
- 8. διάφοροι μεσεγχυματογενείς όγκοι
- 9. λεμφώματα
- 10. κοκκιώματα
- 11. μετεγχειρητικές αλλαγές
- 12. και φυσιολογική πρόσληψη έχουμε σε:
 - έκτοπο σπλήνα
 - σε PP ψευδοϋπερπλασία της αγκιστροειδούς απόφυσης του παγκρέατος κα.

Έτσι λοιπόν, λόγω του υψηλή ποιότητας εικόνας του ⁶⁸Ga-SSA-PET/CT, τα ψευδώς θετικά μπορεί να είναι εκπληκτικά εντυπωσιακά και να οδηγήσουν σε υπερδιάγνωση σε έναν ανυποψίαστο ασθενή και κυρίως ιατρό. Η ερμηνεία του ⁶⁸Ga-SSA-PET/CT θα βελτιωθεί με την πάροδο του χρόνου με την αυξανόμενη κλινική εμπειρία.

Πίνακας 9: Μελέτες από την βιβλιογραφία σχετικά με την ευαισθησία, την ειδικότητα και το ποσοστό ανίχνευσης των NETs με ⁶⁸Ga-DOTA-SSAs-PET/CT. ^CCUP = Cancer with unknown primary tumor site. Η βιβλιογραφία στην τελευταία στήλη είναι από τους Sundin A et al. ³⁰.

Type of NET	Sensitivity	Specificity	Detection	Patients/Studies	Reference
	mean (range)	mean	rate		
		(range)	mean		
			(range)		
NETs all types	92%	88%		416/10	125
	(64-100)	(50-100)			
	92%			2078/21	126
	(64-100)				
		95%		1776/8	
		(83-100)			
	88%			2105/22	127
	(70-100)				
	93%			567/16	128
	(72-100)				
		90%		325/6	
		(67-100)			
Duodenopancreatic NETs	92%	83%		19/1	
Gastrinomas	68%			21/1	
^C NET CUP	52%			93/3	126
	(36-60)				
Bone metastases	97-100%	92-100%		95/2	











Εικόνα 115: Σύγκριση μεταξύ ⁶⁸Ga-SSA-PET και SRS(octreotide scan). Αυτός ο ασθενής έχει διάχυτα μεταστατικό si-NEN. (A) ⁶⁸Ga tetraazacyclododecane tetraacetic acid–octreotate (DOTATATE) PET. (B) SRS (Octreotide scan) πρόσθια προβολή. (C) SRS (Octreotide scan), στεφανιαία οπίσθια επίπεδη προβολή. (D) ⁶⁸Ga DOTATATE PET/CT fusion, εγκάρσια προβολή. (E) ⁶⁸Ga DOTATATE PET, εγκάρσια προβολή. (F) SRS(Octreotide scan) SPECT, εγκάρσια προβολή. Βέλη: ουρά του παγκρέατος και λεμφαδένες αλληρείου τρίποδα που ανιχνεύονται με το ⁶⁸Ga DOTATATE PET (D, E), αλλά όχι με το SRS SPECT (F). (Courtesy of Dr. Martin Allen-Auerbach, Department of Molecular and Medical Pharmacology, UCLA David Geffen School of Medicine, Los Angeles, CA.). Από ³³.



Εικόνα 116: ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT. a. Εικόνες PET εικόνα όπου διακρίνεται υψηλή πρόσληψη σε δύο μικρούς θωρακικούς λεμφαδένες (μεταστάσεις) από ένα si-NEN (σκούρες). b. Το αντίστοιχο CT με τους λεμφαδένες (βέλη). Από ⁵⁷.



Εικόνα 117: Εικόνες ασθενούς με μεταστατικό ΝΕΤ στο ήπαρ με: a:⁶⁸Ga-DOTA-TATE-PET, b: απλό SRS ⁷ (OctreoScan) και c: ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE μετά θεραπεία. Με το ⁶⁸Ga-DOTA-TATE-PET, οι βλάβες αναδεικνύονται καλύτερα (πιο έντονες και περισσότερες).



Εικόνα 118: Εικόνες ασθενούς με NENs λεπτού εντέρου με ⁶⁸Ga-DOTA-TOC-PET/CT. a-c: Ο πρωτοπαθής όγκος και η λεμφαδενική μετάσταση είναι ορατές στις εγκάρσιες εικόνες. d-f: ενώ οι στεφανιαίες τομές αναδεικνύουν μόνο τον πρωτοπαθή όγκο. Από ¹⁰⁴.

⁷ To SRS σε όλες τις μορφές του (PET η απλό scanning) είναι η εξέταση επιλογής για επιλογή ασθενών για PRRT (peptide receptor radionuclide therapy).



Εικόνα 119: Α. ΑΤ ασθενούς στην αρτηριακή φάση που με δυσκολία αναδεικνύει ένα dNEN (βέλος) που περιβάλλεται από τα υγρά του δωδεκαδάκτυλου. Β. Αυτός ο όγκος απεικονίζεται επίσης στο ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/CT, που φαίνεται στην εικόνα PET/CT-fusion και επίσης αναδεικνύεται και μια ηπατική μετάσταση. Από ³⁰.

¹⁸FDG PET

Εκτός από τα ⁶⁸Ga-SSA-PET/CT, υπάρχουν και άλλοι ιχνηλάτες ΡΕΤ για την μοριακή (λειτουργική) απεικόνιση των NETs.

Η κλασσική ¹⁸FDG PET είναι ένα γενικό PET για τον χαρακτηρισμό και εντοπισμό μιας πιθανής κακοήθειας. Η ένταση του σήματος FDG PET εξαρτάται από την ένταση της πρόσληψης γλυκόζης από έναν ιστό, και εκφράζεται ως η τυποποιημένη τιμή απορρόφησης (SUV). Τα περισσότερα NETs δεν παρουσιάζουν υψηλή πρόσληψη FDG, έτσι η ¹⁸FDG PET **δεν** χρησιμοποιείται συνήθως για τα NETs ¹³¹⁻¹³³.

H ¹⁸FDG θετικότητα στο απλό PET CT με ¹⁸F-deoxyglucose (¹⁸F-FDG PET/CT), σχετίζεται με πρώιμη υποτροπή του όγκου και με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου. Πρόσφατες μελέτες έχουν προτείνει τη χρήση του FDG-PET, ως μια μέθοδο για τον εντοπισμό όγκων με ένα υψηλότερο κακόηθες δυναμικό (NENs με σχετικά υψηλό Ki-67) ^{104, 134-138} και ευρέθη ότι η ¹⁸FDG είναι ο συνιστώμενος ιχνηλάτης (tracer) για PET σε G3 NETs, G3 NECs και MiNENs (former MANECs)(σύμφωνα μα την νέα ταξινόμηση της WHO 2017 ¹³⁹), μια και δεν απεικονίζουν καλά, καλά διαφοροποιημένα GEP-NENs (G1/G2) και μεταστάσεις ήπατος όπως είπαμε. Έτσι, η κλασσική ¹⁸FDG-PET/CT **δεν** χρησιμοποιείται συνήθως στα καλά διαφοροποιημένα NETs, μια και αναδεικνύει πτωχά διαφοροποιημένα (high grade NENs G3 και MiNENs) (η ¹⁸FDG συσσωρεύεται μόνο σε αυτούς) ^{94, 140} (Εικ. 120-128).

Έτσι σε μερικές περιπτώσεις, η ¹⁸FDG PET δίνει πολύτιμες πληροφορίες για ένα NET όπως ^{33,} ^{133, 141, 142}:

- Η ¹⁸FDG PET χρησιμοποιείται για να εκτιμήσει τη συνολική επιβάρυνση ενός ασθενούς με από ένα high grade NET, τα οποία είναι συνήθως πολύ άπληστα για γλυκόζη, και έτσι παρουσιάζουν πολύ υψηλές τιμές SUV (Εικ. 120).
- 2. Όταν μια μεταστατική βλάβη από ένα ΝΕΤ, ξαφνικά μεγαλώνει γρήγορα, γεγονός που υποδηλώνει αποδιαφοροποίηση, η ¹⁸FDG PET μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να επιβεβαιώσει και περαιτέρω να προσδιορίσει το δυναμικό αποδιαφοροποίησης και άλλων μεταστατικών βλαβών.
- Εάν η ¹⁸FDG PET πραγματοποιείται για μια άλλη ένδειξη, η ένταση του σήματος από ένα ΝΕΤ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αναδείξει ποιοτικά το grade του ΝΕΤ: χαμηλό

σήμα είναι ενδεικτικό ενός G1/G2 NET και υψηλό σήμα είναι ενδεικτικό ενός high grade G3 NET 143 .

Συμπερασματικά λοιπόν η ¹⁸FDG συσσωρεύεται μόνο στα high grade NETs ¹¹⁶ και ως εκ τούτου, η ¹⁸FDG-PET **δεν** είναι εξέταση επιλογής για την πλειονότητα των ασθενών με NETs. Σε πιο πρόσφατες μελέτες, έχει ωστόσο αποδειχθεί, να παίρνουμε πρόσθετες πληροφορίες όταν χρησιμοποιείται η ¹⁸FDG-PET σε συνδυασμό με ⁶⁸Ga-DOTATATE ¹⁴⁴ και SRI ¹⁴⁵. Επίσης, έχει αναφερθεί ότι η ¹⁸FDG θετικότητα μπορεί να προβλέψει την πρόωρη εξέλιξη του όγκου και ότι συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου ¹¹¹.

Τα NETs παλιότερα περιγράφονταν ως APUDomas και, βάσει αυτών των ιδιοτήτων, εξειδικευμένοι ιχνηλάτες απεικόνισης PET, έχουν αναπτυχθεί. Αυτοί είναι κυρίως οι πρόδρομοι των αμινών ¹⁸F-dihydroxyphenylalanine (¹⁸F-L-DOPA), ¹¹C-L-DOPA και ¹¹C-5-hydroxytryptophan (¹¹C-5-HTP) ^{8 146-149}. Οι ιχνηλάτες αυτοί έχουν δείξει άριστα αποτελέσματα απεικόνισης, ξεπερνώντας αυτά του SRI, αλλά, λόγω της περιορισμένης διαθεσιμότητας τους, PET με το εν λόγω ιχνηλάτες συνήθως εφαρμόζεται μόνον ως εργαλείο για την επίλυση προβλημάτων, όταν άλλες απεικονιστικές τεχνικές αποτυγχάνουν ή δείχνουν αντιφατικά ή αμφίβολα αποτελέσματα ^{57, 148, 150}. Όπως π.χ. η ¹⁸F-L-DOPA μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με NETs για τα οποία υπάρχουν υπόνοιες ότι **δεν** εκφράζουν SSTRs ή σε ασθενείς με μεταστατικά NETs άγνωστου πρωτοπαθούς εστίας (CUP) ³⁵. Αυτά τα ραδιοϊσότοπα που χρησιμοποιούνται όμως, δεν είναι ακόμα ευρέως διαθέσιμα. Λόγω της περιορισμένης διαφαρμάκων αυτών, γενικά χρησιμοποιούνται μόνο όταν οι άλλες απεικονιστικές τεχνικές είναι ανεπιτυχείς, και φυσικά στην Ελλάδα δεν έχουμε ακόμα αυτές τις δυνατότητες.

Νέες καινοτομίες όπως το SSTR PET/MRI ¹⁵¹, νέοι ραδιοσημασμένοι ανταγωνιστές SSTR και αγωνιστές όπως το glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R), και συνδυασμοί μεταξύ εξετάσεων ^{152, 153} θα μπορούσαν να βελτιώσουν περαιτέρω την απεικόνιση όλων των GEP-NETs και να συμβάλλουν και στον προσδιορισμό της πρόγνωσης αυτών ^{33, 78}. Τα πλεονεκτήματα τους περιλαμβάνουν, βελτιωμένη χωρική ανάλυση πέρα από την AT και το SRS και συνεπώς βελτιωμένη ευαισθησία για την ανίχνευση μικρών βλαβών. Το GLP-1R χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για τον εντοπισμό των ινσουλινωμάτων ¹⁵⁴. Άλλες τεχνικές μοριακής απεικόνισης που στα επόμενα χρόνια θα μπορέσουμε να χρησιμοποιήσουμε είναι τα ⁶⁴Cu-DOTA peptides, ⁶⁸Ga-SSA-MRI, SSR antagonists (π.χ. το ¹⁷⁷Lu-labeled compound DOTA-BASS), ⁴⁴Sc (Scandium-44)-DOTATOC PET/CT, Gastrin peptides, Bombesin peptides, αναστολείς της περιφερικής αποδόμησης των πεπτιδίων (peripheral peptides degradations, π.χ. phosphoramidon) κ.α. ^{32, 55}. Επίσης το ¹²³Ι ή το ¹³¹Ι- metaiodobenzylguanidine όπως και η ¹⁸F-L-DOPA-PET χρησιμοποιούνται ήδη για τον εντοπισμό NETs όπως τα φαιοχρωμοκυττώματα/παραγαγγλιώματα ¹⁵⁵.

Είναι ακόμα σαφές ότι η συγχώνευση βιολογικών πληροφορίων για την ενίσχυση της ακρίβειας της διάγνωσης θα βοηθήσει τα μέγιστα μια και έχουν ήδη αναπτυχθεί τέτοια Scores π.χ. CTL, NET test, NETPET score ^{32, 152, 153} κ.α., αλλά και προγνωστικά νομογράμματα (CgA, MRI, CT, Ga-PET, κλπ.)³².

⁸ Η διαθεσιμότητα του ¹¹C-5-ΗΤΡ είναι περιορισμένη παγκοσμίως. Ωστόσο, η χρήση του είναι προτιμότερο από το ¹⁸F-DOPA σε ασθενείς με pNENs.



Εικόνα 120: ¹⁸FDG PET (fludeoxyglucose) ενός high-grade pNET με πολλαπλές ηπατικές μεταστάσεις. (A) ΑΤ κοιλίας και πυέλου με σκιαγραφικό, στεφανιαία προβολή. Η πράσινη γραμμή σηματοδοτεί την κεφαλοουριαία διάσταση του πρωτοπαθούς pNET. (B) ¹⁸FDG PET, στεφανιαία προβολή με μέγιστη ένταση (SUV 10) Από ³³.



Εικόνα 121: Διαγνωστική απεικόνιση si-NENs σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με οικογενή καρκινοειδή όγκο. (Α) και (Β) Αρκετά si-NENs που ενισχύονται στην αρτηριακή φάση της ΑΤ εντερογραφία (τα λευκά βέλη δείχνουν τον ίδιο όγκο). (C) και (D) μερικά si-NENs αναδεικνύονται στην ¹⁸F-DOPA PET/CT (λευκά και μαύρα βέλη είναι στον ίδιο όγκο). Οι 2 συμμετρικές οπίσθιες ενισχύσεις αντιπροσωπεύουν τους ουρητήρες). (Ε) και (F) Αντιπροσωπευτικές εικόνες από ασύρματη ενδοσκοπική κάψουλα που αναδεικνύουν si-NENs σε υποβλεννογόνια θέση καρκινοειδείς όγκους (μαύρο βέλος). Από ¹⁵⁶.



Εικόνα 122: Ένας 33 ετών άνδρας με μια μεγάλη μάζα στην δεξιά μασχάλη (δεν απεικονίζεται) είχε μια βιοψία που έδειξε ΝΕΤ. Η σταδιοποίηση με ¹⁸F-FDG PET/CT ανέδειξε μια βλάβη (βέλος) στο σώμα του παγκρέατος (Α), που επιβεβαιώθηκε ότι είναι pNET με EUS FNA, το οποίο δεν αναδείχθηκε στην ΑΤ της σταδιοποίησης (Β). Από ¹⁰³.

Κοινά απεικονιστικά χαρακτηριστικά των ΝΕΤs και στρατηγικές απεικόνισης

Τα NETs μοιράζονται μερικά κοινά απεικονιστικά χαρακτηριστικά. Είναι συνήθως συμπαγείς όγκοι, αλλά μπορεί να έχουν και κεντρικά κυστικά στοιχεία αν το μέγεθος είναι μεγάλο, ενώ ειδικά τα pNETs περιστασιακά, ίσως έχουν σχετικά μεγάλα ή κυρίαρχα κυστικά στοιχεία ακόμα και όταν το μέγεθος τους είναι μικρό ^{33, 154}. Επειδή τα NETs έχουν πλούσια αγγείωση, συχνά έχουν ενίσχυση στην πρώιμη αρτηριακή φάση της AT και MRI και ειδικά τα κυστικά NETs παρουσιάζουν αυτή την ενίσχυση στην περιφέρεια (χείλος) ¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ (Εικ. 123). Περιστασιακά τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά ενός NET είναι τόσο μοναδικά, που μπορούν να μας δώσουν απ' ευθείας την διάγνωση π.χ., η εστιακή ηπατική στεάτωση (focal liver steatosis) γύρω από μια ενισχυόμενη ηπατική βλάβη είναι παθογνωμονική για μετάσταση κακοήθους ινσουλινώματος στο ήπαρ ¹⁶⁰.

Όπως περιγράφεται πιο πάνω, τα NETs είναι συνήθως θετικά στο SRI/SRS και στην ⁶⁸Ga-SSA-PET/CT και αρνητικά με ¹⁸FDG PET. Η στρατηγική απεικόνισης των NETs πρέπει κατευθύνεται στην:

- 1. Αρχική διάγνωση
 - δτόχοι της απεικόνισης είναι:
 - i. η διάγνωση
 - ii. η αξιολόγηση της επιβάρυνσης του συνολικού φορτίου όγκου και
 - iii. η σταδιοποίηση.
 - b. Ανατομική απεικόνιση των περιοχών που πιθανόν να ανευρίσκεται ένα ΝΕΤ με την κλινική υποψία και οι πιθανές μεταστάσεις του με ΑΤ ή/και MRI, και λειτουργική απεικόνιση με SRI/SRS ή ¹⁸Ga-SSA-PET/CT.
 - i. Για παράδειγμα, ένας ασθενής με καρκινοειδές σύνδρομο: για την αναζήτηση του si-NEN και των ηπατικών μεταστάσεων πρέπει να υποβληθεί σε ΑΤ ή MRI κοιλίας και πυέλου και πιθανόν σε εντερογραφία. Σε αυτόν τον ασθενή η λειτουργική απεικόνιση που θα πρέπει να γίνει, είναι ένα SRI/SRS που είναι η πιο πρακτική επιλογή και αν αυτά δεν μας δώσουν οριστικές απαντήσεις για την διάγνωση, το φορτίο του όγκου ή το στάδιο, να ακολουθήσει ένα ⁶⁸Ga-SSA-PET/CT.
- 2. Παρακολούθηση (Follow-up)
 - a. Στόχοι της απεικόνισης είναι:

- παρακολούθηση της υποτροπής του όγκου, των μεταστάσεων, και της εξέλιξη αυτών, και
- αξιολόγηση της καταλληλότητας της θεραπείας και της ανταπόκρισης σε αυτή
- iii. Ανατομική απεικόνιση των περιοχών που πιθανόν να ανευρίσκεται ένα ΝΕΤ με την κλινική υποψία, με την χρήση ΑΤ ή και MRI, και με την επιλεκτική χρήση λειτουργικής απεικόνισης με SRI/SRS ή ¹⁸Ga-SSA-PET/CT κυρίως όταν χρειάζεται να ελέγξουμε
 - 1. το status των sstr-2 και -5, αν απαιτείται θεραπεία με PRRT
 - 2. την ανταπόκριση στην θεραπεία
 - και περιστασιακά με ¹⁸FDG PET για να ελέγξουμε την επιθετικότητα του όγκου όταν υποτροπιάζει με εκρηκτική αύξηση του φορτίου του όγκου ^{132, 161, 162}
- b. Η συχνότητα των απεικονιστικών μελετών πρέπει να είναι εξατομικευμένη, κρίνοντας το κλινικό όφελος, τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο έκθεσης σε ακτινοβολία και σκιαγραφικά και το κόστος.

Κατά κανόνα, όσο πιο επιθετικό είναι ένα ΝΕΤ, τόσο πιο συχνές είναι οι ανάγκες απεικόνισης κατά την παρακολούθηση. ΝΕΤς με ως επί το πλείστον με καλοήθη συμπεριφορά, όπως τα aNENs ⁹ < 1 cm και το ινσουλίνωμα (??), δεν απαιτούν απεικονιστικής παρακολούθηση μετά την πλήρη εκτομή, ενώ τα G1/G2 NENs με μεταστάσεις χρειάζονται απεικονιστική παρακολούθηση κάθε 6-12 μήνες ^{24, 163, 164}.

Επειδή η φυσική ιστορία των περισσότερων NETs (G1/G2) είναι ηπία και νωχελική αλλά έχουν κακόηθες δυναμικό, η μακροχρόνια παρακολούθηση είναι απαραίτητη για τους περισσότερους ασθενείς. Οι κίνδυνοι της απεικόνισης και της έκθεσης στα σκιαγραφικά και το κόστος της απεικόνισης μπορεί να περιορίσει τον αριθμό των εξετάσεων που μπορεί να δοθεί σε έναν ασθενή.

Θεωρείται ότι ένας αριθμός απεικονιστικών εξετάσεων μας δίνει περισσότερα κλινικά οφέλη, εάν γίνει λιγότερο συχνά αλλά σε μακρύτερο χρονικό διάστημα από ό, τι εάν γίνει πιο συχνά, αλλά για ένα μικρότερο χρονικό διάστημα ³³.

⁹ aNENs = NENs της σκωληκοειδούς απόφυσης (ΣΑ)



Εικόνα 123: Ασθενής με κυστικό pNET που για χρόνια θεωρούταν κύστη, ενώ τα στοιχεία της υπεραγγείωσης του όγκου στο τοίχωμα είναι χαρακτηριστική ένδειξη κακοηθείας.

Τυχαία και ψευδώς θετικά ευρήματα

Στα NETs, τα συμπτώματα και οι βιοχημικές εξετάσεις ρουτίνας είναι συχνά ανακριβείς, ειδικά όταν τα NETs είναι μικρά, και έτσι έχουν γενικά χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα για τον εντοπισμό ενός NET σε πρώιμο στάδιο^{24, 37, 165}. Επειδή τα NETs έχουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά απεικόνισης (συζητείται πιο πάνω σε αυτό το κείμενο), η απεικόνιση συνήθως προσδιορίζει τους όγκους αυτούς, χρόνια πριν παρουσιαστούν συμπτώματα και τα αποτελέσματα των βιοχημικών δοκιμών γίνουν οριστικά θετικά³³ (Εικ. 122).

Τυχαία απεικονιστικά ευρήματα, θα πρέπει συχνά να αναμένονται, και η κλινική σημασία τους, καθορίζεται στο πλαίσιο της γενικής κατάσταση της υγείας του ασθενούς. Για παράδειγμα, μικρά οζίδια στον θυρεοειδή ή τα επινεφρίδια χωρίς ύποπτα απεικονιστικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα, σε έναν ασθενή με μεταστατικό ΝΕΤ κατά πάσα πιθανότητα δεν θα πρέπει να ελέγχονται περαιτέρω³³. Κάποια φαινομενικά τυχαία ευρήματα μπορεί να υποδηλώνουν ένα αδιάγνωστο κληρονομικό σύνδρομο ΝΕΤ π.χ. μια επινεφριδιακή μάζα σε ένα ασθενή με γνωστή NF-1 (νευροϊνωμάτωση) μπορεί να είναι φαιοχρωμοκύττωμα¹⁶⁶. Ψευδώς θετικά ευρήματα απεικόνισης μπορεί να φέρουν άγχος στον ασθενή, περιττές περαιτέρω εξετάσεις ακόμη και επεμβατικές ^{167, 168}.

Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένα ή πιθανά NETs, ή πιθανότητα ύπαρξης μεταστάσεων αυτού, πριν από την διενέργεια απεικονιστικών εξετάσεων, είναι πάρα πολύ υψηλή, έτσι ώστε οποιαδήποτε θετικά ευρήματα αντιμετωπίζονται πολύ σοβαρά³³.

Όταν υπάρχει διαφωνία μεταξύ της κλινικής εικόνας και των απεικονιστικών ευρημάτων ή μεταξύ δυο απεικονίσεων υψηλής απεικονιστικής λεπτομέρειας, επίσης πρέπει να υποψιαστούμε ψευδώς θετικά ευρήματα ³³. Τα περισσότερα ψευδώς θετικά ευρήματα προέρχονται από τις μοριακές (λειτουργικές) απεικονίσεις, συνεπώς η εξοικείωση με τα συχνά ψευδώς θετικά ευρήματα διευκολύνει σε μεγάλο βαθμό την αναγνώριση αυτών των φυσιολογικών ή καλοηθών οντοτήτων (Πίνακας 8).

Επειδή η απεικόνιση παίζει κρίσιμο ρόλο και είναι απαραίτητη στην διάγνωση, πρόγνωση και τη διαχείριση των NETs, οι τεκμηριωμένοι ακτινολόγοι αποτελούν σημαντικά μέλη της διεπιστημονικής ομάδας των NETs παγκοσμίως¹⁶⁹. Πολλές φορές ανακύπτουν αποκλίσεις μεταξύ, ακτινολογικών ευρημάτων και κλινικής εικόνας και βιοχημικών δεικτών, μεταξύ γνωματεύσεων δύο διαφορετικών ακτινολόγων, μεταξύ των αποτελεσμάτων από δύο διαφορετικούς τρόπους απεικόνισης και μεταξύ αποτελεσμάτων από δυο σειρές της ίδιας εξέτασης³³. Οι ασθενείς με NETs συχνά ερμηνεύουν τα αποτελέσματα της απεικόνισης ως αλάνθαστα, έτσι, είναι σημαντικό για την ομάδα των NETs να δώσει μια συνεπή, καλά τεκμηριωμένη ερμηνεία των ευρημάτων της απεικόνισης στους ασθενείς, τονίζοντας τις πιθανές αποκλίσεις όπως περιγράφονται στις γνωματεύσεις³³.

Απεικόνιση για την παρακολούθηση της θεραπείας

Η ΑΤ είναι γενικά η μέθοδος απεικόνισης που χρησιμοποιούμε για την επιτήρηση των ασθενών με NETs στην πορεία της θεραπείας των, για την ανίχνευση υποτροπής της νόσου μετά χειρουργική θεραπεία και, για την παρακολούθηση της συστηματικής θεραπείας των. Το υπερηχογράφημα είναι πολύτιμο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, επειδή οι ασθενείς αναπτύσσουν περιστασιακά μεταστάσεις που είναι δύσκολο να τις απεικονίσουμε με την ΑΤ, μια και δεν είναι δυνατόν να κάνουμε ΑΤ πολύ συχνά, λόγω κόστους ακτινοβολίας κλπ. Η MRI είναι η καλύτερη μέθοδος για την απεικόνιση του συμπλέγματος ήπατος-παγκρέατος, και προτιμάται, εάν είναι διαθέσιμη για λόγους που έχουμε ήδη αναλύσει.

Είναι γνωστά τα κριτήρια RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) που χρησιμοποιούμε για την παρακολούθηση της θεραπείας σε συμπαγείς όγκους γενικά και στηρίζονται στην μέτρηση της μεγαλύτερης διαμέτρου του όγκου στην AT/MRI. Τα τρέχοντα κριτήρια <u>RECIST 1.1</u>¹⁷⁰ είναι ευκολότερα και πρέπει να εφαρμόζονται από τους ακτινολόγους.

Για διάφορους λόγους όμως, τα κριτήρια RECIST δεν είναι και πολύ κατάλληλα για παρακολούθηση της θεραπείας των NETs μια και οι όγκοι αυτοί έχουν βραδεία εξέλιξη και, οι διάφορες διαθέσιμες θεραπείες, ειδικά οι νέες στοχευμένες θεραπείες, γενικά, δεν οδηγούν σε συρρίκνωση του όγκου, αλλά μάλλον σε σταθεροποίηση της νόσου. Προκειμένου να προσαρμοστούν τα κριτήρια RECIST για τα NETs σε αυτό το πλαίσιο, έχει προταθεί ότι, η σταθερή νόσος κατά την παρακολούθηση πρέπει να θεωρηθείτε ως απάντηση στην θεραπεία σε ασθενείς με πρόοδο νόσου, πριν από την έναρξη της θεραπείας του NET¹⁷¹, μια ρουτίνα στην οποία έχουν ήδη προσαρμοστεί τα διάφορα κέντρα.

Πειστικά αποτελέσματα δεν έχουν ακόμα αναφερθεί με την χρήση της ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT για την παρακολούθηση της θεραπείας με PRRT (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) ¹⁷², εκτός από το ότι οι νέες βλάβες αποτυπώθηκαν νωρίτερα με την ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT από ό, τι με τις συμβατικές

ακτινολογικές μεθόδους. Όμως το θέμα αυτό είναι σε εξέλιξη οπότε νέες μελέτες ίσως βοηθήσουν 57.

Η PET με ¹⁸FDG, όπως είπαμε απεικονίζει μόνον G3 NETs, επίσης δεν είναι κατάλληλη εξέταση, σαν γενικό εργαλείο αν και όπως είπαμε η θετικότητα στην FDG είναι κακό προγνωστικό σημείο. Για τα άλλα PETs (¹⁸F-DOPA και ¹¹C-5-HTP) δεν υπάρχουν αναφορές παρά μόνον ανεπίσημες, δεδομένου ότι οι ιχνηλάτες αυτοί είναι διαθέσιμοι σε πολύ λίγα κέντρα.

Έτσι, καμία εξέταση πυρηνικής ιατρικής για την παρακολούθηση της θεραπείας των NETs δεν διατίθεται πρακτικά επί του παρόντος για κλινική εφαρμογή. Ως εκ τούτου, και υπό το πρίσμα των εγγενών προβλημάτων των κριτήριων RECIST για NETs, απαιτείται επειγόντως μελλοντική έρευνα σε αυτόν τον τομέα⁵⁷.

Συμπερασματικά

Η διαγνωστική απεικόνιση έχει προχωρήσει σημαντικά κατά τα τελευταία 40 χρόνια (Εικ. 124). Οι ΑΤ/MRI είναι οι απεικονιστικές εξετάσεις επιλογής των ΝΕΤs. Πρέπει να γνωρίζουμε όμως ότι όλες οι μορφολογικές και λειτουργικές (μοριακές) απεικονιστικές τεχνικές συνήθως υποτιμούν το στάδιο της νόσου ^{173, 174} και ειδικά για τα si-NENs. Σε μια μελέτη μόνο το 6,2% των πρωτοπαθών όγκων εντοπίσθηκε προεγχειρητικά με όλες τις πιο πάνω εξετάσεις σε ασθενείς με NENs λεπτού εντέρου, ωστόσο, η χειρουργική διερεύνηση ανέδειξε στο 80% των περιπτώσεων τον πρωτοπαθή όγκο μέχρι και λαπαροσκοπικά ^{175, 176}. Συνήθως, όμως όταν έχουμε από τις προεγχειρητικές απεικονίσεις μια προσέγγιση της ανατομικής θέσης του όγκου σε si-NENs, τότε όλοι ο όγκοι σε σχεδόν όλους τους ασθενείς, μπορούν να βρεθούν ¹⁷⁵ διεγχειρητικά. Η ψηλάφηση διεγχειρητικά, είναι πολύτιμο εργαλείο για την ανεύρεση των όγκων αυτών, παρόλο που χάνει το 30% των όγκων ^{174, 177, 178}.

To SRI πρέπει να αποτελεί μέρος της διερεύνησης μας για λόγους σταδιοποίησης και επανασταδιοποίησης, προεγχειρητικής απεικόνισης και θα πρέπει να γίνεται με ⁶⁸Ga-DOTA-SSA-PET/CT (στην Ελλάδα ήρθε πριν από σε λίγους μήνες όπως είπαμε), μια και είναι ανώτερη εξέταση από το SRI/SRS, και διευκολύνει την διάγνωση των περισσότερων τύπων βλαβών NETs, για παράδειγμα λεμφαδενικές μεταστάσεις, οστικές μεταστάσεις, ηπατικές μεταστάσεις, περιτοναϊκές βλάβες και πρωτοπαθή si-NENs. Η ¹⁸FDG-PET/CT είναι καταλληλότερη για G3 NETs και NECs , τα οποία έχουν γενικά υψηλότερο μεταβολισμό γλυκόζης και μικρότερη έκφραση SSTRs από τα low grade NETs (G1/G2) ³⁰.

Άλλες λεπτομερείς και ακριβές απεικονιστικές εξετάσεις που αναφέρθηκαν πιο πάνω, όπως η μαγνητική εντερογραφία και η βίντεο-κάψουλα ενδοσκόπηση έχουν σχετικά υψηλό ποσοστό ανάδειξης των si-NENs¹⁷⁸ αλλά η χρήση τους ως ρουτίνα προεγχειρητικά, ίσως δεν δικαιολογείται οικονομικά¹⁷⁴.

Συνεπώς κάθε κέντρο ακολουθεί έναν διαγνωστικό αλγόριθμο που αλλάξει τακτικά ανάλογα με τις δυνατότητες των εργαστηρίων και δυο παραδείγματα τέτοιων αλγορίθμων που και εμείς ακολουθούμε φαίνονται στις εικόνες 125 και 126.

Προς το παρόν, η συνετή χρήση ανατομικών και λειτουργικών απεικονίσεων ικανοποιεί τις περισσότερες κλινικές ανάγκες των ασθενών με NETs. Οι ιατροί και οι ακτινολόγοι που φροντίζουν ασθενείς με NETs θα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τις ενδείξεις και τις ερμηνείες των συχνών αλλά απλών απεικονιστικών μεθόδων αλλά και να είναι προσεκτικοί με τα όρια και τις παγίδες αυτών.

Είναι σαφές ότι όλοι μας πρέπει να γνωρίζουμε ότι οι απεικονιστικές εξετάσεις με την υπάρχουσα τεχνολογία έχουν όρια και κρύβουν παγίδες που μας οδηγούν σε λάθη:

Περιγραφικά αυτά τα όρια και λάθη της απεικόνισης σε NETs είναι:

- 1. Όρια
 - a. Η απεικόνιση προτείνει, αλλά δεν μπορεί να θέσει την διάγνωση.
 - b. Η απεικόνιση προτείνει αλλά δεν μπορεί να προσδιορίσει το grade.
 - c. Κάθε είδους εξέταση έχει όρια στην εγγενή φυσική ανάλυση.
 - Ορισμένα πρωτόκολλα παρέχουν περιορισμένη αντίθεση μεταξύ των διαφόρων ιστών.
- 2. Συχνά λάθη
 - a. Χρήση της μη ενδεδειγμένης εξέτασης ή πρωτοκόλλου.
 - b. Ψευδώς θετικά ευρήματα.
 - c. Διακυμάνσεις (παραλλαγές) μεταξύ των αποτελεσμάτων, από την ίδια απεικόνιση που γίνεται σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, και από διάφορες απεικονίσεις, και από διαφορετικούς ακτινολόγους.
 - d. Ασταθείς μετρήσεις των διαστάσεων της μάζας του ΝΕΤ
 - e. Υποκειμενικότητα στην κρίση κατά πόσον υπάρχει μια μικρή μάζα.
 - f. Ασυνεπής χρήση περιγραφικών όρων (π.χ., ισχυρή ενίσχυση, έντονη απορρόφηση, αναρίθμητες αλλοιώσεις κα.).

Το μέλλον της απεικόνισης πιθανώς ανήκει στις νέες μοριακές (λειτουργικές) απεικονίσεις. Έτσι και εμείς μεταξύ άλλων^{30, 32, 33}, πιστεύουμε ότι στο μέλλον, νέες λειτουργικές απεικονίσεις θα αναπτυχθούν ή θα βελτιωθούν ήδη υπάρχουσες, βάσει ορισμένων κυτταρικών υποδοχέων ή μεταβολικών διεργασιών των NETs για την ανίχνευση μικρών NETs κάθε είδους, και θα μπορέσουμε να προβλέψουμε την πρόγνωση τους και να καθοδηγήσουμε τις θεραπευτικές μας επιλογές και να σχεδιάσουμε νέες.

Η science fiction απεικόνιση των NETs, πιθανότατα θα είναι ένα προϊόν σύντηξης μοριακών και γονιδιωματικών πληροφοριών με τις εξελισσόμενες μοριακές και ανατομικές τεχνικές απεικόνισης των, που θα είναι η πεμπτουσία της διάγνωσης στα NETs και όχι μόνον. Ήδη η τεχνολογία των radiomics είναι εδώ σήμερα^{55, 179}.

Περισσότερες λεπτομέρειες για τις απεικονίστηκες εξετάσεις σε κάθε υποκατηγορία GEP-NENs θα δοθούν στα οικεία κεφάλαια.



Εικόνα 124: Η ιστορία της απεικόνισης των NETs σε χρονική γραμμή (Time line) ¹³¹I-MIBG = ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine, ¹¹C-HTP = ¹¹C-hydroxytryptophan. Από ³².



Εικόνα 125: Αλγόριθμος διαγνωστικής απεικόνισης των GEP-NENs. Από ¹⁰⁴. Πρέπει να σημειώσουμε ότι ο αλγόριθμος δεν βασίζεται σε τεκμηριωμένες μελέτες μέχρι σήμερα. * SRS συνιστάται για την επιλογή ασθενών για θεραπεία με PRRT. ‡ Η διαθεσιμότητα του ¹¹C⁻ 5-HTP είναι περιορισμένη παγκοσμίως, ωστόσο, η χρήση του είναι προτιμητέα συγκριτικά με το ¹⁸F-DOPA σε ασθενείς με

pNENs. Συντομογραφίες: SRS = σπινθηρογράφημα υποδοχέων σωματοστατίνης, SSA = ανάλογο σωματοστατίνης.

			Clinical diagnosis: incident	al or symptoma	tic			
	Abdominal surgery Abdominal (incl. emergency) sonography		Endoscopy		Endoscopy			
Prima	Primary tumor and/or Ln mts Liver lesions - bi		iopsy	(Jejuno-)	ileal primary tumor			
Histopathological diagnosis								
 Hemato Immuno Grading 	xylin-eosin staini phistochemical sta : Ki67 index; mito	ng aining: chromogra otic index linical staging	nin A (CgA), synaptophysin	– positive for siN	IEN: serotonin; cdx-2	ltv		
Imaging Cross-sectional (CT, MRI) or functional imaging (G1 andG2: SSR-PET-CT: G3: FDG-PET-CT			Biochemistry CgA 5-HIAA					
Primary	tumors with/wit	hout mets	No primary	Normal	Elevated			
					- Cansula	Normai	Asymptomatic	Symptomatic
Deimony		Distant mets (distant Lns,	endoscopy	Non-functioning		Functioning		
only	Ln-mets liver, bone, lung)	 Double-balloon enteroscopy Colonoscopy* 	Echocardiography NT-pro-BNP (to exclude or confirm): Carcinoid heart disease (Hedinger's Syndrom)					

Εικόνα 126: Ο διαγνωστικός αλγόριθμος των si-NENs. Mets = Metastasis, Ln = lymph nodes; NT-pro-BNP = B-type natriuretic peptide, 5-HIAA = 5-hydroxyindoleacetic acid είναι ο μεταβολίτης της σεροτονίνης και ειδικός μεσολαβητής του καρκινοειδούς συνδρόμου, CgA = chromogranin A είναι μη ειδική για το καρκινοειδές σύνδρομο, SSR = somatostatin receptor; PET = positron emission tomography, CT = X-ray computed tomography, FDG = fluorodeoxyglucose (18F). * Εάν δεν έχει γίνει προηγουμένως: η κολονοσκόπηση συμπεριλαμβανομένου του τελικού ειλεού πρέπει να γίνει για αποκλείσει ένα δεύτερο πρωτοπαθή όγκο του παχέος εντέρου και του τελικού ειλεού. Από ¹⁸⁰.

Ιστολογική ταυτοποίηση, διαβάθμιση και διαφοροποίηση

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, απαραίτητη είναι η ταξινόμηση κατά WHO και η σταδιοποίηση κατά TNM ή/και TNM ENETs, μια και μας βοηθά στις αποφάσεις μας για την θεραπευτική στρατηγική που θα ακολουθήσουμε, που προαπαιτούν στην συντριπτική πλειοψηφία των NETs, και την ιστολογική ταυτοποίηση των και ειδικά τον προσδιορισμό του grade του όγκου, με τους τρόπους που αναφέρθηκαν πιο πάνω.

Η διαφοροποίηση του όγκου και το grade του όγκου συσχετίζονται με τον μιτωτικό δείκτη (αριθμός μιτώσεων ανά 10 HPF, πίνακας 3) και τον δείκτη πολλαπλασιασμού Ki-67. Στην πραγματικότητα, τα περισσότερα συστήματα ιστολογικής ταξινόμησης που χρησιμοποιούνται συνήθως, όπως της ENETs και της WHO, ενσωματώνουν τον μιτωτική δείκτη και τον δείκτη Ki-67¹⁸¹⁻¹⁸³. Πολυάριθμες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει, ότι όσο αυξάνεται ο μιτωτικός δείκτης και ο Ki-67, τόσο τα NETs έχουν πιο επιθετική κλινική πορεία και χειρότερη πρόγνωση ¹⁸⁴⁻¹⁸⁷.

Δεδομένης της πολυπλοκότητας της παθολογίας των NETs ειδικά όπως αυτές εκφράζονται στις παθολογοανατομικές εκθέσεις, κατευθυντήριες οδηγίες για τα ελάχιστα απαιτούμενα στοιχεία μιας τέτοιας έκθεσης, δημοσιεύθηκαν στο 2010¹⁸⁸. Αυτά τα ελάχιστα στοιχεία περιλαμβάνουν τουλάχιστον: τα μακροσκοπικά χαρακτηριστικά των NETs, την ιστολογία τους, τους ειδικούς ανοσοϊστοχημικούς δείκτες (συναπτοφυσίνη, χρωμογρανίνη), το grade, τον μιτωτικό δείκτη και τον δείκτη Ki-67.

Η ενδοσκοπική βιοψία και η κυτταρολογική διάγνωση των GEP-NENs γίνεται σε μεγάλο βαθμό σε pNETs όπως βέβαια και σε μεταστατικές διηθήσεις λεμφαδένων και του ήπατος (συνήθως αρ. ημιήπαρ) και λαμβάνονται μέσω καθοδηγούμενης αναρρόφησης με λεπτή βελόνα υπό ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS FNA) ή με διαδερμική FNA . Η ευαισθησία και η ιδιαιτερότητα της EUS FNA για τα pNENs είναι 80% και, σε πολλές περιπτώσεις, παρέχει επαρκές υλικό για την αξιολόγηση και του δείκτη πολλαπλασιασμού Ki-67 (Εικ. 127)¹⁸⁹⁻¹⁹².

Υπάρχει καλή (58-90%), αλλά όχι πλήρης συσχέτιση με τον δείκτη Ki-67 μεταξύ των κυτταρολογικών δειγμάτων και των αντιστοίχων χειρουργικών δειγμάτων. Η συσχέτιση αυτή αυξάνεται με την αυξανόμενη κυτταρικότητα του κυτταρολογικού δείγματος ^{191, 193}.

Παρόμοια με τις βιοψίες ηπατικού πυρήνα του μεταστατικού NENs, η ετερογένεια του όγκου, η δειγματοληψία και η κυτταρικότητα του δείγματος συνήθως έχουν ως αποτέλεσμα οι κυτταρολογικές και οι μικρές βιοψίες (λίγος ιστός) να δείχνουν υποστροφή των όγκων G2 (μέχρι 71% των περιπτώσεων G2 στην ιστολογία να είναι G1 στην κυτταρολογική εξέταση), με μικρότερο αριθμό κρουσμάτων G2 στην κυτταρολογική εξέταση να υποβαθμίζεται σε G1 στην ιστολογική έκθεση (έως 28%). Αν και η τελευταία αυτή ομάδα είναι κλινικά «διφορούμενη», καθώς το υψηλότερο grade στην κυτταρολογική μπορεί, στην πραγματικότητα, να συσχετίζεται με την καταμέτρηση των «hot-spots» (Εικ. 128)^{191, 193, 194}.

Οι ασυμφωνίες G1/G2 δεν είναι έκπληξη, δεδομένης της λεπτής διαφοράς μεταξύ 2% και 3% στον δείκτη Ki-67. Παρά τις διαφορές αυτές όμως, υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επιβίωση όταν μελετάμε το grading των όγκων αυτών με κυτταρολογική εξέταση (PFS στα G3 pNETs στους 10,4 μήνες, στα G2, 29,7 και στα G1 6,10 μήνες αντίστοιχα, και ποσοστά 5-ετους επιβίωσης 100%, 58% και 0% για τα pNETs G1, G2 και G3, αντίστοιχα). Έτσι, σε πρώτη φάση, η κυτταρολογική εξέταση παρέχει ένα πολύτιμο εργαλείο για τη διάγνωση και έναν αδρό διαχωρισμό των καλά και κακά διαφοροποιημένων όγκων (G1/G2 vs. G3) ^{191, 193}. Η αξία της ταξινόμησης σε μικρές βιοψίες έχει επίσης αποδειχθεί ότι είναι ικανοποιητική για τη θεραπεία του σχεδιασμού για τους ασθενείς με μεταστατική νόσο που **δεν** είναι κατάλληλοι για χειρουργική επέμβαση ^{194, 195}.



Εικόνα 127: FNA ασθενούς με pNET κεφαλής παγκρέατος υπό την καθοδήγηση EUS. Είναι διακριτή η πορεία της βελόνης (λευκή σκίαση δεξιά).



Εικόνα 128: Ε. EUS FNA κυτταρικά blocks κεχρωσμένα με MIB-1¹⁰. Τα Hot-Spots σημειώνονται (με πράσινη γραμμή εδώ) για την ψηφιακή ανάλυση του δείκτη Ki-67. F. Οι δύο εικόνες παρουσιάζουν την ετερογένεια στον πολλαπλασιαστικό δείκτη Ki-67 εντός του ιδίου όγκου. Τροποποιημένη από ¹⁸⁹.

ΕΣ Φελέκουρας Καθηγητής Χειρουργικής Α' Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ ΠΓΝΑ Λαϊκό, Αθήνα www.felekouras.gr

¹⁰ Το MIB-1 είναι αντίσωμα που το χρησιμοποιούμε στην χρώση και μέτρηση της έκφρασης του Ki-67.

Βιβλιογραφία

- Belghiti J, Gaujoux S, Figueiredo M, et al. Place of Surgical Resection in the Treatment Strategy for Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. In: Raymond E, Faivre S, Ruszniewski P, eds. Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas and Digestive Tract. Paris: Springer Paris; 2014:pp. 77-93.
- 2. Gurusamy KS, Ramamoorthy R, Sharma D, et al. Liver resection versus other treatments for neuroendocrine tumours in patients with resectable liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2):CD007060.
- 3. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003; 197(1):29-37.
- 4. Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12(1):231-42.
- 5. McKenzie S, Lee W, Artinyan A, et al. Surgical resection and multidisciplinary care for primary and metastatic pancreatic islet cell carcinomas. *J Gastrointest Surg* 2010; 14(11):1796-803.
- 6. Elias D, Lasser P, Ducreux M, et al. Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors: a 15-year single center prospective study. *Surgery* 2003; 133(4):375-82.
- 7. Osborne DA, Zervos EE, Strosberg J, et al. Improved outcome with cytoreduction versus embolization for symptomatic hepatic metastases of carcinoid and neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(4):572-81.
- 8. Fendrich V, Langer P, Celik I, et al. An aggressive surgical approach leads to long-term survival in patients with pancreatic endocrine tumors. *Ann Surg* 2006; 244(6):845-51; discussion 852-3.
- Schurr PG, Strate T, Rese K, et al. Aggressive surgery improves long-term survival in neuroendocrine pancreatic tumors: an institutional experience. *Ann Surg* 2007; 245(2):273-81.
- 10. Yang M, Zeng L, Zhang Y, et al. Surgical treatment and clinical outcome of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: a 14-year experience from one single center. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(22):e94.
- 11. Crippa S, Partelli S, Bassi C, et al. Long-term outcomes and prognostic factors in neuroendocrine carcinomas of the pancreas: Morphology matters. *Surgery* 2016; 159(3):862-71.
- 12. Haugvik SP, Janson ET, Osterlund P, et al. Surgical Treatment as a Principle for Patients with High-Grade Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma: A Nordic Multicenter Comparative Study. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(5):1721-8.
- 13. Gaikwad V, Patkar S, Barreto SG, et al. Outcomes of 101 Consecutive Surgical Resections of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours (GEPNETs) at Tata Memorial Hospital: a Referral Bias for Nonfunctional Duodenopancreatic Tumours and the Need for Greater Awareness of GEPNETs as a Distinct Entity. *Indian J Surg* 2017; 79(3):226-233.
- 14. Hill JS, McPhee JT, McDade TP, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: the impact of surgical resection on survival. *Cancer* 2009; 115(4):741-51.
- 15. Chu QD, Hill HC, Douglass HO, Jr., et al. Predictive factors associated with long-term survival in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(9):855-62.
- 16. Howe JR, Cardona K, Fraker DL, et al. The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society. *Pancreas* 2017; 46(6):715-731.
- 17. Grønbech JE, Søreide O, Bergan A. The Role of Resective Surgery in the Treatment of the Carcinoid Syndrome. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2009; 27(6):433-437.
- 18. Han SL, Cheng J, Zhou HZ, et al. Surgically treated primary malignant tumor of small bowel: a clinical analysis. *World J Gastroenterol* 2010; 16(12):1527-32.

- 19. Hellman P, Lundstrom T, Ohrvall U, et al. Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases. *World J Surg* 2002; 26(8):991-7.
- 20. Landerholm K, Zar N, Andersson RE, et al. Survival and prognostic factors in patients with small bowel carcinoid tumour. *Br J Surg* 2011; 98(11):1617-24.
- 21. Nave H, Mossinger E, Feist H, et al. Surgery as primary treatment in patients with liver metastases from carcinoid tumors: a retrospective, unicentric study over 13 years. *Surgery* 2001; 129(2):170-5.
- 22. Soreide O, Berstad T, Bakka A, et al. Surgical treatment as a principle in patients with advanced abdominal carcinoid tumors. *Surgery* 1992; 111(1):48-54.
- 23. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines Neuroendocrine Tumors. Version 2.2017 — March 29, 2017.
 - https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/neuroendocrine.pdf 2017.
- 24. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2013; 42(4):557-77.
- 25. d'Assignies G, Fina P, Bruno O, et al. High sensitivity of diffusion-weighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: comparison with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 2013; 268(2):390-9.
- 26. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2005; 23(1):70-8.
- 27. McLean A. Endoscopic ultrasound in the detection of pancreatic islet cell tumours. *Cancer Imaging* 2004; 4(2):84-91.
- 28. Hakim FA, Alexander JA, Huprich JE, et al. CT-enterography may identify small bowel tumors not detected by capsule endoscopy: eight years experience at Mayo Clinic Rochester. *Dig Dis Sci* 2011; 56(10):2914-9.
- 29. Masselli G, Polettini E, Casciani E, et al. Small-bowel neoplasms: prospective evaluation of MR enteroclysis. *Radiology* 2009; 251(3):743-50.
- 30. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology* 2017; 105(3):212-244.
- 31. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9(1):61-72.
- 32. Bodei L, Sundin A, Kidd M, et al. The status of neuroendocrine tumor imaging: from darkness to light? *Neuroendocrinology* 2015; 101(1):1-17.
- 33. Yu R, Wachsman A. Imaging of Neuroendocrine Tumors: Indications, Interpretations, Limits, and Pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46(3):795-814.
- 34. Polish A, Vergo MT, Agulnik M. Management of neuroendocrine tumors of unknown origin. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9(12):1397-402; quiz 1403.
- 35. Santhanam P, Chandramahanti S, Kroiss A, et al. Nuclear imaging of neuroendocrine tumors with unknown primary: why, when and how? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42(7):1144-55.
- 36. Rindi G. The ENETS guidelines: the new TNM classification system. *Tumori* 2010; 96(5):806-9.
- 37. Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M, et al. The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40(1):111-34, viii.
- KlÖPpel G, Perren A, Heitz PU. The Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Cell System and Its Tumors: The WHO Classification. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004; 1014(1):13-27.
- 39. Brabander T, Teunissen JJ, Van Eijck CH, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30(1):103-14.

- 40. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(9):2990-3011.
- 41. Yu R, Wolin E. Ghost carcinoid in a patient with 120-fold elevated 5-hydroxyindoacetic acid. *Endocr Pract* 2012; 18(5):803-4.
- 42. Yu R, Wei M. False positive test results for pheochromocytoma from 2000 to 2008. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118(9):577-85.
- 43. Strosberg J. Neuroendocrine tumours of the small intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26(6):755-73.
- 44. Gotthardt M, Dirkmorfeld LM, Wied MU, et al. Influence of somatostatin receptor scintigraphy and CT/MRI on the clinical management of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors: an analysis in 188 patients. *Digestion* 2003; 68(2-3):80-5.
- 45. Oberg K. Diagnostic work-up of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67 Suppl 1:109-12.
- 46. Modlin IM, Latich I, Zikusoka M, et al. Gastrointestinal carcinoids: the evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(7):572-82.
- 47. Taieb D, Hicks RJ, Pacak K. Nuclear Medicine in Cancer Theranostics: Beyond the Target. *J Nucl Med* 2016; 57(11):1659-1660.
- 48. Modlin IM, Drozdov I, Kidd M. The identification of gut neuroendocrine tumor disease by multiple synchronous transcript analysis in blood. *PLoS One* 2013; 8(5):e63364.
- 49. Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging* 2012; 30(9):1234-48.
- 50. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer* 2012; 48(4):441-6.
- 51. Yip SSF, Liu Y, Parmar C, et al. Associations between radiologist-defined semantic and automatically computed radiomic features in non-small cell lung cancer. *Sci Rep* 2017; 7(1):3519.
- 52. Chicklore S, Goh V, Siddique M, et al. Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40(1):133-40.
- 53. Cook GJR, Siddique M, Taylor BP, et al. Radiomics in PET: principles and applications. *Clinical and Translational Imaging* 2014; 2(3):269-276.
- 54. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 2016; 278(2):563-77.
- 55. Kulkarni HR, Singh A, Baum RP. Advances in the Diagnosis of Neuroendocrine Neoplasms. *Semin Nucl Med* 2016; 46(5):395-404.
- 56. De Lisi S, Giovannini M. Endoscopic ultrasonography: Transition towards the future of gastro-intestinal diseases. *World J Gastroenterol* 2016; 22(5):1779-86.
- 57. Oberg K, Sundin A. Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Front Horm Res* 2016; 45:142-51.
- 58. Ishikawa T, Itoh A, Kawashima H, et al. Usefulness of EUS combined with contrastenhancement in the differential diagnosis of malignant versus benign and preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 2010; 71(6):951-9.
- 59. Khashab MA, Yong E, Lennon AM, et al. EUS is still superior to multidetector computerized tomography for detection of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 2011; 73(4):691-6.
- 60. Versari A, Camellini L, Carlinfante G, et al. Ga-68 DOTATOC PET, endoscopic ultrasonography, and multidetector CT in the diagnosis of duodenopancreatic neuroendocrine tumors: a single-centre retrospective study. *Clin Nucl Med* 2010; 35(5):321-8.
- 61. Atiq M, Bhutani MS, Bektas M, et al. EUS-FNA for pancreatic neuroendocrine tumors: a tertiary cancer center experience. *Dig Dis Sci* 2012; 57(3):791-800.
- 62. Sugimoto M, Takagi T, Hikichi T, et al. Efficacy of endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration for pancreatic neuroendocrine tumor grading. *World J Gastroenterol* 2015; 21(26):8118-24.

- 63. Chung YE, Kim KW. Contrast-enhanced ultrasonography: advance and current status in abdominal imaging. *Ultrasonography* 2015; 34(1):3-18.
- 64. Hoeffel C, Job L, Ladam-Marcus V, et al. Detection of hepatic metastases from carcinoid tumor: prospective evaluation of contrast-enhanced ultrasonography. *Dig Dis Sci* 2009; 54(9):2040-6.
- 65. Massironi S, Conte D, Sciola V, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in evaluating hepatic metastases from neuroendocrine tumours. *Dig Liver Dis* 2010; 42(9):635-41.
- 66. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology* 2009; 90(2):167-83.
- 67. Kumbasar B, Kamel IR, Tekes A, et al. Imaging of neuroendocrine tumors: accuracy of helical CT versus SRS. *Abdom Imaging* 2004; 29(6):696-702.
- 68. Paulson EK, McDermott VG, Keogan MT, et al. Carcinoid metastases to the liver: role of triple-phase helical CT. *Radiology* 1998; 206(1):143-50.
- 69. Julka PK, Doval DC, Gupta S, et al. Response assessment in solid tumours: a comparison of WHO, SWOG and RECIST guidelines. *Br J Radiol* 2008; 81(966):444-9.
- 70. Ilangovan R, Burling D, George A, et al. CT enterography: review of technique and practical tips. *Br J Radiol* 2012; 85(1015):876-86.
- 71. Hardie AD, Picard MM, Camp ER, et al. Application of an Advanced Image-Based Virtual Monoenergetic Reconstruction of Dual Source Dual-Energy CT Data at Low keV Increases Image Quality for Routine Pancreas Imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2015; 39(5):716-20.
- 72. Seemann MD, Meisetschlaeger G, Gaa J, et al. Assessment of the extent of metastases of gastrointestinal carcinoid tumors using whole-body PET, CT, MRI, PET/CT and PET/MRI. *Eur J Med Res* 2006; 11(2):58-65.
- 73. Dromain C, de Baere T, Baudin E, et al. MR imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: comparing four techniques. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180(1):121-8.
- 74. Caramella C, Dromain C, De Baere T, et al. Endocrine pancreatic tumours: which are the most useful MRI sequences? *Eur Radiol* 2010; 20(11):2618-27.
- 75. Bridges MD. Magnetic resonance imaging of pancreatic malignancy. *Translational Cancer Research* 2015; 4(6):616-633.
- 76. Lopez Hanninen E, Amthauer H, Hosten N, et al. Prospective evaluation of pancreatic tumors: accuracy of MR imaging with MR cholangiopancreatography and MR angiography. *Radiology* 2002; 224(1):34-41.
- 77. Rockall AG, Planche K, Power N, et al. Detection of neuroendocrine liver metastases with MnDPDP-enhanced MRI. *Neuroendocrinology* 2009; 89(3):288-95.
- 78. Baumann T, Rottenburger C, Nicolas G, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NET) Imaging and staging. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30(1):45-57.
- 79. Dohan A, El Fattach H, Barat M, et al. Neuroendocrine tumors of the small bowel: evaluation with MR-enterography. *Clin Imaging* 2016; 40(3):541-7.
- 80. Masselli G, Gualdi G. CT and MR enterography in evaluating small bowel diseases: when to use which modality? *Abdom Imaging* 2013; 38(2):249-59.
- 81. Armbruster M, Sourbron S, Haug A, et al. Evaluation of neuroendocrine liver metastases: a comparison of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography. *Invest Radiol* 2014; 49(1):7-14.
- 82. Etchebehere EC, de Oliveira Santos A, Gumz B, et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT, 99mTc-HYNICoctreotide SPECT/CT, and whole-body MR imaging in detection of neuroendocrine tumors: a prospective trial. *J Nucl Med* 2014; 55(10):1598-604.

- 83. Schraml C, Schwenzer NF, Sperling O, et al. Staging of neuroendocrine tumours: comparison of [(6)(8)Ga]DOTATOC multiphase PET/CT and whole-body MRI. *Cancer Imaging* 2013; 13:63-72.
- 84. Hope TA, Pampaloni MH, Nakakura E, et al. Simultaneous (68)Ga-DOTA-TOC PET/MRI with gadoxetate disodium in patients with neuroendocrine tumor. *Abdom Imaging* 2015; 40(6):1432-40.
- 85. Fletcher JG, Kofler JM, Coburn JA, et al. Perspective on radiation risk in CT imaging. *Abdom Imaging* 2013; 38(1):22-31.
- 86. Moos SI, van Vemde DN, Stoker J, et al. Contrast induced nephropathy in patients undergoing intravenous (IV) contrast enhanced computed tomography (CECT) and the relationship with risk factors: a meta-analysis. *Eur J Radiol* 2013; 82(9):e387-99.
- 87. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: history and epidemiology. *Radiol Clin North Am* 2009; 47(5):827-31, vi.
- 88. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: a serious adverse reaction to gadolinium 1997-2006-2016. Part 1. *Acta Radiol* 2016; 57(5):515-20.
- Murata N, Gonzalez-Cuyar LF, Murata K, et al. Macrocyclic and Other Non-Group 1 Gadolinium Contrast Agents Deposit Low Levels of Gadolinium in Brain and Bone Tissue: Preliminary Results From 9 Patients With Normal Renal Function. *Invest Radiol* 2016; 51(7):447-53.
- 90. Kanda T, Nakai Y, Hagiwara A, et al. Distribution and chemical forms of gadolinium in the brain: a review. *Br J Radiol* 2017; 90(1079):20170115.
- 91. Reichlin S. Secretion of somatostatin and its physiologic function. *J Lab Clin Med* 1987; 109(3):320-6.
- 92. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol* 2014; 15(1):e8-21.
- 93. Farra JC, Rodgers SE. Small Bowel Neuroendocrine Tumors. In: Pasieka LJ, Lee AJ, eds. Surgical Endocrinopathies. Cham: Springer International Publishing; 2015:pp. 323-331.
- 94. Sundin A. Radiological and nuclear medicine imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26(6):803-18.
- 95. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with (111)Inpentetreotide. *Neuroendocrinology* 2009; 90(2):184-9.
- 96. Balon HR, Brown TL, Goldsmith SJ, et al. The SNM practice guideline for somatostatin receptor scintigraphy 2.0. *J Nucl Med Technol* 2011; 39(4):317-24.
- 97. Garai I, Barna S, Nagy G, et al. Limitations and pitfalls of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) scintigraphy. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2016; 19(2):93-8.
- 98. Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, et al. SPECT/CT hybrid imaging with 111In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59(5):565-73.
- 99. Modlin IM, Kidd M, Latich I, et al. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128(6):1717-51.
- 100. Gibril F, Jensen RT. Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Dig Liver Dis* 2004; 36 Suppl 1:S106-20.
- 101. Lubberink M, Tolmachev V, Widstrom C, et al. 110mIn-DTPA-D-Phe1-octreotide for imaging of neuroendocrine tumors with PET. *J Nucl Med* 2002; 43(10):1391-7.
- 102. de Herder WW, Kwekkeboom DJ, Valkema R, et al. Neuroendocrine tumors and somatostatin: imaging techniques. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(11 Suppl International):132-6.
- 103. Pinho DF, Subramaniam RM. PET-Computed Tomography and Precision Medicine in Pancreatic Adenocarcinoma and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *PET Clin* 2017; 12(4):407-421.

- 104. van Essen M, Sundin A, Krenning EP, et al. Neuroendocrine tumours: the role of imaging for diagnosis and therapy. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(2):102-14.
- 105. Ambrosini V, Nanni C, Fanti S. The use of gallium-68 labeled somatostatin receptors in PET/CT imaging. *PET Clin* 2014; 9(3):323-9.
- 106. Sanchez-Crespo A, Andreo P, Larsson SA. Positron flight in human tissues and its influence on PET image spatial resolution. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(1):44-51.
- 107. Hofman MS, Lau WF, Hicks RJ. Somatostatin receptor imaging with 68Ga DOTATATE PET/CT: clinical utility, normal patterns, pearls, and pitfalls in interpretation. *Radiographics* 2015; 35(2):500-16.
- 108. Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, et al. PET/CT with 68Gallium-DOTA-peptides in NET: an overview. *Eur J Radiol* 2011; 80(2):e116-9.
- 109. Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, et al. (6)(8)Ga-labelled peptides for diagnosis of gastroenteropancreatic NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39 Suppl 1:S52-60.
- 110. Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, et al. 68Ga-DOTATOC versus 68Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2011; 52(12):1864-70.
- 111. Velikyan I, Sundin A, Sorensen J, et al. Quantitative and qualitative intrapatient comparison of 68Ga-DOTATOC and 68Ga-DOTATATE: net uptake rate for accurate quantification. *J Nucl Med* 2014; 55(2):204-10.
- 112. Frilling A, Sotiropoulos GC, Radtke A, et al. The impact of 68Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. *Ann Surg* 2010; 252(5):850-6.
- Ruf J, Heuck F, Schiefer J, et al. Impact of Multiphase 68Ga-DOTATOC-PET/CT on therapy management in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2010; 91(1):101-9.
- 114. Barrio M, Czernin J, Fanti S, et al. The Impact of Somatostatin Receptor-Directed PET/CT on the Management of Patients with Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2017; 58(5):756-761.
- 115. Oberg K. Gallium-68 somatostatin receptor PET/CT: is it time to replace (111)Indium DTPA octreotide for patients with neuroendocrine tumors? *Endocrine* 2012; 42(1):3-4.
- 116. Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, et al. Comparison between 68Ga-DOTA-NOC and 18F-DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(8):1431-8.
- 117. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007; 48(4):508-18.
- 118. Hofman MS, Kong G, Neels OC, et al. High management impact of Ga-68 DOTATATE (GaTate) PET/CT for imaging neuroendocrine and other somatostatin expressing tumours. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2012; 56(1):40-7.
- 119. Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, et al. The role of 68Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on 111In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med* 2010; 51(6):875-82.
- 120. Ambrosini V, Campana D, Bodei L, et al. 68Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010; 51(5):669-73.
- 121. Kumar R, Sharma P, Garg P, et al. Role of (68)Ga-DOTATOC PET-CT in the diagnosis and staging of pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur Radiol* 2011; 21(11):2408-16.
- 122. Naswa N, Sharma P, Kumar A, et al. Gallium-68-DOTA-NOC PET/CT of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a prospective single-center study. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197(5):1221-8.
- 123. Hubble D, Kong G, Michael M, et al. 177Lu-octreotate, alone or with radiosensitising chemotherapy, is safe in neuroendocrine tumour patients previously treated with high-activity 111In-octreotide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(10):1869-75.

- 124. Herrmann K, Czernin J, Wolin EM, et al. Impact of 68Ga-DOTATATE PET/CT on the management of neuroendocrine tumors: the referring physician's perspective. *J Nucl Med* 2015; 56(1):70-5.
- 125. Kuyumcu S, Ozkan ZG, Sanli Y, et al. Physiological and tumoral uptake of (68)Ga-DOTATATE: standardized uptake values and challenges in interpretation. *Ann Nucl Med* 2013; 27(6):538-45.
- 126. Sollini M, Erba PA, Fraternali A, et al. PET and PET/CT with 68gallium-labeled somatostatin analogues in Non GEP-NETs Tumors. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014:194123.
- 127. Skoura E, Alshammari A, Syed R, et al. Adolescent With 68Ga DOTATATE-Avid Vertebral Hemangioma Mimicking Metastasis in PET Imaging. *Clin Nucl Med* 2015; 40(7):e378-9.
- 128. Taneja S, Jena A, Kaul S, et al. Somatostatin receptor-positive granulomatous inflammation mimicking as meningioma on simultaneous PET/MRI. *Clin Nucl Med* 2015; 40(1):e71-2.
- 129. Collarino A, del Ciello A, Perotti G, et al. Intrapancreatic accessory spleen detected by 68Ga DOTANOC PET/CT and 99mTc-colloid SPECT/CT scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2015; 40(5):415-8.
- 130. Castellucci P, Pou Ucha J, Fuccio C, et al. Incidence of increased 68Ga-DOTANOC uptake in the pancreatic head in a large series of extrapancreatic NET patients studied with sequential PET/CT. J Nucl Med 2011; 52(6):886-90.
- 131. Adams S, Baum R, Rink T, et al. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med* 1998; 25(1):79-83.
- 132. Panagiotidis E, Bomanji J. Role of 18F-fluorodeoxyglucose PET in the study of neuroendocrine tumors. *PET Clin* 2014; 9(1):43-55.
- Squires MH, 3rd, Volkan Adsay N, Schuster DM, et al. Octreoscan Versus FDG-PET for Neuroendocrine Tumor Staging: A Biological Approach. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(7):2295-301.
- 134. Xavier S, Rosa B, Cotter J. Small bowel neuroendocrine tumors: From pathophysiology to clinical approach. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016; 7(1):117-24.
- 135. Garin E, Le Jeune F, Devillers A, et al. Predictive value of 18F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med* 2009; 50(6):858-64.
- 136. Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2010; 16(3):978-85.
- 137. Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-tohead comparison of somatostatin receptor scintigraphy, 123I-MIBG scintigraphy, and 18F-FDG PET. J Nucl Med 2010; 51(5):704-12.
- 138. Kayani I, Conry BG, Groves AM, et al. A comparison of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2009; 50(12):1927-32.
- 139. Lloyd RV OR, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed: IARC, Lyon, France., 2017.
- 140. Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ, et al. The role of 68Ga-DOTATATE PET/CT in suspected neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2012; 53(11):1686-92.
- 141. Zalom ML, Waxman AD, Yu R, et al. Metabolic and receptor imaging in patients with neuroendocrine tumors: comparison of fludeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography with indium in 111 pentetreotide. *Endocr Pract* 2009; 15(6):521-7.
- 142. Nilica B, Waitz D, Stevanovic V, et al. Direct comparison of (68)Ga-DOTA-TOC and (18)F-FDG PET/CT in the follow-up of patients with neuroendocrine tumour treated with the first full peptide receptor radionuclide therapy cycle. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43(9):1585-92.

- 143. Bucau M, Laurent-Bellue A, Pote N, et al. 18F-FDG uptake in well-differentiated neuroendocrine tumors correlates with both Ki-67 and VHL pathway inactivation. *Neuroendocrinology* 2017.
- 144. Krausz Y, Freedman N, Rubinstein R, et al. 68Ga-DOTA-NOC PET/CT imaging of neuroendocrine tumors: comparison with (1)(1)(1)In-DTPA-octreotide (OctreoScan(R)). *Mol Imaging Biol* 2011; 13(3):583-593.
- 145. Haug A, Auernhammer CJ, Wangler B, et al. Intraindividual comparison of 68Ga-DOTA-TATE and 18F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(5):765-70.
- 146. Santhanam P, Taieb D. Role of (18) F-FDOPA PET/CT imaging in endocrinology. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81(6):789-98.
- 147. Becherer A, Szabo M, Karanikas G, et al. Imaging of advanced neuroendocrine tumors with (18)F-FDOPA PET. *J Nucl Med* 2004; 45(7):1161-7.
- 148. Orlefors H, Sundin A, Garske U, et al. Whole-body (11)C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6):3392-400.
- 149. Koopmans KP, Neels OC, Kema IP, et al. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with 18F-dihydroxy-phenyl-alanine and 11C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2008; 26(9):1489-95.
- 150. Ambrosini V, Morigi JJ, Nanni C, et al. Current status of PET imaging of neuroendocrine tumours ([18F]FDOPA, [68Ga]tracers, [11C]/[18F]-HTP). *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 59(1):58-69.
- 151. Kirchner J, Sawicki LM, Deuschl C, et al. 18 F-FDG PET/MR imaging in patients with suspected liver lesions: Value of liver-specific contrast agent Gadobenate dimeglumine. *PLoS One* 2017; 12(7):e0180349.
- 152. Hindie E. The NETPET Score: Combining FDG and Somatostatin Receptor Imaging for Optimal Management of Patients with Metastatic Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors. *Theranostics* 2017; 7(5):1159-1163.
- 153. Chan DL, Pavlakis N, Schembri GP, et al. Dual Somatostatin Receptor/FDG PET/CT Imaging in Metastatic Neuroendocrine Tumours: Proposal for a Novel Grading Scheme with Prognostic Significance. *Theranostics* 2017; 7(5):1149-1158.
- 154. Masciocchi M. Pancreatic Imaging. Endocrinol Metab Clin North Am 2017; 46(3):761-781.
- 155. Mendiratta-Lala M, Avram A, Turcu AF, et al. Adrenal Imaging. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46(3):741-759.
- 156. Hughes MS, Azoury SC, Assadipour Y, et al. Prospective evaluation and treatment of familial carcinoid small intestine neuroendocrine tumors (SI-NETs). *Surgery* 2016; 159(1):350-6.
- 157. Chang S, Choi D, Lee SJ, et al. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract: classification, pathologic basis, and imaging features. *Radiographics* 2007; 27(6):1667-79.
- 158. Lewis RB, Lattin GE, Jr., Paal E. Pancreatic endocrine tumors: radiologic-clinicopathologic correlation. *Radiographics* 2010; 30(6):1445-64.
- 159. Sahani DV, Kalva SP. Imaging the liver. *Oncologist* 2004; 9(4):385-97.
- 160. Yu R, Wachsman A, Nissen NN. Visual Vignette. *Endocr Pract* 2016; 22(1):117.
- 161. Lapa C, Werner RA, Schmid JS, et al. Prognostic value of positron emission tomographyassessed tumor heterogeneity in patients with thyroid cancer undergoing treatment with radiopeptide therapy. *Nucl Med Biol* 2015; 42(4):349-54.
- 162. Wulfert S, Kratochwil C, Choyke PL, et al. Multimodal imaging for early functional response assessment of (90)Y-/ (177)Lu-DOTATOC peptide receptor targeted radiotherapy with DW-MRI and (68)Ga-DOTATOC-PET/CT. *Mol Imaging Biol* 2014; 16(4):586-94.
- 163. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Grozinsky-Glasberg S, et al. Appendiceal neuroendocrine neoplasms: diagnosis and management. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23(1):R27-41.

- 164. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas* 2014; 43(5):675-86.
- 165. Yu R. Chapter 150 Neuroendocrine tumor syndromes. *Endocrinology: adult and pediatric* 2016:2606-2614.
- 166. Yu VE, Yu R. Visual vignette. *Endocr Pract* 2014; 20(1):97.
- 167. Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, et al. Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and effects of false-positive localizations on management in patients with gastrinomas. *J Nucl Med* 1999; 40(4):539-53.
- 168. Lev I, Kelekar G, Waxman A, et al. Clinical use and utility of metaiodobenzylguanidine scintigraphy in pheochromocytoma diagnosis. *Endocr Pract* 2010; 16(3):398-407.
- 169. Metz DC, Choi J, Strosberg J, et al. A rationale for multidisciplinary care in treating neuroendocrine tumours. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19(4):306-13.
- 170. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2):228-47.
- 171. Sundin A, Rockall A. Therapeutic monitoring of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: the challenges ahead. *Neuroendocrinology* 2012; 96(4):261-71.
- 172. Haug AR, Auernhammer CJ, Wangler B, et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT for the early prediction of response to somatostatin receptor-mediated radionuclide therapy in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010; 51(9):1349-56.
- 173. Clift AK, Faiz O, Al-Nahhas A, et al. Role of Staging in Patients with Small Intestinal Neuroendocrine Tumours. *J Gastrointest Surg* 2016; 20(1):180-8; discussion 188.
- 174. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology* 2017; 105(3):255-265.
- 175. Farley HA, Pommier RF. Surgical Treatment of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30(1):49-61.
- 176. Massimino KP, Han E, Pommier SJ, et al. Laparoscopic surgical exploration is an effective strategy for locating occult primary neuroendocrine tumors. *Am J Surg* 2012; 203(5):628-31.
- 177. Pasquer A, Walter T, Hervieu V, et al. Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Specific Requirements and Their Impact on Staging and Prognosis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 Suppl 3(3):S742-9.
- 178. van Tuyl SA, van Noorden JT, Timmer R, et al. Detection of small-bowel neuroendocrine tumors by video capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(1):66-72.
- 179. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2017; 14:749.
- 180. Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology* 2016; 103(2):125-38.
- 181. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010; 39(6):707-12.
- 182. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449(4):395-401.
- 183. Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451(4):757-62.
- 184. Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, et al. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *J Clin Oncol* 2002; 20(11):2633-42.
- 185. Panzuto F, Boninsegna L, Fazio N, et al. Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: analysis of factors associated with disease progression. *J Clin Oncol* 2011; 29(17):2372-7.

- 186. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr.Relat Cancer.* 2005; 12(4):1083-1092.
- Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J, et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113(2):256-65.
- 188. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(3):300-13.
- 189. Chai SM, Brown IS, Kumarasinghe MP. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: selected pathology review and molecular updates. *Histopathology* 2018; 72(1):153-167.
- 190. Fisher L, Segarajasingam DS, Stewart C, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of solid pancreatic lesions: Performance and outcomes. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(1):90-6.
- 191. Weynand B, Borbath I, Bernard V, et al. Pancreatic neuroendocrine tumour grading on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: high reproducibility and inter-observer agreement of the Ki-67 labelling index. *Cytopathology* 2014; 25(6):389-95.
- 192. Pais SA, Al-Haddad M, Mohamadnejad M, et al. EUS for pancreatic neuroendocrine tumors: a single-center, 11-year experience. *Gastrointest Endosc* 2010; 71(7):1185-93.
- 193. Hasegawa T, Yamao K, Hijioka S, et al. Evaluation of Ki-67 index in EUS-FNA specimens for the assessment of malignancy risk in pancreatic neuroendocrine tumors. *Endoscopy* 2014; 46(1):32-8.
- 194. Volante M, Daniele L, Asioli S, et al. Tumor staging but not grading is associated with adverse clinical outcome in neuroendocrine tumors of the appendix: a retrospective clinical pathologic analysis of 138 cases. *Am J Surg Pathol* 2013; 37(4):606-12.
- 195. Couvelard A, Deschamps L, Ravaud P, et al. Heterogeneity of tumor prognostic markers: a reproducibility study applied to liver metastases of pancreatic endocrine tumors. *Mod Pathol* 2009; 22(2):273-81.