



PRACA KAZUISTYCZNA / CASUISTIC PAPER

Małgorzata Wojnicka-Stolarz^{1(A,B,D,E,F)}, Anna Gąszcz^{1(A,B,D,E,F)}, Mariusz Książek^{3(B,D)},
Dorota Gutkowska^{4(D,E)}, Krzysztof Gutkowski^{1,2 (A,B,D,F)}

Asymptomatyczny guz neuroendokrynnny okolicy krętniczno-kątniczej u 59-letniego chorego – opis przypadku

Asymptomatic neuroendocrine tumor of the ileocecal area in a 59 year-old patient – a case study

¹ Klinika Gastroenterologii i Hepatologii z Pododdziałem Chorób Wewnętrznych Klinicznego
Szpitala Wojewódzkiego nr 1 w Rzeszowie

² Instytut Fizjoterapii Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego

³ Zakład Patomorfologii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego nr 1 w Rzeszowie

⁴ Instytut Pielęgniarstwa i Nauk o Zdrowiu Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego

STRESZCZENIE

Jedną z częstszych lokalizacji guzów neuroendokrynnnych (*Neuroendocrine Tumors, NET*) przewodu pokarmowego jest jelito cienkie. W większości przypadków są to nowotwory wysoko zróżnicowane o powolnym tempie wzrastania i stanowią wyzwanie diagnostyczne dla gastroenterologów, radiologów i patomorfologów. Z klinicznego punktu widzenia NET jelita cienkiego mogą być nieczynne hormonalnie lub produkować substancje odpowiedzialne za powstawanie charakterystycznych objawów. Czułym, lecz niespecyficznym markerem tych zmian jest stężenie chromograniny A. Podstawę diagnostyki stanowią techniki obrazowe, pozwa-

ABSTRACT

One of the more common locations of neuroendocrine tumors (*Neuroendocrine Tumors, NET*) of the gastrointestinal tract is the small intestine. In the majority of cases, these are slow to develop, highly differentiated tumors, which pose a diagnostic challenge to gastroenterologists, radiologists and pathologists. From the clinical viewpoint, NETs of the small intestine may be hormonally inactive or produce substances responsible for the occurrence of characteristic clinical symptoms. The serum concentration of chromogranin A is a sensitive, yet nonspecific, marker of such changes. The basic method of diagnosing is through

Adres do korespondencji / Mailing address: Krzysztof Gutkowski, Klinika Gastroenterologii i Hepatologii z Pododdziałem Chorób Wewnętrznych Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 1 w Rzeszowie, ul. Szopena 1, 35-057 Rzeszów, Tel: 17-8666131, e-mail: kgutski@intetele.pl

Udział współautorów / Participation of co-authors: A – przygotowanie projektu badawczego/ preparation of a research project; B – zbieranie danych / collection of data; C – analiza statystyczna / statistical analysis; D – interpretacja danych / interpretation of data; E – przygotowanie manuskryptu / preparation of a manuscript; F – opracowanie piśmiennictwa / working out the literature; G – pozyskanie funduszy / obtaining funds

Artykuł otrzymano / received: 10.01.2016 | Zaakceptowano do publikacji / accepted: 20.02.2015

Wojnicka-Stolarz M, Gąszcz A, Książek M, Gutkowska D, Gutkowski D. *Asymptomatyczny guz neuroendokrynnny okolicy krętniczno-kątniczej u 59-letniego chorego – opis przypadku*. Medical Review 2016; 14 (1): 97–104. doi: 10.15584/medrev.2016.1.9

lające na lokalizację guza oraz endoskopowe, umożliwiające pobranie materiału do badania histopatologicznego i immunohistochemicznego. Chirurgiczne usunięcie zmiany jest leczeniem z wyboru, natomiast w farmakoterapii NET znajdują zastosowanie analogii somatostatyny, terapia radioizotopowa i chemioterapia.

Przedstawiamy przypadek asymptotycznego guza neuroendokrynnego zlokalizowanego w okolicy krętniczko-kątniczej u 59-letniego chorego.

Słowa kluczowe: guz neuroendokrynnny, guz neuroendokrynnny jelita cienkiego, chromogranina A

Wstęp

Guzy neuroendokrynnne jelita cienkiego (*Neuroendocrine Tumors, NET*) wywodzą się ze środkowej części prajelita. W większości przypadków są one wysoko zróżnicowane i wzrastają powoli, aczkolwiek zmiany umiejscowione w okolicy krętniczko-kątniczej, najczęściej zbudowane z komórek enterochromatofilnych wytwarzających serotoninę, cechuje bardziej agresywny wzrost w porównaniu z NET dwunastnicy lub żołądka. Guzy te dzielą się na nieczynne hormonalnie oraz wydzielające substancje wywołujące różnorakie objawy kliniczne. Według patomorfologicznej klasyfikacji WHO z 2010 roku, zależnie od liczby figur podziałów mitotycznych na 10 tzw. dużych pól widzenia (DPW) lub indeksu proliferacyjnego nowotworu ocenianego przez odsetek komórek z ekspresją antygenu Ki-67, wyróżnia się wysoko zróżnicowane guzy o małym lub średnim stopniu złośliwości, (odpowiednio: NET G1-Ki-67 <2% i NET G2- Ki-67 2-20%) oraz nisko zróżnicowane raki neuroendokrynnne i raki mieszane o utkaniu gruczołowo-neuroendokrynnym, tj. NEC-Ki-67 >20% i MANEC [1, 2].

Objawy kliniczne zależą od czynności wydzielniczej guza, jego rozmiarów i obecności przerzutów. W ramach diagnostyki laboratoryjnej zaleca się oznaczenie stężenia chromograniny A (CgA), które stanowi ważny element rozpoznania, jak również jest pomocne w monitorowaniu postępu choroby i leczenia. Zadaniem badania patomorfologicznego jest potwierdzenie obecności guza neuroendokrynnego w podstawowym barwieniu HE (hematoksylina i eozyna) wraz z dodatnimi odczynami dla synaptofizyny i chromograniny w badaniu immunohistochemicznym.

W diagnostyce lokalizacyjnej nowotworów neuroendokrynnnych jelita cienkiego wykorzystuje się kolonoskopię z intubacją końcowego odcinka jelita cienkiego, enteroskopię dwubalonową, endoskopię kapsułkową, tomografię komputerową, rezonans magnetyczny, pozytronową tomografię emisyjną oraz scyntyografię receptorową z zastosowaniem znakowanych izotopowo analogów somatostatyny. Metodą z wyboru w leczeniu NET jelita cienkiego jest radykalne usunięcie guza. W przypadkach zaawansowanych z licznymi zmianami metastatycznymi stosuje się leczenie paliatywne, mające na celu spowol-

the use of imaging techniques, which allow for the location of the tumor; and endoscopic techniques, which permit the extraction of a tissue sample for histopathology and immunohistochemistry ancillary tests. Surgical excision of a lesion is the treatment of choice. However, if pharmacotherapy is employed, the somatostatin analogs, radioisotope therapy and chemotherapy is used.

We present a case study, of an asymptomatic neuroendocrine tumor of the ileocecal area, in a 59 year-old male patient.

Keywords: neuroendocrine tumor, neuroendocrine tumor of the small intestine, chromogranin A

Introduction

Neuroendocrine tumors (*Neuroendocrine Tumors, NET*) of the small intestine originate from the central part of the archenteron. In the majority of cases they are highly differentiated and slow to develop. However lesions located in the ileocecal area, which are primarily composed of enterochromatophil cells producing serotonin, are characterized by more aggressive growth compared with duodenal or gastric NETs. These tumors are divided into hormonally inactive (non-functioning NETs) and actively secreting hormones (functioning NETs) causing various clinical symptoms. According to the WHO pathomorphological classification from 2010, depending on the mitotic count per 10 high power fields or a tumor proliferative index determined through the percentage of cells with Ki-67 antigen expression (Ki-67 proliferative index), there are low grade and middle grade highly differentiated tumors (respectively NET G1-Ki-67 <2 % and NET G2- Ki-67 2-20%), and poorly differentiated neuroendocrine and adeno-neuroendocrine mixed carcinomas, i.e. NEC- Ki-67>20% and MANEC [1, 2].

Clinical symptoms depend on the secretory activity of the tumor, its size and the presence of metastases. Laboratory diagnostics recommend that the concentration of chromogranin A (CgA) be assayed, which is an important element of the diagnosis as well as assisting in the monitoring and treatment of the disease. The objective of a histopathology is to confirm the presence of NET with basic H&E stain (haematoxylin and eosin) together with positive reactions for synaptophysin and chromogranin in immunohistochemical tests.

Diagnostic methods of the location of NETs of the small intestine include colonoscopy with intubation of the ileum, double-balloon enteroscopy, capsule endoscopy, CT scanning, magnetic resonance imaging, positive emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy, with the use of isotope-labelled somatostatin analogues. The treatment method of choice, in the treatment of small intestine NETs, is radical excision of the tumor. In advanced cases, with numerous metastatic lesions, palliative treatment is used in order to slow down the advance of the disease and improve the patient's quality of life. A 5-year survival period is achieved in 65% of patients with

nienie postępu choroby i poprawię jakości życia chorego. Okres 5-letniego przeżycia w przypadku zaawansowania miejscowego choroby uzyskuje się u około 65% chorych, natomiast w przypadku występowania przerzutów odległych u około 35% chorych [3].

Opis przypadku

Pacjent lat 59 został przyjęty do Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego nr 1 w Rzeszowie w stanie ogólnym dobrym celem poszerzenia diagnostyki zmiany ogniskowej okolicy krętniczno-kątniczej uwidocznionej w tomografii komputerowej jamy brzusznej wykonanej bez wzmocnienia kontrastowego w ramach Poradni Urologicznej z powodu objawów kolki nerkowej prawostronnej. Przy przyjęciu pacjent nie zgłaszał dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. W badaniu morfotycznym i badaniach biochemicznych krwi obwodowej nie stwierdzono odchyłeń od zakresów wartości referencyjnych. Badanie kolonoskopowe z intubacją końcowego odcinka jelita krętego, uwidocznilo tuż za zastawką krętniczno-kątniczą obecność płasko-wyniosłej zmiany ogniskowej o średnicy ok. 4 cm z licznymi aftowatymi owrzodzeniami na jej powierzchni (Ryc. 1). Ze zmiany pobrano materiał do badania histopatologicznego, które wykazało obecność utkania charakterystycznego dla wysoko zróżnicowanego guza neuroendokrynnego o niskim stopniu złośliwości (NET G1, Ki-67 2–3%). Zmianę cechowała typowa morfologia w barwieniu hematoksyliną i eozyną (Ryc. 2), oraz dodatni odczyn dla synaptofizyny i chromograniny (Ryc. 3).

W toku dalszej diagnostyki wykonano tomografię komputerową jamy brzusznej z podaniem kontrastu, uwiadczniając gładkie zgrubienie ściany dystalnego odcinka jelita krętego na długości ok. 4 cm, z częściowym zwężeniem jego światła oraz z wyraźnym wzmocnieniem kontrastowym. W tkance tłuszczowej powyżej pogranicza krętniczno-kątniczego uwidoczniono tkankowy naciek wielkości 26x19 mm z pasmowatymi wypustkami zaciągającymi ścianę jelita oraz z licznymi zwapnieniami (Ryc. 4). Nie stwierdzono cech zajęcia okolicznych węzłów chłonnych oraz narządów odległych. Całość obrazu tomograficznego również sugerowała, iż uwidoczniona zmiana może mieć charakter neuroendokrynnny. Diagnostykę uzupełniono o badanie surowicy na obecność chromograniny A oraz wykonano dobową zbiórkę moczu celem oceny wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego (*5-Hydroxyindoleacetic acid*, *5-HIAA*). Stężenia obu tych markerów NET znajdowały się poniżej dolnego zakresu wartości referencyjnych. Na podstawie badania histopatologicznego, tomografii komputerowej oraz badań laboratoryjnych rozpoznano nieczynny hormonalnie, wysoko zróżnicowany guz neuroendokrynnny jelita cienkiego o niskim stopniu złośliwości. Pacjenta skierowano do Kliniki Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej KSW nr 1 w Rzeszowie celem leczenia operacyjnego.

a locally advanced disease, and in about 35% of patients with metastatic lesions [3].

Case study

A 59 year-old patient, in good general condition, was admitted to the Gastroenterology and Hepatology Clinic, in the Regional Clinical Hospital No.1 in Rzeszow, in order to extend the diagnostics of a lesion in the ileocecal area showing on a non-contrast CT scan of the abdomen. The patient was referred to the CT scan procedure, by the Urology Clinic, because he was exhibiting symptoms of right renal colic. On admission, the patient did not verbalize any problems concerning his gastrointestinal tract. Neither morphotic nor biochemical tests of the blood showed any deviations from the reference values. Colonoscopy which included terminal ileum intubation, demonstrated that just behind the ileocolic valve there was a slightly protruding focal lesion, approx. 4 cm diameter, with numerous aphthous ulcers on its surface (Figure 1). A sample of the lesion was taken for histopathology. The microscopy exhibited the presence of a tumor with the features of a low grade well-differentiated neuroendocrine tumor (NET G1, Ki-67 2–3%). On H&E staining there was a characteristic morphology of Low Grade NET (Figure 2) and immunohistochemistry demonstrated a positive reaction for synaptophysin and chromogranin (Figure 3).

In the course of further diagnostics, an abdominal CT scanning with contrast was performed, showing a smooth thickening of the wall of the terminal ileum, measuring approximately 4 cm, with partial narrowing of the ileum's lumen and with evident contrast intensification. In the fatty tissue above the ileocecal area, there was an area suggestive of a local tissue infiltration, 26x19 mm in size, with band-like processes affecting the intestinal wall, with numerous calcifications (Figure 4). No evidence of metastasis to local lymph nodes or distant organs was found. The entire CT image also suggested that the lesion could have a neuroendocrine character. The diagnostics were supplemented with serum tests for the presence of chromogranin A, and with a 24-hour collection of urine, in order to check the excretion of 5-Hydroxyindoleacetic acid. The concentrations, of both these NET markers, were below the lower half of the reference range. On the basis of the histopathology results, tomography imaging and laboratory tests, a hormonally inactive, low grade well-differentiated neuroendocrine tumor was diagnosed. The patient was referred to the Clinic of General and Oncological Surgery in the Regional Clinical Hospital No.1 in Rzeszow to undergo surgical treatment. During the operation, a right hemicolectomy was performed, along with the removal of the surrounding local lymph nodes. In conjunction, there were also removed, a fragment of terminal ileum infiltrated by NET, together with its mesentery. Histopathological examination of the postoperative

W trakcie zabiegu wykonano hemikolektomię prawostronną wraz z okolicznymi węzłami chłonnymi, zajęтым końcowym fragmentem jelita cienkiego i jego krezką. Badanie histopatologiczne materiału pooperacyjnego potwierdziło obecność wysokozróżnicowanego guza neuroendokrynnego (NET G1, pT4 N1 Mx), który naciekał mięśniówkę właściwą na całej grubości oraz otaczającą tkankę tłuszczową krezki na głębokości 3 cm. Stwierdzono także obecność utkania nowotworu w granicy cięcia krezki, natomiast marginesy proksymalny i dystalny były wolne od nacieku. Spośród usuniętych siedemnastu węzłów chłonnych w czterech stwierdzono przerzuty guza neuroendokrynnego.

Pacjenta skierowano celem dalszej obserwacji i ewentualnego leczenia do Oddziału Klinicznego Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, w którym po 6 miesiącach od operacji oznaczono Cg-A, 5-HIAA oraz wykonano tomografię komputerową i scyntyografię receptorów somatostatynowych. Wszystkie wyniki badań były prawidłowe, a pacjenta zakwalifikowano do dalszej obserwacji.

Omówienie

Jelito cienkie, a w szczególności dystalny odcinek jelita krętego, należą do najczęstszych lokalizacji guzów neuroendokrynnych. Nowotwory te występują z równą częstością u obu płci, ze szczytem zapadalności w 6 i 7 dekadzie życia. NET zajmujące jelito cienkie, wyrostek robaczkowy i wstępnicę, wywodzą się ze środkowej części prajelita i z powodu ich pochodzenia embrionalnego określa się mianem *midgut*. Guzy niewydzielające dają niecharakterystyczne objawy np. bóle brzucha, żółtaczkę mechaniczną, zapalenie otrzewnej, zaburzenia pasaży jelitowego do pełnej niedrożności włącznie. Zwykle od wystąpienia pierwszych objawów do postawienia rozpoznania mija ok. 7 lat [3–5].

W diagnostyce patomorfologicznej obowiązują standardy postępowania, określone przez algorytm Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynnych (*European Neuroendocrine Tumor Society*) oraz Polskiej Sieci Guzów Endokrynnych. W zależności od rodzaju materiału (biopsja cienkoigłowa / biopsja cienkoigłowa oraz cell block, biopsja tkankowa wykonana w trakcie badania endoskopowego – tzw. materiały „małe”, oraz materiał pooperacyjny, tzw. materiał „duży”) wynik badania patomorfologicznego zawiera różne elementy. Najbardziej wyczerpujący opis wszystkich klinicznie ważnych czynników prognostycznych jest możliwy w przypadku materiału pooperacyjnego. Ocena patomorfologiczna materiałów uzyskanych metodą biopsji cienkoigłowej lub biopsji tkankowej na etapie diagnostyki wstępnej jest niezbędna dla potwierdzenia lub wykluczenia obecności utkania neuroendokrynnego w zmianie. Najważniejszymi markerami immunohistochemicznymi używanymi dla potwierdzenia zróżnicowania neuroendokrynnego guza są

material confirmed the presence of a well differentiated neuroendocrine tumor (NET G1, pT4 N1 Mx) which infiltrated through the full thickness of muscularis propria and into the surrounding mesenteric fat tissue, to a depth of 3cm. NET was also present at the radial mesenteric margin, however the proximal and distal margins were clear of tumor cells. Out of seventeen removed lymph node, four were confirmed as positive.

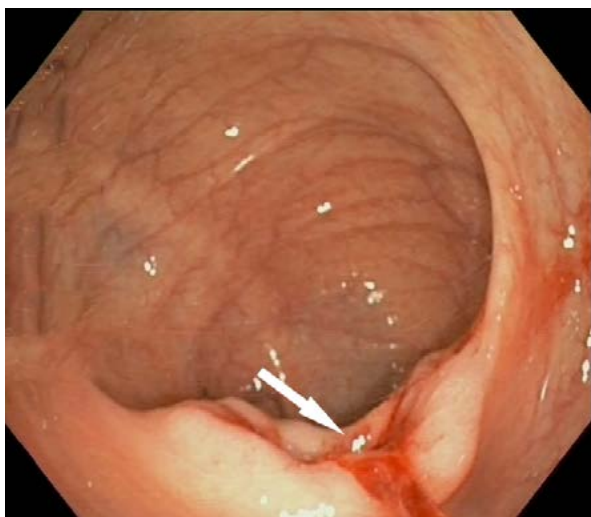
The patient was referred for further observation and possible treatment, to the Clinical Department of Endocrinology, at the University Hospital in Krakow, where following 6 months of surgery the plasma levels of Cg-A, 5-HIAA were determined, CT was performed, along with somatostatin receptor scintigraphy. All test results were normal, and the patient was referred for further follow up.

Discussion

The small intestine and the distal section of the ileum, in particular, are among the most frequent locations of NETs. These tumors occur equally often in patients of both sexes, with the peak of occurrence in the 6th and 7th decade of life. NETs located in the small intestine, the appendix and the ascending colon, originate in the central part of the archenteron and, because of their embryonic origin, they are referred to as mid-gut. Non-functioning tumors produce uncharacteristic symptoms, such as stomach ache, mechanical jaundice, peritonitis, and disorders of the intestinal passage, including its total obstruction. It takes on average 7 years from the first occurrence to diagnosis [3–5].

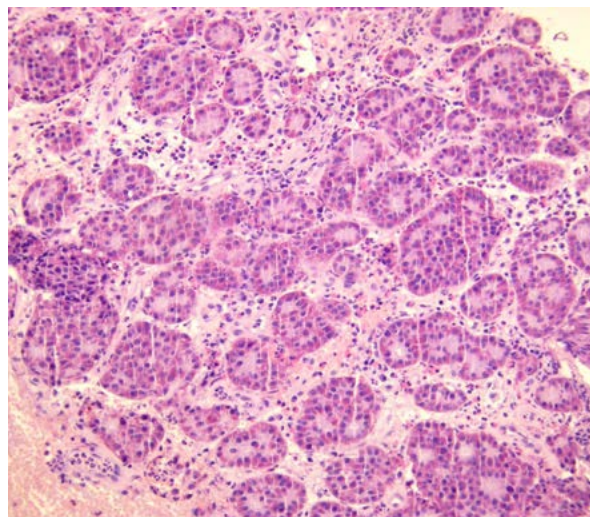
Concerning histopathological diagnostics standards, there are well defined rules set by the European Neuroendocrine Tumor Society and the Polish Network for Neuroendocrine Tumors. Depending on the type of diagnostic material (fine-needle biopsy/fine-needle biopsy cellular material and cell block, small tissue biopsy samples obtained during endoscopy, and post-surgical large specimens), the results of the histopathological diagnosis contains various elements. The most comprehensive diagnosis, with all clinically vital forecast factors, is associated with the large, post-surgery specimens. Histopathological evaluation of the materials from fine-needle biopsy or the tissue biopsy obtained during endoscopy, at the stage of preliminary diagnostics, is crucial in the confirmation or the ruling out, of the presence of a neuroendocrine differentiation in the lesion. The most important immunohistochemical markers, used to confirm the neuroendocrine differentiation, providing us with the diagnosis of NET, are synaptophysin and chromogranin, while an assay of the Ki-67 mitotic index is helpful in assessing the degree of differentiation [6, 7].

In diagnosing hormonally inactive NETs, it is highly recommended that assays be performed for the concentration of chromogranin A in blood plasma, and for the concentration of 5-Hydroxyindoleacetic acid in two 24-hour



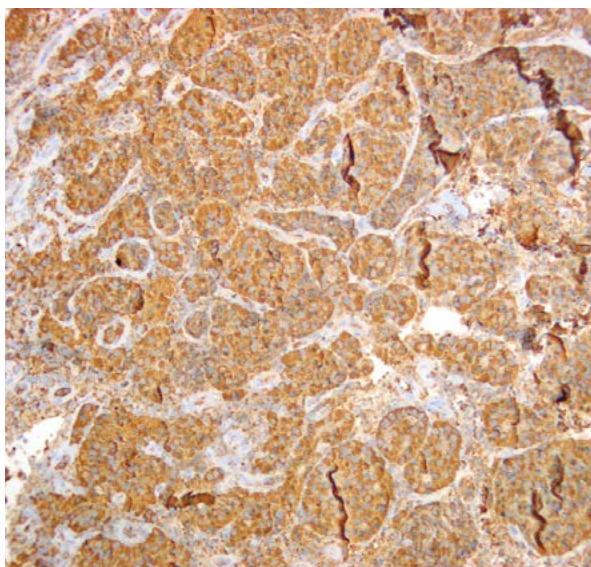
Ryc. 1. Kolonoskopia z wżernikowaniem końcowego odcinka jelita krętego. Płaskowypukła zmiana ogniskowa jelita krętego z owrzodzeniami na jej powierzchni (strzałka).

Fig. 1. Colonoscopy with terminal ileum examination. Slightly bulging lesion of the small ileum mucosa with surface erosions (the arrow).



Ryc. 2. Fragment utkania nowotworu neuroendokrynnego w wycinku z materiału z kolonoskopii. Barwienie H&E. Powiększenie x 20.

Fig. 2. H&E stain, objective x 20. Section of well differentiated neuroendocrine tumor from endoscopy obtained tissue sample.



Ryc. 3. Fragment utkania nowotworu neuroendokrynnego w wycinku materiału pobranym podczas kolonoskopii. Dodatnia reakcja dla chromograniny. Powiększenie x 40.

Fig. 3. Objective x 20. Section of well differentiated neuroendocrine tumor from endoscopy obtained tissue sample showing positive immunohistochemistry reaction for Chromogranine.



Ryc. 4. Tomografia komputerowa jamy brzusznej z kontrastem. Zgrubienie ściany dystalnego odcinka jelita krętego z naciekiem tkanki tłuszczowej oraz z licznymi zwapnieniami (strzałka).

Fig. 4. Abdominal CT scan with contrast, demonstrates thickening of the intestinal wall and the presence of band-like processes affecting the intestinal wall, with numerous calcifications (arrow).

synaptofizyna oraz chromogranina, natomiast w ocenie stopnia zróżnicowania pomocne jest oznaczenie indeksu mitotycznego Ki-67 [6, 7].

W toku diagnostyki nieczynnych hormonalnie NET zaleca się wykonanie oznaczenia stężeń chromograniny A w surowicy krwi oraz stężenia kwasu 5- hydroksyindolooctowego w dwóch dobowych zbiorcach moczu. Podwyższone stężenie chromograniny A występuje w większości przypadków nowotworów neuroendokrynnych, dlatego też może być ona szeroko stosowana jako niespecyficzny marker NET. Należy pamiętać, że wyniki fałszywie dodatnie mogą występować u chorych z upośledzoną funkcją nerek, chorobą Parkinsona, nieleczonym nadciśnieniem tętniczym, w ciąży, u chorych z zanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka typu A oraz stosujących przewlekłe inhibitory pompy protonowej. Oznaczenie stężenia 5-HIAA jest pomocne w rozpoznawaniu rakowiaka, a zwłaszcza w monitorowaniu postępu choroby i leczenia [8–10].

W przypadku diagnostyki NET końcowego odcinka jelita krętego, umożliwiającej pobranie materiału do badania histopatologicznego, główną rolę odgrywa wykonanie kolonoskopii z wżernikowaniem jelita cienkiego. Rzadziej wykorzystuje się enteroskopię dwubalonową oraz wideokapsułkę endoskopową. Zarówno enteroskopia, jak i kapsułka umożliwiają optyczną wizualizację nowotworów, jednakże badania prowadzone z użyciem kapsułki pokazują, że oprócz braku możliwości pobrania próbek do badania histopatologicznego, istotnym ograniczeniem tej metody jest brak uwidocznienia całej długości jelita cienkiego u 34% badanych pacjentów. Endoskopia dwubalonowa umożliwia, co prawda, pobranie materiału do badania histopatologicznego z obszarów chorobowo zmienionych, jednak jej inwazyjny charakter, ograniczona dostępność, czasochłonność i potrzeba wykonania zwykle dwóch sesji dla zobrazowania całego jelita cienkiego czyni tę metodę rzadko stosowaną [11].

W diagnostyce lokalizacyjnej NET zastosowanie znajdują klasyczne metody obrazowania, takie jak ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, enterografia metodą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, jak również trudniej dostępne techniki jak endosonografia (cechuje się 93% czułością i 95% swoistością w NET trzustki), scyntygrafia receptorów somatostatynowych oraz pozytronowa tomografia emisyjna - przydatne zwłaszcza przy małych rozmiarach guza. Enterografia metodą wielorzędowej tomografii komputerowej ma tę zaletę, iż przedstawia nieprawidłowości znajdujące się we wnętrzu, jak i poza światłem jelita cienkiego. Enterografia metodą rezonansu magnetycznego daje możliwość uzyskania obrazów w płaszczyźnie poprzecznej i strzałkowej bez ekspozycji chorego na promieniowanie jonizujące. Dodatkową korzyścią płynącą z tego badania w porównaniu z pasażem jelitowym, wideokapsułką endoskopową lub enteroskopią jest możliwość

collections of urine. An elevated concentration of chromogranin A occurs in most cases of NET; therefore, it can also be widely used as a non-specific NET marker. It should be remembered that false positive results may occur in patients with impaired kidney function, Parkinson's disease, untreated hypertension, during pregnancy, in patients with atrophic gastritis type A and in patients with long-term use of proton-pump inhibitors. An assay of 5-HIAA concentration is helpful in diagnosing carcinoid, in particular in monitoring the progression of the disease and monitoring treatment [8–10].

In case of diagnosing NETs of the ileum, which allows for collection of tissue sample for histopathology, the main procedure is colonoscopy which includes the examination of the terminal ileum. Less frequently used procedures are double-balloon enteroscopy and video capsule endoscopy. Both enteroscopy and the capsule allow optical visualisation of tumors. However, tests using the capsule show that, apart from the lack of the capability to take samples for histopathology, a serious limitation of this method is that it does not show the entire length of the small intestine in 34% of patients. Double-balloon endoscopy permits the taking of tissue samples from the affected area for histopathology. However, its invasive character, limited accessibility, its time-consuming nature and the need to perform it twice in order to obtain an image of the entire small intestine, make this method rarely used [11].

In NET location diagnostics, classic imaging methods are used such as ultrasonography, CT scanning, MRI, enterography, and also less accessible techniques such as endosonography (characterised with 93% sensitivity and 95% specificity in pancreatic NET), scintigraphy of somatic receptors and positron emission tomography, which are particularly useful in cases of small-sized tumors. Enterography by means of multislice computed tomography has the advantage of showing irregularities occurring inside and outside of the small intestinal lumen. Enterography, by means of magnetic resonance, provides imaging of sagittal and transverse cross-sections, without the necessity to expose the patient to ionizing radiation. An additional advantage of using this test, compared with intestinal passage, video capsule endoscopy or enteroscopy, is that it provides imaging of a possible tumor's infiltration of perintestinal tissues. Tests have shown that sensitivity and specificity of MR enterography, in diagnosing small intestinal tumors, are 86% and 98% respectively [12–14].

Selection of treatment depends, not only on the histopathological diagnosis, but also on the location of the tumor. Surgical removal of mid-gut NETs is the treatment of choice. In the case of an NET limited to the ileocecal area, the procedure includes surgical removal of the primary lesion and the local lymph nodes, by performing right hemicolectomy. Metastatic changes in the liver in

zobrazowania ewentualnego zajęcia struktur pozajelitowych. Badania wykazały, że czułość i specyficzność enterografii MR w diagnostyce nowotworów jelita cienkiego wynosi odpowiednio 86% i 98% [12–14].

Wybór terapii zależy nie tylko od postawionego rozpoznania histopatologicznego, ale również od umiejscowienia guza. Operacyjne usunięcie zmiany NET typu *midgut* stanowi leczenie z wyboru. W przypadku choroby ograniczonej do okolicy krętniczo-kątniczej zabieg polega na resekcji ogniska pierwotnego wraz z usunięciem regionalnych węzłów chłonnych oraz hemikolektomii prawostronnej. Zmiany metastatyczne w wątrobie u chorych z NET G1 lub G2 można poddać resekcji chirurgicznej [8, 15, 16].

U osób poddanych radykalnemu leczeniu operacyjnemu z powodu NET G1 lub G2 zaleca się wykonanie badań kontrolnych, obejmujących oznaczenie Cg-A, 5-HIAA, tomografię komputerową oraz scyntyografię receptorów somatostatynowych w odstępach 6–12-miesięcznych. W przypadku NET G1 i braku radykalności zabiegu, badania kontrolne należy wykonywać co 6 miesięcy, natomiast w przypadku nieradykalnie usuniętych zmian NET G2 co 3 miesiące. Chorych z nisko zróżnicowanymi rakami neuroendokrynnymi, niezależnie od radykalności zabiegu, należy poddawać badaniom kontrolnym co 3 miesiące. Rokowanie u pacjentów z NET typu *midgut* zależy od wieku pacjenta, pochodzenia embrionalnego, wielkości guza, głębokości naciekania, zajęcia węzłów chłonnych oraz obecności przerzutów odległych. Dodatkowymi czynnikami niekorzystnymi rokowniczo są obecność objawów klinicznych, szczególnie zespołu rakowiaka, wysokie stężenia Cg-A i 5-HIAA oraz wysoka wartość indeksu proliferacyjnego. Wśród chorych z nieczynnymi hormonalnie NET jelita cienkiego, leczonych radykalnie, 5-letnie przeżycie osiąga co najmniej 50% pacjentów [17].

Wnioski

1. Nowotwory neuroendokrynnne przewodu pokarmowego często lokalizują się w okolicy krętniczo-kątniczej i przez długi okres mogą pozostawać asymptomatyczne.
2. W przypadku lokalizacji guzów neuroendokrynnnych w okolicy krętniczo-kątniczej podstawę diagnostyki stanowi kolonoskopia z ileoskopią wraz z pobraniem materiału do badania histopatologicznego, uzupełniona o badania obrazowe, takie jak tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny i scyntygrafia receptorów somatostatynowych oraz badania biochemiczne, tj. oznaczenie stężeń Cg-A i 5-HIAA

patients with G1 or G2 NET can be surgically removed [8, 15, 16].

In patients who undergo radical surgical treatments of G1 or G2 NET, it is recommended that control tests be performed, including Cg-A and 5-HIAA assays, CT scanning and somatic receptor scintigraphy at 6-12 month intervals. For non radical surgical procedures, in the case of G1 NET, the control tests should be performed every 6 months, and in the case of G2 NET – every 3 months. Regardless of how radical the surgical procedure was, a patient with poorly differentiated neuroendocrine tumors should undergo control tests every 3 months. Prognoses for patients with mid-gut NETs depend on the patient's age, tumor size, embryonic origin, depth of infiltration, the lymph nodes involvement and the presence of distal metastases. Additional unfavourable prognostic factors are the presence of clinical symptoms, especially carcinoid syndrome, high concentration of Cg-A and 5-HIAA and a high Ki67 proliferation index. In patients with hormonally inactive neuroendocrine tumors of the small intestine who underwent radical treatments, a 5-year survival period is achieved in 50% of patients [17].

Conclusions

1. Neuroendocrine tumors, of the gastrointestinal tract, are often seen as localized in the ileocecal area, and may remain asymptomatic over an extended period of time.
2. In the event of the ileocecal location of neuroendocrine tumors, the diagnostic procedure of choice is the colonoscopy with ileoscopy, along with obtaining tissue samples for histopathological examination. These tests may be complemented by imaging studies such as computer tomography, magnetic resonance and somatostatin receptor scintigraphy, as well as biochemical studies such as the plasma concentration of Cg- A and 5-HIAA.

Bibliografia / Bibliography

1. Kaldas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine Rev* 2004;25:458-511.
2. Salazar R, Wiedenmann B, Rindi G, Ruszniewski P. ENETS 2011 consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: an update. *Neuroendocrinology* 2012;95:71-73.
3. Bolanowski M. Guzy neuroendokrynne jelita cienkiego. Zespół rakowiaka. W: Hollek-Roszak O, Ruzicka M. Guzy neuroendokrynne układu pokarmowego, Wydawnictwo Via Medica, Gdańsk 2010,191-207.
4. Hubalewska-Dydejczyk A, Stefańska A. Leczenie chorych na nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego. *MP Chirurgia* 2012;4:63-65.
5. Kos-Kudła B, Bolanowski M, Handkiewicz-Junak D i wsp. Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). *Endokrynol Pol* 2008;59:41-56.
6. Bolanowski M, Kos-Kudła B. Możliwości rozpoznawania i leczenia guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego. *Post Hig Med Dośw* 2005;59:48-55.
7. Kos-Kudła B, Zemczak A. Współczesne metody rozpoznawania i leczenia guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego. *Endokrynol Pol* 2006;2:174-186.
8. O'Toole D, Grossman A, Gross D et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology* 2009;90:194-202.
9. Seregni E, Ferrari L, Bajetta E, Martinetti A, Bombardieri E. Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001;12: 69-72.
10. Ferrari L, Seregni E, Bajetta E et al. The biological characteristics of chromogranin A and its role as a circulating marker in neuroendocrine tumours. *Anticancer Res* 1999; 19:3415-3427.
11. Bellutti M, Fry LC. Detection of Neuroendocrine Tumors of the Small Bowel by Double Ballon Endoscopy. *Dig Dis Sci* 2009;54:1050-1058.
12. Stijn JB, van Weyenberg MD, Martijn R et al. MR Enteroclysis in the diagnosis of small-bowel neoplasms. *Radiology* 2010;254:765-773.
13. Masselli G, Colaiacomo MC, Marcelli G et al. MRI of the small-bowel: how to differentiate primary neoplasms and mimickers. *Br J Radiol* 2012; 85:824-837.
14. Plockinger U, Wiedenmann B. Diagnosis of non-functioning neuro-endocrine gastro-enteropancreatic tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80:35-38.
15. Soreide JA, van Heerden JA, Thompson GB et al. Gastrointestinal carcinoid tumors: Long-term prognosis for surgically treated patients. *World J Surg* 2000;24:1431-1436.
16. Makridis Ch, Öberg K, Juhlin C et al. Surgical treatment of mid-gut carcinoid tumors. *World J Surg* 1990;14:377-385.
17. Panzuto F, Nasoni S, Falconi N et al. Prognosis factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:1083-1092.