

## EUZ elastografija i virtualna biopsija

### *EUS Elastography and Virtual Biopsy*

**Nadan Rustemović, Bojana Korac**

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Klinika za unutarnje bolesti

KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

**Sažetak** Endoskopska ultrazvučna elastografija (EUZ-E) s visokom senzitivnosti i specifičnosti razlikuje tumor gušterače od kroničnog pankreatitisa. Na osnovi iskustva možemo također razlikovati ova dva entiteta s jednakom pouzdanosti već i običnim EUZ pregledom. Za lege artis terapijski pristup u konačnici trebamo histološku potvrdu. S druge strane, nakon endoskopske pretrage, a često i histološke analize ne uspijevamo definirati fenotip upalne bolesti crijeva. Kvantitativna elastografska analiza sa SR (strain ratio) analizom osigurava vrijednu informaciju o kompresibilnosti rektalnog i perirektalnog tkiva, što nam dopušta da s velikom sigurnosti razlikujemo morbus Crohn od ulceroznog kolitisa, izdvajajući na taj način transrektalnu ultrazvučnu elastografiju kao korisnu metodu u fenotipizaciji upalnih bolesti crijeva. Na osnovi izloženih rezultata zaključujemo da je EUZ elastografija obećavajuća slikovna tehnika poglavito u definiranju upalnih bolesti crijeva, znatno prije nego u onkologiji.

**Gljučne riječi:** EUZ, EUZ elastografija, upalne bolesti crijeva, karcinom gušterače, kronični pankreatitis

**Summary** Endoscopic ultrasound elastography (EUS-E) shows a highly significant sensitivity and specificity in differentiating between PC and CP. Based on our experience, the EUS without elastography can also differentiate between PC and CP, but appropriate treatment should be based on histological confirmation. On the other hand, endoscopy, which is often combined with histology, is not conclusive enough for defining the IBD phenotype. Quantitative elastography with SR calculation provides the information on the stiffness of the rectal and perirectal tissue, which enables us to differentiate between CD and UC and thus makes TRUS-E a valuable tool in defining the IBD phenotype. On the basis of current results, we can conclude that TRUS-E is a promising imaging technique in defining inflammatory diseases. Furthermore, the use of elastography is more promising in IBD than in oncology.

**Key words:** EUS, EUS elastography, IBD, pancreatic cancer, chronic pancreatitis

Posljednjih dvadesetak godina, otkako je endoskopski ultrazvuk (EUZ) implementiran u gastroenterološku kliničku praksu, pokazao se kao najveći napredak u dijagnostici gastrointestinalnih bolesti. Spoznaje koje je EUZ omogućio bitno su promijenile dijagnostičke i terapijske algoritme u brojnim bolestima uključujući neoplazme jednjaka, želuca, medijastinuma, a po tvrdnjama Američkog endosonografskog kluba u 75% pacijenata s bolestima gušterače promijenio je terapijski pristup (1). Daljnjim tehničkim razvojem instrumenata i akcesorija, posebice uvođenjem u praksu tankoiglene aspiracijske punkcije, otvorena su velika vrata endoskopičarima za terapijski pristup raznim ciljevima, od kojih je najvažniji pankreas. Upravo koristeći se mogućnostima detaljnoga slikovnog prikaza ovoga "skrivenog" retroperitonealnog organa i informacijama dobivenim tankoiglenom biopsijom, povećali smo značajno specifičnost u ranom otkrivanju malignih tumora, ali i upalnih zbivanja pankreasa. Ovo su egzaktno činjenice, no s obzirom na to da je EUZ ipak sugestibilna metoda, podložna "interobserver" varijacijama, razvile su se takozvane magnifikacijske

tehnike čiji je zadatak da osiguraju što objektivnije podatke tijekom provođenja standardnog EUZ-a. Budući da je ideja virtualne biopsije oduvijek privlačila kliničare, u posljednjih desetak godina izdvojile su se tri tehnike koje, čini se, najviše pridonose objektivizaciji spoznaja dobivenih klasičnim EUZ-om, a to su:

1. EUZ elastografija (EUZ-E)
2. EUZ pojačan kontrastom
3. Digitalna analiza EUZ prikaza, odnosno implementacija magnifikacijskih endoskopskih metoda.

EUZ-E je metoda koja se bazira na činjenici da tkiva infiltrirana tumorom imaju smanjenu kompresibilnost u odnosu na zdrava tkiva. Elasticitet ispitivanog tkiva može se izraziti kvalitativno i kvantitativno. Isti model može se primijeniti i za upalno promijenjena tkiva. Kvalitativna analiza podrazumijeva razlikovanje elasticiteta tkiva, što se izražava bojom u spektru od crvene, preko zelene i žute boje do plave. Usporedba se čini na osnovi empirijski načinjenih "elasto-

skorova” gdje su regije koje se prikazuju obojene u spektru od crvene do zeleno-žute boje neindurirana tkiva, a plavo obojena upućuju na tvrda, slabo kompresibilna tkiva. S obzirom na to da je ovaj prikaz podložan subjektivnim varijacijama, u recentnim se studijama favoriziraju kvantitativne analize (2). Najčešće se rabe *strain ratio* (SR) i analiza histograma. SR je odnos između “regije od interesa” (ROI) A i druge, kontrolne B-regije. Ovakav način kvantitativne analize moguć je u analizi malignih i benignih tvorbi (3), ali pokazuje i velik potencijal u razlikovanju upalnih zbivanja, posebice kod upalnih bolesti crijeva (4-6). Ideja je bazirana na činjenici da je kod *morbus Crohn* prisutna transmurarna upalna aktivnost koja zahvaća i perirektalno tkivo, za razliku od ulceroznog kolitisa gdje se radi o upali na nivou mukoze i submukoze probavne cijevi.

Za razliku od EUZ-E koja ne zahtijeva dodatno injiciranje intravenskoga kontrastnog sredstva, kod EUZ-a pojačanog kontrastom podrazumijevamo paralelnu aplikaciju intravenskoga pripravka koji sadržava mikromjehuriće. Ti mikromjehurići u sudaru s ultrazvučnim valovima daju karakterističnu refleksiju pri prikazu ciljnog tkiva (7). Ova se metoda pokazala pouzdanom u razlikovanju karcinoma gušterače od kroničnog pankreatitisa te u detekciji malih pankreatičnih neuroendokrinih tumora, odnosno usmjeravanju regije od interesa prilikom tankoiglene biopsije.

Konačno, kompjutorska analiza EUZ slika može se provesti u cilju boljeg razlikovanja prirode fokalnih lezija jetre, gušterače, limfnih čvorova te submukoznih tvorbi probavnog trakta. Trodimenzionalni EUZ (3D EUZ) omogućava kompilaciju digitalnih informacija u finalni prikaz koji živo predočava odnose fokalne lezije i okolnog tkiva te volumen tumora. Potencijali ove čisto digitalne nadogradnje jesu u “stagingu” tumora te praćenju terapijskog odgovora (7). Ovoj bih grupi pridodao i korist novih endoskopa visoke rezolucije, koji svoju implementaciju mogu imati i u endo-

sonografiji (8). Bazično ove metode imaju dvojaku zadaću. Prva je detekcija suspektnih lezija kod promatranja širokih sluzničnih areala, pa se metode nazivaju i tehnikama “crvene zastavice” (NBI – *narrow band imaging*, kromoenoskopija, autofluorescencija). Druga je, za nas važnija, takozvana ciljana “optička biopsija” kojom se magnifikacijskim tehnikama mogu razlikovati stanične strukture i mikrovaskulatura (konfokalna endomikroskopija) (9). Za slikovnu analizu konfokalne endomikroskopije potrebno je uz dobru endoskopsku edukaciju imati solidno predznanje iz citologije (10).

Prikazane opcije otvaraju brojna pitanja. Jasno je da smo blizu “virtualne biopsije”, no potrebne su posebno dizajnirane ciljane multicentrične randomizirane studije koje će nam dati za pravo da preskočimo klasičnu biopsiju u rutinskim dijagnostičkim i terapijskim algoritmima.

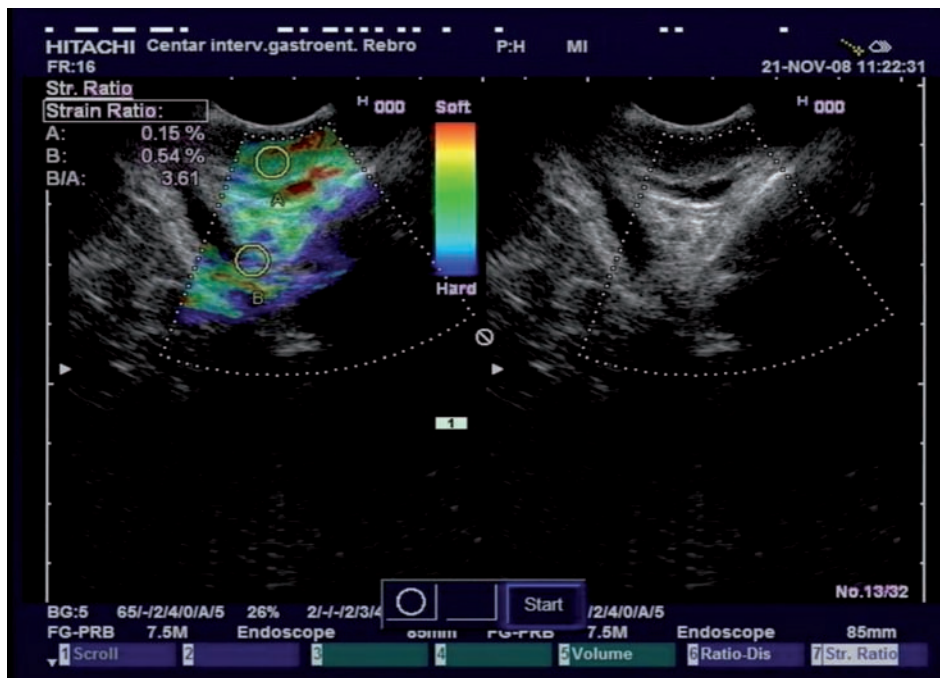
## Cilj rada

Ovime smo željeli na osnovi vlastitog iskustva evaluirati potencijale EUZ-E na polju upalnih, odnosno malignih bolesti, kako bismo što objektivnije usmjerili svoja daljnja istraživanja.

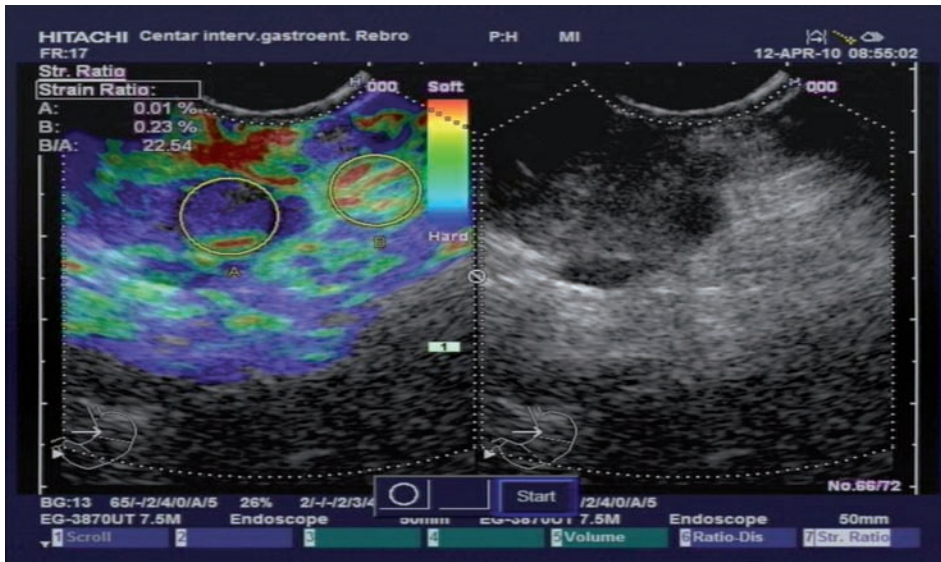
## Metode

U studiju je uključeno 55 pacijenata s upalnom bolesti crijeva (IBD), 30 s *morbus Crohn* (CD), 25 s ulceroznim kolitismom (UC) te 48 pacijenata s karcinomom pankreasa (PC) i 34 pacijenta s kroničnim pankreatitisom (CP).

Transrektalna ultrazvučna elastografija (TRUZ-E) učinjena je kod svih pacijenata s IBD-om (slika 1) i standardni EUZ-E kod pacijenata s bolesti pankreasa (slika 2).



Slika 1. Endoskopska ultrazvučna elastografija SR u IBD-u

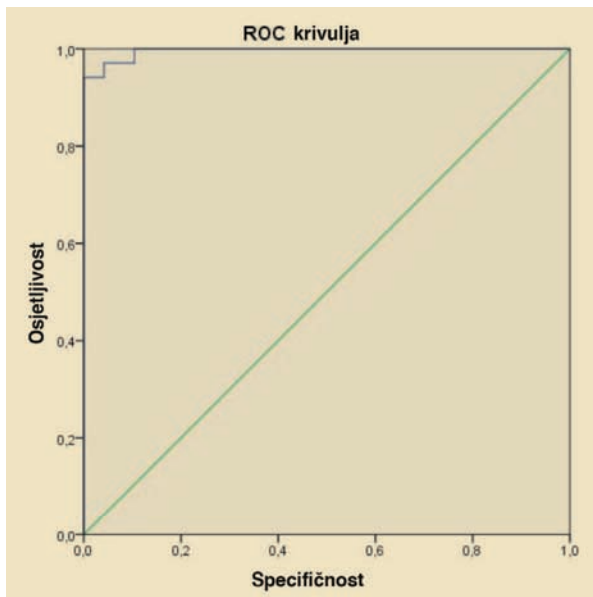


Slika 2. EUZ-E SR u tumoru gušterače

## Rezultati

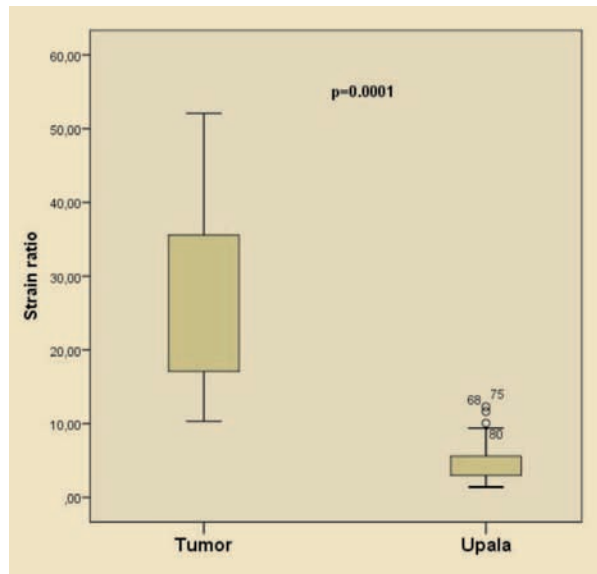
Uočena je signifikantna razlika u SR (strain ratio) (medijan 1,18 vs 0,65;  $p=0,0001$ ) između pacijenata s CD-om i UC-om. Pacijenti s aktivnim CD-om imali su značajno viši SR komparirano s pacijentima s UC-om i također aktivnom bolesti (medijan 1,30 vs 0,49;  $p=0,0001$ ).

Signifikantna razlika u SR-u utvrđena je između pacijenata s PC-om i CP-om (medijan 22,54 vs 3,97;  $p=0,0001$ ). Kod pacijenata s bolesti pankreasa analiza krivulje ROC pokazala je da vrijednost SR-a od 11,85 ima 97,5% senzitivnost i 95% specifičnost za karcinom gušterače (slika 3).



Slika 3. Specifičnost i senzitivnost EUZ-E u prepoznavanju tumora gušterače

Pacijenti s PC-om imaju značajno viši SR u komparaciji s pacijentima s IBD-om (medijan 22,54 vs 0,82;  $p=0,0001$ ) (slika 4).



Slika 4. SR kod pacijenata s tumorom gušterače i pacijenata s IBD-om

## Zaključak

Dijagnoza upalnih bolesti crijeva bazira se na endoskopskim, radiološkim i histološkim kriterijima. U određenim situacijama, posebno kada je ekspresija bolesti vezana samo za kolon, prepoznavanje specifičnog IBD-fenotipa može biti otežano.

S druge strane svjedoci smo kasnog otkrivanja karcinoma gušterače, nerijetko u fazi kada je radikalna operacija nemoguća, a koji se inicijalno prezentira simptomima koji su

slični kroničnom pankreatitisu. U tim nejasnim situacijama patohistološka potvrda maligne bolesti još je zlatni standard i dozvola za kirurški zahvat i adjuvantnu kemoterapiju (11).

EUZ-E pokazuje visoku senzitivnost i specifičnost u razlikovanju PC-a i CP-a. Na osnovi svog iskustva možemo ustvrditi da smo već pri standardnom EUZ-u u većini slučajeva prepoznali da se vrlo vjerojatno radi o karcinomu gušterače, a ne o kroničnom pankreatitisu i prije izvođenja elastografije. Naravno da iskustvo nije dovoljno da bi se nastavila primjerena terapija, tako da je biopsija bila nužna.

Endoskopska prezentacija kombinirana s rutinskim biopsijama sluznice crijeva nije dovoljna u većini slučajeva u određivanju fenotipa IBD-a. Međutim kvantitativna TRUZ-E osigurava nam vrijednu informaciju o transmuralnom upalnom zbivanju, odnosno induraciji rektalnog i perirektalnog tkiva, na osnovi čega možemo s visokom pouzdanosti ustvrditi radi li se o CD-u ili UC-u.

Na osnovi prezentiranih rezultata možemo zaključiti da je TRUZ-E perspektivna i obećavajuća metoda koja bi u budućnosti mogla postati vrijedna karika u dijagnostičkom algoritmu IBD-a te da će u tome kliničku implementaciju doživjeti prije negoli u onkologiji.

## Literatura

- BRUGGE WR. Aspiring to new levels of achievement: EUS in the Therapeutic Endoscopy Olympics. *Endoscopic Ultrasound* 2012;1(2):59-60.
- LEE TH, CHA SW, CHO YD. EUS elastography: advances in diagnostic EUS of the pancreas. *Korean J Radiol* 2012;18:2231-7.
- RUSTEMOVIC N, HRSTIC I, OPACIC M i sur. EUS elastography in the diagnosis of focal liver lesions. *Gastrointest Endosc* 2007 Oct;66(4):823-4; discussion 824.
- RUSTEMOVIC N, CUKOVIC CAVKA S, OPACIC M i sur. Endoscopic ultrasound elastography as method for screening the patients with suspected primary sclerosing cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:748-53.
- RUSTEMOVIC N, CUKOVIC-CAVKA S, BRINAR M i sur. A pilot study of transrectal ultrasound elastography in inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol* 2011 Oct 20;11(1):113.
- RUSTEMOVIĆ N, OPAČIĆ M, ČUKOVIĆ ČAVKA S. Endoscopic ultrasonography elastography in gastroenterology. *Acta Medica Croatica* 2009;63(Supl.3):49-50.
- ELOUBEIDI MA. 18th International Symposium on Endoscopic Ultrasonography. Saint Petersburg, Russia. *Sylabus* 2012;9-10.
- GIOVANNINI M, CAILLOL F, POIZAT F i sur. Feasibility of Intratumoral Confocal Microscopy under Endoscopic Ultrasound guidance. *Endoscopic Ultrasound* 2012;1(2):80-3.
- BRKIĆ T, KALAUZ M, OSTOJIĆ R. Novel endoscopic optical techniques for detection of early gastrointestinal neoplasia. *Liječ Vjesn* 2009;131(3-4):69-73.
- KIESSLICH R, GOETZ M, LAMMERSDORF K i sur. Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:874-82.
- PULI SR, BECHTOLD ML, BUXBAUM JL, ELOUBEIDI MA. How good is Endoscopic Ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing the correct etiology for a solid pancreatic mass?: A Meta-analysis and systematic review. *Pancreas* 2013;42(1):20-6.

### Adresa za dopisivanje/Corresponding Address:

Prof. dr. sc. Nadan Rustemović, dr. med.  
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju  
Klinika za unutarnje bolesti  
KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12  
e-mail: nadan.rustemovic@gmail.com

### Primljeno/Received:

7. 1. 2013.  
January 7, 2013

### Prihvaćeno/Accepted:

13. 1. 2013.  
January 13, 2013