



Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych)

Diagnostic and therapeutic guidelines for gastrointestinal neuroendocrine tumors (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumors)

Beata Kos-Kudła¹, Marek Bolanowski², Daria Handkiewicz-Junak³, Barbara Jarząb³, Leszek Królicki⁴, Maciej Krzakowski⁵, Jolanta Kunikowska⁴, Anna Nasierowska-Guttmejer⁶, Andrzej Nowak⁷, Grażyna Rydzewska⁸, Teresa Starzyńska⁹, Andrzej Szawłowski¹⁰ oraz pozostali uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu*

¹Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

²Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej, Wrocław

³Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Centrum Onkologii, Gliwice

⁴Zakład Medycyny Nuklearnej CSK, Warszawa

⁵Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii, Warszawa

⁶Zakład Patomorfologii Centrum Onkologii, Warszawa

⁷Klinika Gastroenterologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁸Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii CSK MSWiA, Warszawa

⁹Klinika Gastroenterologii PAM, Szczecin

¹⁰Klinika Nowotworów Górnego Odcinka Układu Pokarmowego Centrum Onkologii, Warszawa

*Pozostałych Autorów publikacji, oprócz pierwszego, wymieniono w kolejności alfabetycznej, podobnie jak innych uczestników Konferencji Okrągłego Stołu, których nazwiska znajdują się na końcu artykułu.

Streszczenie

Ostatnio obserwuje się rosnące zainteresowanie guzami neuroendokrynymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP NET). Są one rzadkimi nowotworami, dlatego istnieje konieczność integracji działań specjalistów różnych dziedzin medycyny w celu opracowania zasad w postępowaniu diagnostyczno-leczniczym.

W niniejszej publikacji przedstawiono ogólne zalecenia Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynych dotyczące postępowania u chorych z GEP NET, opracowane podczas Konferencji Okrągłego Stołu, która odbyła się w Kliczkowie koło Wrocławia w listopadzie w 2007 roku.

W kolejnych częściach tego opracowania przedstawiono zasady postępowania w:

- guzach endokrynych żołądka i dwunastnicy (z uwzględnieniem *gastrinoma*);
- guzach endokrynych trzustki;
- guzach neuroendokrynych jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego;
- guzach neuroendokrynych jelita grubego.

Autorzy mają nadzieję, że zaproponowane rekomendacje przez ekspertów polskich i zagranicznych reprezentujących różne dziedziny medycyny (endokrynologię, gastroenterologię, chirurgię, onkologię, medycynę nuklearną i patomorfologię) staną się przydatnym narzędziem w diagnostyce i leczeniu tych chorych. (**Endokrynol Pol 2008; 59 (1): 41-56**)

Słowa kluczowe: guzy neuroendokryne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe, diagnostyka, leczenie

Abstract

We have recently observed an increased interest in gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors (GEP NET). They are rare cancer types and therefore collaborative effort of specialists in various disciplines of medicine is necessary to work out the diagnostic and therapeutic guidelines.

In this publication we present general guidelines of the Polish Network of Neuroendocrine Tumors for the management of patients with GEP NET, developed at the Round Table Conference which took place in Kliczków near Wrocław in November 2007. In the subsequent parts of this publication, we present the rules of diagnostic and therapeutic management of:

- endocrine tumors of the stomach and duodenum (including *gastrinoma*);
- pancreatic endocrine tumors;
- neuroendocrine tumors of the small intestine and the appendix;
- neuroendocrine tumors of the colon.



Prof. dr hab. med. Beata Kos-Kudła, Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze, tel.: 032 370 44 02, e-mail: endoklin@slam.katowice.pl

We hope that the proposed guidelines by Polish and foreign experts representing various disciplines of medicine, including endocrinology, gastroenterology, surgery, oncology, nuclear medicine and pathomorphology, will become a useful tool in the diagnostics and treatment of these patients. (*Pol J Endocrinol* 2008; 59 (1): 41–56)

Key words: *gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors, diagnosis, therapy*

1. Epidemiologia

Guzy neuroendokryne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP NET, *gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors*) wywodzą się z komórek rozlanego systemu neuroendokrynego (DES, *diffuse endocrine system*), który składa się z 15 typów wysoko wyspecjalizowanych komórek pochodzenia endodermalnego, rozproszonych w układzie pokarmowym i trzustce [1].

W wyniku zastosowania nowych i bardziej czułych metod diagnostycznych w ostatnich latach wzrasta wykrywalność guzów NET. Obecnie wskaźnik występowania tych nowotworów wynosi średnio 30 przypadków na 1 000 000 osób na rok, z niewielką przewagą wśród kobiet, natomiast autopsyjnie wykrywa się nawet do 84 przypadków na 1 000 000 populacji [2]. Około 70% guzów neuroendokrynych to guzy GEP, które stanowią około 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego [3, 4].

Są one rzadką heterogenną grupą nowotworów. Guzy te mogą wykazywać czynność hormonalną i nazywa się je wówczas hormonalnie czynnymi. Znaczna część tych nowotworów nie produkuje wystarczającej ilości hormonów i/lub amin biogennych, aby dawać objawy kliniczne, dlatego nazywa się je guzami nieczynnymi hormonalnie.

Ponad 50% GEP NET stanowią rakowiaki, które najczęściej są znajdowane przypadkowo podczas zabiegu operacyjnego w jelicie cienkim i w wyrostku robaczkowym oraz w momencie rozpoznania przerzutów odległych, głównie do wątroby. Według danych amerykańskich częstość występowania rakowiaków ocenia się na około 15 przypadków na 1 000 000 populacji (co stanowi 2500 przypadków/rok) [5].

Częstość występowania guzów neuroendokrynych pochodzących z poszczególnych odcinków układu pokarmowego i trzustki, czynnych i nieczynnych hormonalnie omówiono w kolejnych częściach tego opracowania.

Z danych Krajowego Rejestru Guzów Neuroendokrynych GEP w Polsce z dnia 15 października 2007 roku wynika, że w większości przypadków (88%) nowotwory te są wysoko zróżnicowane [grupa 1A wg klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) — 9%; grupa 1B — 30%; grupa 2 — 49%], a 10% przypadków stanowią raki nisko zróżnicowane (grupa 3).

2. Diagnostyka

2.1. Diagnostyka biochemiczna

Ocena czynności hormonalnej guzów neuroendokrynych (NET, *neuroendocrine tumors*) stanowi ważny etap w ich diagnostyce.

Rozpoczęcie diagnostyki biochemicznej zaleca się od oznaczeń **niespecyficznego markera guzów neuroendokrynych**, jakim jest chromogranina A (CgA, *chromogranin A*). Jest ona białkiem produkowanym, magazynowanym i uwalnianym z tkanek neuroendokrynych. Chromogranina A stanowi czuły marker, ale niespecyficzny w diagnostyce GEP NET, ponieważ jest uwalniany z różnych typów guzów neuroendokrynych [6–8].

Stężenia CgA są znacząco podwyższone w większości NET, jednak szczególnie wysokie wartości obserwuje się w zespole rakowiaka, gdzie stężenie CgA może być podwyższone 100–1000 razy. Niemniej, izolowany wzrost stężenia CgA ze względu na swoją niespecyficzność nie może być jedyną podstawą do rozpoznania guza neuroendokrynego. Chromogranina A stanowi ważny marker w monitorowaniu przebiegu choroby i leczenia guzów GEP oraz niezależny czynnik prognostyczny przeżycia u chorych z NET pochodzących ze środkowego odcinka prajelita (typu *midgut*) [9–12].

Leczenie analogami somatostatyny (SST, *somatostatin*) znacząco redukuje stężenia CgA poprzez zahamowanie syntezy i uwalniania CgA z komórek guza. W przypadku postępującej choroby podczas leczenia analogami SST, podwyższone stężenie CgA może odzwierciedlać brak kontroli czynności wydzielniczej guza i/lub jego wzrost [13, 14].

W diagnostyce NET można wykorzystać również inne niespecyficzne markery, takie jak **neuronospecyficzną enolazę** (NSE, *neuron specific enolase*) oraz podjednostki α i β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG, *human chorionic gonadotropin*). Te ostatnie wykorzystuje się również w rozpoznawaniu guzów GEP hormonalnie nieczynnych [10, 15, 16].

Równoczesne oznaczenie CgA i polipeptydu trzustkowego (PP, *pancreatic polypeptide*) może również zwiększyć czułość w diagnostyce NET trzustki [13, 17].

Wybór oznaczanych specyficznych markerów GEP NET zależy od typu podejrzanego guza i występujących objawów klinicznych. Najczęściej są to objawy

zespołu rakowiaka zależne od wydzielania serotoniny (rzadziej wydzielanymi substancjami mogą być także hormon adrenokortykotropowy [ACTH, *adrenocorticotropic hormone*], histamina, dopamina, prostaglandyny, tachykininy i inne) [6, 18–20].

Bezpośredni pomiar stężeń specyficznych peptydów, amin biogennych i hormonów produkowanych przez komórki NET pozwala nie tylko ustalić rozpoznanie, ale jest również użyteczny w monitorowaniu leczenia GEP NET [18, 19, 21, 22].

We wstępnej diagnostyce zespołu rakowiaka najbardziej użytecznym badaniem jest wydalanie **kwasu 5 hydroksyindolooctowego** (5-HIAA, *5-hydroxyindoloacetic acid*) w moczu. Zaleca się wykonanie dwóch dobowych zbiórek moczu (DZM), przy zachowaniu odpowiedniej diety, w celu oznaczenia 5-HIAA. Zakres wartości referencyjnych wynosi 2–8 mg/dobę (10–42 $\mu\text{mol/d}$) [23, 24]. Fałszywie dodatnie wartości oznaczeń można zaobserwować po spożyciu pewnych pokarmów (np. awokado, ananasy, banany, kiwi, melony, śliwki, orzechy laskowe) i zastosowaniu niektórych leków i substancji (m.in. acetaminofenu, kumaryny, rezerpiny, nikotyny, kofeiny, paracetamolu, fenacetyny i fenobarbitalu).

Badanie może natomiast dać wyniki fałszywie ujemne u chorych z NET oskrzeli i żołądka, przy stosowaniu etanolu, kwasu acetylosalicylowego, inhibitorów MAO, ranitydyny i innych [1].

Oznaczenia stężeń **serotoniny** we krwi mogą być pomocne, gdy oznaczenia 5-HIAA są niejednoznaczne [6, 23, 25]. Zakres wartości referencyjnych u zdrowych osób waha się 71–310 ng/ml (0,4–1,8 $\mu\text{mol/l}$), przy czym u chorych z zespołem rakowiaka stężenia te są wielokrotnie wyższe [13, 25].

Badanie stężeń pozostałych specyficznych hormonów dla danego zespołu, uzależnione od prezentowanych przez chorego objawów klinicznych, przedstawiono w tabeli I.

Jeżeli u chorych z charakterystycznymi objawami klinicznymi stwierdza się prawidłowe wartości specyficznych markerów dla danego zespołu i istnieje duże podejrzenie występowania guzów GEP, to można wówczas wykonać testy stymulacyjne — na przykład test stymulacji sekretyną lub za pomocą wlewu wapnia w przypadku *gastrinoma*. Nadal jednak dyskutuje się na temat szerokiego zastosowania i przydatności klinicznej tych testów [10, 16].

Wykonywanie testu z oktreotydem i oznaczaniem stężeń CgA może być przesiewowym, przydatnym narzędziem w planowaniu leczenia analogami SST, wnoszącym informacje o przewidywanej odpowiedzi na terapię, jak również dostarczającym danych o wstępnej tolerancji klinicznej tych preparatów [26].

Szczegółową diagnostykę biochemiczną omówiono w kolejnych rozdziałach niniejszego opracowania.

Podsumowując, zaleca się, aby u chorych podejrzanym o występowanie guzów neuroendokrynych wykonać:

- oznaczenie stężeń CgA;
- badanie stężeń hormonów i substancji specyficznych dla danego zespołu, zależnie od prezentowanych przez pacjenta objawów klinicznych;
- oznaczenia stężeń parathormonu (PTH, *parathyroid hormone*), wapnia, hormonów przysadki [w przypadku podejrzenia zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (MEN, *multiple endocrine neoplasia*)];
- alfa-fetoproteiny (AFP, *alpha-fetoprotein*), antygenu karcinoembrionalnego (CEA, *carcinoembryonic antigen*) i β -hCG lub kalcytoniny [1, 2, 27].

2.2. Diagnostyka patomorfologiczna

Rakowiak — *historyczna nazwa histopatologiczna*. W diagnostyce histopatologicznej termin rakowiak (*carcinoid*) od 1903 roku [28] określał nowotwór neuroendokryny, niezależnie od jego narządowego punktu wyjścia. Używano go, aby określić zarówno guzy pier-

Tabela I. Wybrane specyficzne markery biochemiczne i testy w diagnostyce GEP NET

Table I. Specific biochemical markers and diagnostic tests for GEP NET

Rodzaj guza	Markery biochemiczne i testy
Rakowiak	5-HIAA w DZM, serotonina
Insulinoma	Insulina/glukoza, proinsulina, peptyd C, 72-godzinna próba głodowa
Gastrinoma	Gastryna, pH treści żołądka, rzadko test sekretynowy
Glukagonoma	Glukagon
VIP-oma	VIP
Somatostatinoma	Somatostatyna

DZM — dobowy zbiórka moczu; 5-HIAA (*5-hydroxyindoloacetic acid*) — kwas 5-hydroksyindolooctowy; VIP (*vasoactive intestinal peptide*) — wazoaktywny peptyd jelitowy

wotne, jak i przerzuty. Powszechnie stosowano go dla rozpoznania najczęściej spotykanego, wysoko zróżnicowanego guza neuroendokrynego. Z czasem termin ten zastrzeżono dla nowotworów wydzielających serotoninę, dających objawy zespołu rakowiaka w przypadku rozsiewu do wątroby. W terminologii histopatologicznej rozpoznanie rakowiaka stosowane bywa dla określenia wysoko zróżnicowanego guza neuroendokrynego produkującego serotoninę. Współcześnie w praktyce klinicznej termin ten używa się często albo jako skrót myślowy dla opisu guzów neuroendokrynych, albo w kontekście zespołu objawów klinicznych związanych z wydzielaniem serotoniny i opisywanych jako zespół rakowiaka. Jednak ze względu na różnice w rozumieniu pomiędzy lekarzami różnych specjalności terminu „rakowiak”, słuszną wydaje się rezygnacja z niego i zastąpienie go nazwą **guz neuroendokryny**, przyjętą przez Europejskie Towarzystwo Guzów Neuroendokrynych (ENETS, *The European Neuroendocrine Tumor Society*) [29]. Opierając się więc na obowiązujących wytycznych ENETS, termin „rakowiak” należy uznać za zbyt ogólnikowy i niedający istotnych informacji klinicznych o potencjale biologicznym tej grupy nowotworów. W nomenklaturze rozpoznań proponuje się stosowanie równolegle terminologii angielskiej i polskiej. Nie zaleca się stosowania terminologii łacińskiej ze względu na coraz mniejsze zrozumienie jej w świecie oraz dużą dowolność w tworzeniu.

Markery komórek neuroendokrynych. Guzy neuroendokryne wywodzą się z komórek DES. Komórki te, podobnie jak rozwijające się z nich nowotwory, posiadają specyficzne antygeny, wśród których występują także białka komórek nerwowych. Ten fenomen wspólnego występowania składników obu typów komórek określa się terminem „markerów neuroendokrynych”. W praktyce wykorzystuje się je do diagnostyki GEP NET. Do markerów neuroendokrynych zalicza się: NSE i białko 9,5 (PGP 9,5, *protein product 9,5*) umiejscowione w cytozolu, chromograninę A, B, C w ziarnistościach wykrywanych w mikroskopie elektronowym i synaptofizynę (SYN, *synaptophysin*) gromadzoną w drobnych pęcherzykach w cytoplazmie. Nisko zróżnicowane raki neuroendokryne tracą ziarnistości sekrecyjne i nie wykazują ekspresji chromograniny, posiadają natomiast ekspresję SYN, NSE i PGP 9,5. Wysoki stopień złośliwości tych nowotworów często wiąże się z nieprawidłowościami genu *TP53* i immunohistochemiczną akumulacją białka *TP53*.

Oprócz wymienionych markerów, komórki neuroendokryne oraz wywodzące się z nich guzy produkują specyficzne dla danego typu aminy biogenne, peptydy i hormony. Efektem wydzielania tych czynnych hormonalnie substancji są zespoły objawów klinicznych. Nazwy guzów hormonalnie czynnych pochodzą od produktów

wydzielanych przez komórki nowotworu. Przykładem są czynne hormonalnie guzy trzustki, do których zalicza się *insulinoma*, *gastrinoma* (guz występujący również w dwunastnicy), *glukagonoma*, *VIP-oma* i *somatostatinoma* [30].

Genotyp i fenotyp. Cechy molekularne, morfologiczne i kliniczne guzów neuroendokrynych zależą od miejsca rozwoju nowotworu [30]. Korelują one w istotny sposób z embriogenezą prajelita, która dzieli je na nowotwory pochodzące z przedniego (*foregut*), środkowego (*midgut*) i tylnego odcinka prajelita (*hindgut*).

Istotne z klinicznego punktu widzenia, jak również diagnostyki obrazowej są dane na temat molekularnego podłoża rozwoju GEP NET. Większość tych nowotworów rozwija się w postaci guzów sporadycznych w wyniku mutacji somatycznej komórek guza. Część przypadków jest uwarunkowana dziedzicznie i występuje w postaci zespołów MEN 1 lub rzadziej zespołu von Hippel i Lindau (1/32 000 urodzeń). Nieprawidłowości genetyczne, które mają związek z mutacjami 11q13 chromosomu i są związane z MEN 1, odnoszą się przede wszystkim do guzów wywodzących się z przedniego odcinka prajelita, natomiast mutacje 18q chromosomu do guzów dolnego odcinka przewodu pokarmowego. W przypadkach podejrzanych o dziedziczne tło ich rozwoju wskazane jest wykonanie testów DNA.

Kryteria diagnostyki histopatologicznej. Aktualnie opracowane wytyczne przez grupę specjalistów ENETS określają zasady ustalenia rozpoznania patomorfologicznego GEP NET [29].

Wyniknęły one z konieczności dostosowania kryteriów i terminologii histopatologicznej do postępu wiedzy na temat biologii guzów neuroendokrynych oraz wprowadzenia do diagnostyki i leczenia metod radioizotopowych, a także terapii analogami SST. Radykalne zmiany w rozpoznawaniu GEP NET miały miejsce w 2000 roku, kiedy grupa patologów europejskich zaproponowała klasyfikację histopatologiczną GEP NET, łączącą anatomiczno-kliniczno-patologiczne i czynnościowe cechy tych guzów [31, 32]. Stworzyła ona jednolity schemat dzielący nowotwory neuroendokryne układu pokarmowego na cztery kategorie. Wymieniona klasyfikacja opiera się na cechach mających istotne znaczenie prognostyczne i determinujących wybór optymalnej metody leczenia.

Należą do nich:

- umiejscowienie guza w odniesieniu do odcinka cewy jelitowej w okresie rozwoju embrionalnego (*foregut*, *midgut*, *hindgut*);
- wielkość guza;
- aktywność proliferacyjna określana indeksem proliferacyjnym Ki-67 na podstawie badania immunohistochemicznego z użyciem przeciwciała MIB1;
- angioinwazyjność (obecność zatorów w świetle naczyń limfatycznych i krwionośnych);

- naciekanie pni nerwowych;
- obraz histoformatywny guza.

W klasyfikacji GEP NET z 2000 roku, opierającej się na wyżej wymienionych kliniczno-patologicznych cechach guzów, wyróżnia się następujące ich histopatologiczne grupy:

1. Wysoko zróżnicowany guz neuroendokryny (*well differentiated neuroendocrine tumor*) dzielący się na dwa podtypy:
 - 1.A. z łagodnym przebiegiem;
 - 1.B. z przebiegiem łagodnym lub potencjalnie złośliwym — trudnym do określenia w momencie diagnostyki.
2. Wysoko zróżnicowany rak neuroendokryny (*well differentiated neuroendocrine carcinoma*), rak o niskiej złośliwości.
3. Nisko zróżnicowany rak neuroendokryny (*poorly differentiated neuroendocrine carcinoma, small cell carcinoma*), rak o wysokiej złośliwości.

Ustalenie rozpoznania GEP NET według klasyfikacji WHO z 2000 roku opiera się na badaniu mikroskopowym preparatów barwionych hematoksyliną i eozyną. W każdym przypadku wymaga ono obowiązkowego potwierdzenia za pomocą badania immunohistochemicznego z użyciem markerów komórek neuroendokryny: SST i CgA, typowych dla wszystkich GEP NET, i określenia aktywności proliferacyjnej komórek guza z przeciwciałem MIB1 (anty Ki-67). W guzach hormonalnie czynnych przebiegających z określonymi objawami klinicznymi można uzupełnić badanie oceną immunohistochemiczną ekspresji określonej substancji czynnej, jak na przykład gastryny, insuliny, glukagonu, VIP lub innych.

Kolejne lata zdobywania doświadczenia oraz współpracy lekarzy w ramach interdyscyplinarnego zespołu specjalistów skupionego wokół ENETS zaowocowały opracowaniem i opublikowaniem kolejnych wytycznych diagnostycznych i leczniczych dla tej grupy nowotworów. Uwzględniają one następujące cechy GEP NET:

1. Morfologiczne kryteria narządowe [1, 33];
2. Stopień kliniczno-patologicznego zaawansowania (pTNM) [34, 35];
3. Stopień histologicznej dojrzałości (G, *grading*) [36];
4. Stopień klinicznego zaawansowania (*staging*) [36].

Z wyżej wymienionych cech jedynie ocena stopnia histologicznej dojrzałości (G, *grading*) guza jest wspólna dla wszystkich GEP NET i opiera się na kryteriach niezależnych od umiejscowienia nowotworu. Pozostałe elementy diagnostyki patomorfologicznej wykazują różnice narządowe. Szczegółowo omówiono je w kolejnych rozdziałach niniejszego opracowania.

Stopień histologicznej dojrzałości jest miarą złośliwości GEP NET i ustala się go na podstawie 3-stopniowej skali: G1, G2, G3 — badanej dwoma metodami,

Tabela II. Kryteria oceny stopnia histologicznej dojrzałości GEP NET (cecha G)

Table II. Grading (G) system for GEP NET

Stopień histologicznej dojrzałości (cecha G)	Aktywność mitotyczna	Aktywność proliferacyjna
G1	< 2	≤ 2
G2	2–20	3–20
G3	> 20	> 20

z których pierwsza polega na określeniu aktywności mitotycznej komórek w preparatach barwionych hematoksyliną-eozyną, a druga na ocenie aktywności proliferacyjnej na podstawie badań immunohistochemicznych z przeciwciałem MIB1 (anty Ki-67) [36]. Zasady weryfikacji cechy G podano w tabeli II. Komentarz do kryteriów jej oceny przedstawiono poniżej w tekście.

Aktywność mitotyczną przyjęto określać jako liczbę figur podziału liczoną w 10 dużych polach widzenia (10HPF, *high power field*), przy powiększeniu 400 razy, czyli na powierzchni 2 mm² tkanki guza. Należy zaznaczyć, że w zależności od parametrów optyki danego mikroskopu, liczba ocenianych pól widzenia, przy tych samych powiększeniach, może się różnić nawet o połowę. Dlatego obiektywnym parametrem jest powierzchnia badanego obszaru guza. Tak więc, chociaż przyjęto podawać w piśmiennictwie wartości indeksu mitotycznego na 10HPF, to wartości podawane w rzeczywistości odnoszą się do powierzchni 2 mm².

Pierwszym etapem przeliczenia otrzymanego wyniku aktywności proliferacyjnej jest obliczenie powierzchni, jaką widać pod powiększeniem 400 razy w danym mikroskopie. Z wyliczeń na podstawie wzoru powierzchni koła = πr^2 , gdzie 2r = otrzymujemy następujące wyniki dla obiektywów o powiększeniu 40 razy:

- średnica okularu 18 mm — oceniana powierzchnia 0,157 mm²;
- średnica okularu 20 mm — oceniana powierzchnia 0,197 mm²;
- średnica okularu 22 mm — oceniana powierzchnia 0,237 mm².

Na podstawie powyższych obliczeń i po zastosowaniu prostej proporcji wynika, że dla okularów o średnicy 18 mm otrzymany wynik aktywności mitotycznej należy pomnożyć przez 1,25, a dla okularów o średnicy 22 mm — przez 0,8. Otrzymamy wówczas w miarę dokładne wartości dla powierzchni 2 mm².

W przypadkach wycinków endoskopowych, gdy powierzchnia badanego materiału może być mniejsza niż 2 mm² lub zawierać mniej niż 2000 komórek, należy podać otrzymane indeksy proliferacyjne z zaznaczeniem wielkości badanego materiału.

Drugie kryterium oceny cechy G — aktywność proliferacyjną mierzoną za pomocą indeksu Ki-67 podaje się w postaci procentu komórek z pozytywną reakcją immunohistochemiczną z przeciwciałem MIB1 liczonych na 2000 badanych komórek guza.

Zarówno liczbę figur podziału, jak i aktywność proliferacyjną z MIB1 (anty Ki-67) ocenia się w obszarach guza wykazujących największą aktywność [1, 33–36].

Raport histopatologiczny. W związku z obowiązującymi europejskimi standardami diagnostyki i leczenia chorych z guzami neuroendokrynymi układu pokarmowego, rozpoznanie histopatologiczne jest kluczowym punktem odniesienia przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Dlatego zespół lekarzy różnych specjalności, skupiony w ENETS, przyjął wytyczne postępowania jako obowiązujące. W odniesieniu do diagnostyki patomorfologicznej opracowano raport histopatologiczny, określany również terminem minimalny, czyli zawierający niezbędne i klinicznie przydatne cechy nowotworu. Do podstawowych elementów tego raportu zalicza się:

1. Rozpoznanie mikroskopowe guza neuroendokrynego na podstawie oceny preparatów barwionych hematoksyliną i eozyną oraz potwierdzenia za pomocą badania immunohistochemicznego ekspresji markerów neuroendokrynych SYN i CgA.
2. Określenie typu guza zgodnie z klasyfikacją WHO z 2000 roku.
3. Odróżnienie wysoko zróżnicowanych guzów i raków przewodu pokarmowego oraz trzustki (dawniej rozpoznawane, jako rakowiaki i wyspiaki) od nisko zróżnicowanych raków na podstawie umiejscowienia guza pierwotnego, jego cech morfologicznych i czynności hormonalnej. Zdefiniowanie nisko zróżnicowanych raków na podstawie ich wysokiej złośliwości determinującej agresywny przebieg.
4. Określenie czynników prognostycznych i predykcyjnych na podstawie propozycji ENETS uwzględniających: a) stopień histologicznej dojrzałości (*grading*), b) stopień kliniczno-patologicznego zaawansowania (pTNM, *pathological Tumor-Node-Metastasis*) oraz c) stopień klinicznego zaawansowania (*staging*).

2.3. Diagnostyka lokalizacyjna

Guzy neuroendokryne wykazują zróżnicowanie pod względem stopnia złośliwości, położenia i przebiegu klinicznego. Dlatego ich diagnostyka wymaga zastosowania różnych metod obrazowych, zarówno o charakterze anatomicznym, jak i czynnościowym (tab. III).

Zastosowanie badań radiologicznych, takich jak ultrasonografia (USG, *ultrasonography*), tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) i rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) pozwala wykryć ognisko pierwotne u 40–60%, natomiast przerzu-

ty u około 80% chorych. Ze względu na zróżnicowane umiejscowienie i możliwość odległych przerzutów, ważnym krokiem w diagnostyce NET było wprowadzenie scyntygrafii receptorów somatostatynowych (SRS, *somatostatin receptor scintigraphy*).

Zastosowanie łącznie obu typów badań warunkuje znacznie lepsze możliwości rozpoznania ze względu na niewystarczającą czułość i swoistość każdej z metod osobno [1, 2, 10, 37–43].

Rola diagnostyki obrazowej w rozpoznawaniu NET dotyczy:

- oceny rozległości choroby (stopień zaawansowania klinicznego);
- ustalenia ogniska pierwotnego;
- ustalenia postępowania chirurgicznego;
- kwalifikacji do leczenia radioizotopowego;
- oceny odpowiedzi na postępowanie lecznicze.

Wśród technik obrazowania anatomicznego w badaniach NET wykorzystuje się:

- ultrasonografię (USG), endoskopię przewodu pokarmowego, a szczególnie endosonografię (*EUS, endoscopic ultrasonography*);
- tomografię komputerową (CT);
- tomografię rezonansu magnetycznego (MRI).

2.3.1. Badania endoskopowe

Jednym z najlepszych narzędzi diagnostycznych w GEP NET jest endoskopia przewodu pokarmowego. Takie badania, jak panendoskopia (esophago-gastro-duodenoskopia), kolonoskopia i enteroskopia są niejednokrotnie pierwszymi badaniami, które wykonuje się u chorych z podejrzeniem lub rozpoznaniem NET. Zmiany te, mające zwykle postać uniesienia śluzówki, przypominają polipa. Często też zmiany te są mylone z polipami i dopiero badanie histopatologiczne pozwala na ustalenie właściwego rozpoznania.

2.3.2. Badanie USG

Badanie USG, ze względu na dużą dostępność i małe koszty, jest z reguły pierwszym wykonywanym badaniem diagnostycznym. Czułość badania wynosi 20–86%, w znacznym stopniu zależy od doświadczenia osoby badającej i warunków anatomicznych [1, 2, 43, 44]. Nie ma również określonego wzorca obrazu ultrasonograficznego guza nowotworowego typu NET. Często jest to wyraźnie odgraniczony guz, hipoechogeniczny, czasem z hiperechogeniczną otoczką, ogniskami martwicy, zwąpnieniami. Guz może również mieć charakter zmiany hiperechogenicznej/izoechogenicznej.

Obecnie badanie to przydaje się raczej w ocenie przerzutów do wątroby niż w poszukiwaniu ogniska pierwotnego.

Zastosowanie EUS stało się obecnie podstawowym badaniem diagnostycznym w przypadku guzów neuroen-

Tabela III. Czulość wybranych metod obrazowych w diagnostyce GEP NET

Table III. Sensitivity of selected imaging methods for GEP NET

Rodzaj NET	Czulość wybranych metod obrazowania (%)					
	USG	CT	MRI	SRS	EUS	Angiografia + stymulacja wapniem
Rakowiak — ognisko pierwotne	46	64	56	80	80 (dotyczy żołądka)	
Rakowiak z przerzutami w wątrobie	83	88	85	90		
Insulinoma	27	30	10	50	88	95
Gastrinoma — ognisko pierwotne	23	38–75	22–90	72	90–100	93
Gastrinoma z przerzutami w wątrobie	50	54–88	63–90	97		

Zmodyfikowano według [2].

CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa; EUS (*endoscopic ultrasonography*) — endoskopowa ultrasonografia; MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny; NET (*neuroendocrine tumors*) — guzy neuroendokrynne; SRS (*somatostatin receptor scintigraphy*) — scyntygrafia receptorów somatostatynowych

dokrynych. Badanie to szczególnie przydaje się w diagnostyce guzów trzustki ze względu na ich niewielkie rozmiary. Stanowi również podstawowe badanie w postępowaniu diagnostycznym u chorych z podejrzeniem guzów wywodzących się z końcowego odcinka prajelita. Czulość badania dla guzów położonych w obrębie głowy i trzonu trzustki wynosi 90–100% [45, 46], natomiast w stosunku do guzów położonych obwodowo — 75–80% [45, 46]. Badanie pozwala uwidocznic nawet ogniska o małej objętości, kilka ognisk chorobowych, ogniska w obrębie ściany dwunastnicy, węzłów chłonnych, umożliwia dokładne określenie stosunków anatomicznych — położenie guza w stosunku do dróg żółciowych i głównych pni naczyniowych. Podobnie jak w przypadku badania USG, czulość metody zależy od doświadczenia osoby badającej.

2.3.3. Badanie tomografii komputerowej

Tomografia komputerowa obecnie stanowi podstawowe badanie w diagnostyce guza pierwotnego oraz w ocenie stopnia zaawansowania NET [1, 2, 10, 44]. Należy je przeprowadzić przed podaniem kontrastu i po jego podaniu. Podaje się 150 ml kontrastu *i.v.* z prędkością 3–5 ml/s. Fazę pierwszą badania (tętniczą) należy rozpocząć 25 sekund od podania kontrastu, fazę drugą (wrotną) — po 60–70 sekundach. Najczęściej w badaniu bez kontrastu guz ma charakter izodensyjny, z efektem masy, rzadko — hipodensyjny. O złośliwości guza świadczą: duża objętość, martwica, zwapnienia, cechy nacieku (zmiany te występują u ok. 20% chorych). Tomografię komputerową 3-fazową po podaniu środka kontrastowego wykorzystuje się w celu oceny stadium zaawansowania i klinicznej obserwacji choroby.

Obecnie wykorzystuje się systemy wielorzędowe, umożliwiające szybką akwizycję danych, co ogranicza artefakty ruchowe. Dzięki zastosowaniu cienkich warstw tomograficznych (1–3 mm) możliwa jest dokładna re-

konstrukcja obrazu, co pozwala na uwidocznienie nawet małych ognisk chorobowych.

Tomografia komputerowa umożliwia również badanie typu wirtualnej kolonoskopii.

2.3.4. Badanie rezonansu magnetycznego

Tomografia rezonansu magnetycznego ma podobną czulość w porównaniu z CT w rozpoznawaniu zarówno ogniska pierwotnego, jak i przerzutów [44]. W badaniu wykorzystuje się: 1) obrazy T1 zależne (SE, *spin-echo*) z saturacją tłuszczu (*fat/sat*), 2) badanie dynamiczne T1 zależne (GRE, *gradient-echo*), po podaniu środka kontrastowego (Gd, *gadolinium*), 3) standardowe badanie T1 zależne SE, po podaniu środka kontrastowego (Gd) oraz 4) dodatkowo obrazy T2 zależne (FSE, *fast spin-echo*) z saturacją tłuszczu (*fat/sat*) [47, 48]. Guzy wykazują sygnał hipointensyjny na obrazach T1 zależnych i hiperintensyjny na obrazach T2 zależnych (rzadko hipointensyjny — jeśli zawierają dużą komponentę tkanki włóknistej), ulegają wyraźnemu wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego. Guzy torbielowate ulegają wzmocnieniu obrączkowemu.

W badaniu MRI 75% ognisk przerzutowych charakteryzuje się sygnałem hipointensyjnym na obrazach T1 zależnych, 94% z nich ulega silnemu wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego.

Technika MRI pozwala również na wykonanie badania typu wirtualnej kolonoskopii. Zalety i wady tej metody są zbliżone do kolonoskopii CT.

W przypadku niektórych guzów (*insulinoma*, *gastrinoma*) wykonuje się arteriografię selektywną w celu oceny unaczynienia przed zabiegiem operacyjnym.

2.3.5. Diagnostyka radioizotopowa

Guzy neuroendokrynne układu pokarmowego charakteryzują się często jednorodną, wysoką ekspresją recep-

torów dla somatostatyny (sstr) [49]. Dotychczas wykryto 5 rodzajów receptorów dla somatostatyny (sstr 1 do sstr 5). W większości przypadków komórki nowotworowe wykazują ekspresję więcej niż jednego typu receptora, jednak najczęstsza i najsilniejsza jest ekspresja receptora sstr 2 i dlatego w diagnostyce i terapii radioizotopowej zazwyczaj wykorzystuje się radiopeptydy wykazujące powinowactwo to tego typu receptora. Analogi SST charakteryzują się dłuższym od naturalnego peptydu okresem półtrwania w organizmie oraz porównywalnym do niego powinowactwem do receptora typu drugiego. Powinowactwo do pozostałych typów jest znacznie mniejsze i zależy zarówno od rodzaju peptydu użytego radioizotopu, jak i chelatora [50]. Stabilne związanie analogu SST z radioaktywnym nuklidem — emitерem promieniowania jonizującego — na ogół nie upośledza tego powinowactwa, można więc wykorzystywać znakowane radioizotopowo analogi SST jako selektywne nośniki energii jonizującej naprowadzające podany dożylnie radioizotop na komórki nowotworowe, co umożliwi ich zastosowanie diagnostyczne i terapeutyczne.

Diagnostyka radioizotopowa z zastosowaniem znakowanych radioizotopowo analogów SST jest najbardziej czułą metodą w diagnostyce obrazowej nowotworów neuroendokrynych. Czułość SRS wynosi około 80–90% [51] dla większości typów i lokalizacji nowotworów neuroendokrynych układu pokarmowego. Wyjątek stanowi guz insulinowy, prawdopodobnie ze względu na mniejszą ekspresję receptora dla somatostatyny. Klinicznymi wskazaniami do zastosowania SRS są: lokalizacja ogniska pierwotnego, określenie stopnia zaawansowania choroby, monitorowanie chorego po przebytych radykalnym leczeniu chirurgicznym oraz kwalifikacja chorych do leczenia zimnymi i znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny.

Wyróżnia się 4 klasy intensywności gromadzenia znacznika w SRS:

- 0 — brak gromadzenia;
- 1 — gromadzenie mniej intensywne niż w wątrobie;
- 2 — gromadzenie porównywalne do wątroby;
- 3 — gromadzenie bardziej intensywne niż w wątrobie.

2.3.5.1. Diagnostyka radioizotopowa z zastosowaniem analogów somatostatyny znakowanych indem 111 (oktreoskan)

W 1994 roku Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Federal Drug Administration*) w Stanach Zjednoczonych dopuściła do obrotu znakowany indem¹¹¹ DTPA0-D-Phe1-octreotide (¹¹¹In-OctreoScan®, ¹¹¹In-pentretyd). Związek ten charakteryzuje się dużym powinowactwem do sstr 2 (IC₅₀ 2 nM), znacznie mniejszym powinowactwem do sstr 5 (22 nM) i sstr 3 (IC 50 187 nM) oraz brakiem powinowactwa do sstr 1 i sstr 4 [50].

W wielośrodkowym badaniu czułość scyntygrafii receptorowej z zastosowaniem pentreotydu wynosiła około 80% [52], w tym dla guza glukagonowego 100%, *VIP-oma* — 89%, rakowiaka — 87%, nieczynnych guzów trzustki — 82%. Obecnie zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Europie scyntyografię z zastosowaniem pentreotydu znakowanego indem ¹¹¹In uznaje się za „złoty standard” w diagnostyce radioizotopowej nowotworów neuroendokrynych. Największą czułość uzyskuje się, wykonując badanie w technice SPECT (*single photon emission computed tomography*).

2.3.5.2. Diagnostyka z zastosowaniem analogów somatostatyny znakowanych technetem (Tc^{99m})

W ostatnich latach coraz szerzej w diagnostyce radioizotopowej guzów neuroendokrynych stosuje się analogi SST znakowane technetem [53]. Właściwości fizyczne technetu wpływają na większą liczbę zliczeń i lepszą jakość scyntygrafii. Podobnie jak w przypadku ¹¹¹In-pentreotydu, największą czułość uzyskuje się, wykonując badanie w technice SPECT. Doświadczenia polskie z [^{99m}Tc-EDDA/HYNIC]oktreotydem — tektrotydem — wskazują na wysoką czułość tej scyntygrafii [54] i sugerują, że może być ona wyższa niż w tradycyjnie wykonywanej scyntygrafii z zastosowaniem pentreotydu znakowanego indem. Biorąc pod uwagę zarówno wysoką czułość scyntygrafii z zastosowaniem tektrotydu znakowanego technetem, jak i znacznie mniejsze w porównaniu z oktreoskanem koszty scyntygrafii, powinna ona stanowić metodę z wyboru w diagnostyce izotopowej nowotworów neuroendokrynych układu pokarmowego. Koniecznie należy jednak podjąć starania w kierunku podsumowania znacznego doświadczenia polskiego, które jednoznacznie wykaże jego zalety [54–57].

2.3.5.3. Diagnostyka z zastosowaniem analogów somatostatyny znakowanych znacznikami pozytonowymi

Scyntygrafia z zastosowaniem znaczników pozytonowych jest metodą obrazowania charakteryzującą się największą rozdzielczością wśród badań radioizotopowych. Dane z piśmiennictwa wskazują na większą czułość scyntygrafii z analogami SST znakowanymi znacznikami pozytonowymi w porównaniu z badaniem SPECT z użyciem ¹¹¹In-pentreotydu [58]. Brakuje porównania z radiopeptydami znakowanymi technetem 99. Obecnie dostępność do badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) jest w Polsce ograniczona, można jednak przypuszczać, że w przyszłości scyntygrafia ta będzie podstawową metodą w diagnostyce izotopowej nowotworów neuroendokrynych, tym bardziej, że w tym roku zostanie uruchomiona w Gliwicach produkcja pochodnej somatostatyny znakowanej galem 68.

2.3.5.4. Diagnostyka z zastosowaniem mIBG

Kolejnym znacznikiem stosowanym w diagnostyce i terapii nowotworów neuroendokrynnych jest mIBG (meta-jodobenzylguanidyna). Swoisty transporter (transporter noradrenaliny), należący do rodziny transporterów amin biogennych, umożliwia aktywny transport mIBG do wnętrza komórki. Związek może być znakowany izotopami jodu 131 lub 123 . Właściwości fizyczne jodu 123 decydują o lepszej czułości i rozdzielczości wykonywanej scyntygrafii. Jednak znaczne koszty znacznika i krótki półokres rozpadu sprawiają, że scyntyografię ^{123}I wykonuje się stosunkowo rzadko. Obrazowanie z zastosowaniem $^{123/131}\text{I}$ -mIBG wykorzystuje się przede wszystkim w guzie chromochłonnym i nerwiaku zarodkowym, rzadziej w przypadku innych nowotworów o różnicowaniu neuroendokrynnym. Czułość scyntygrafii mIBG w nowotworach neuroendokrynnych wynosi około 70% (40–85%) i jest mniejsza niż ^{111}In -pentreotydu [58, 59]. Najlepsze wyniki uzyskuje się, stosując ^{123}I -mIBG w wizualizacji przerzutów do wątroby. Jednak i w tym przypadku czułość scyntygrafii receptorowej jest większa [59]. Dlatego obecnie scyntygrafia mIBG ma przede wszystkim sens w kwalifikacji do leczenia radioizotopowego w sytuacjach, gdy scyntygrafia receptorowa jest ujemna.

Podsumowanie

Diagnostyka Oxford CEBM*

- Diagnostyka radioizotopowa z zastosowaniem ^{111}In -pentreotydu (OctreoScan®) w wykrywaniu i monitorowaniu nowotworów neuroendokrynnych — *Grade B*.
- Diagnostyka radioizotopowa z zastosowaniem pochodnych somatostatyny znakowanych znacznikami pozytonowymi w wykrywaniu i monitorowaniu nowotworów neuroendokrynnych — *Grade C*.
- Diagnostyka radioizotopowa z zastosowaniem pochodnych znakowanych $\text{Tc}^{99\text{m}}$ w wykrywaniu i monitorowaniu nowotworów neuroendokrynnych — *Grade C*.

*CEBM — *Centre for Evidence Based Medicine*

3. Leczenie

3.1. Leczenie chirurgiczne

Leczeniem z wyboru GEP NET jest postępowanie chirurgiczne, którego zakres zależy od lokalizacji i specyfiki (biologii) nowotworu [8]:

1. Leczenie z intencją wyleczenia (radykałne) — resekcyjne.
2. Leczenie cytoredukcyjne (zmniejszenie masy nowotworu o ok. 90%).

3. Leczenie paliatywne (poprawa jakości życia):

- leczenie przerzutów:
 - resekcja,
 - ablacja,
 - embolizacja,
 - transplantacja;
- leczenie żółtaczki mechanicznej:
 - by-pass,
 - protezowanie;
- leczenie niedrożności przewodu pokarmowego:
 - paliatywna resekcja,
 - by-pass;
- leczenie krwawienia z przewodu pokarmowego;
- leczenie bólu (np. neurolyza splotu trzewnego).

Odmierna biologia oraz obraz kliniczny GEP NET, w porównaniu ze spotykanymi najczęściej w układzie pokarmowym rakami gruczołowymi, wpływa na metody postępowania i wskazania do leczenia chirurgicznego, które omówiono szczegółowo dla poszczególnych części układu pokarmowego w kolejnych rozdziałach tego opracowania.

Do nowotworów neuroendokrynnych, a szczególnie do postaci złośliwych (wysoki stopień proliferacji komórkowej, możliwość dawania przerzutów do innych narządów) stosuje się te same zasady postępowania onkologicznego, jak w stosunku do innych nowotworów litych. Należą do nich :

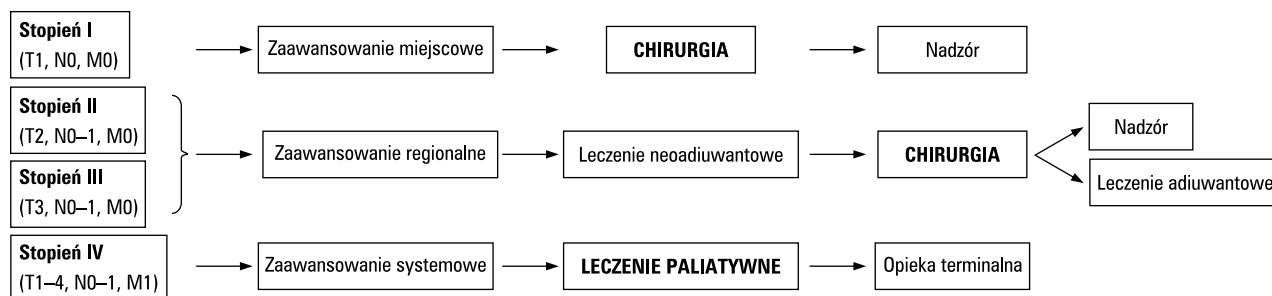
1. Diagnostyka i stopniowanie (*staging*);
2. Leczenie, w tym skojarzone (neoadiuwantowe, indukcyjne, adiuwantowe, paliatywne);
3. Monitorowanie efektów leczenia (nadzór onkologiczny).

Zasady leczenia złośliwych nowotworów układu pokarmowego, w tym guzów neuroendokrynnych, przedstawiono na rycinie 1 [60].

W klinicznym stopniu I, II i III można mówić o leczeniu z intencją wyleczenia, czyli radykałnym.

W IV stopniu klinicznego zaawansowania, kiedy nowotwór ma zasięg systemowy (obecność przerzutów odległych, np. w wątrobie, płucach), można zastosować leczenie paliatywne w celu poprawy jakości życia (np. analogi somatostatyny, leczenie przeciwbólowe) i/lub wydłużenia przeżycia (np. chirurgia, chemioterapia, terapia radioizotopowa — osobno lub w skojarzeniu).

Paliatywne leczenie chirurgiczne nowotworów neuroendokrynnych może polegać na leczeniu niedrożności przewodu pokarmowego (by-pass, paliatywna resekcja), leczeniu krwawienia z przewodu pokarmowego (plazmowy koagulator argonowy [APC, *argon plasma coagulation*], laseroterapia, paliatywna resekcja), leczeniu przerzutów, a w tym: resekcja, ablacja (np. radio-termoablacja [RFA, *radiofrequency thermoablation*]), embolizacja, transplantacja wątroby. Specyficzną formą leczenia paliatywnego NET jest leczenie cytoredukcyj-



Rycina 1. Zasady leczenia złośliwych nowotworów układu pokarmowego w zależności od stopnia klinicznego zaawansowania (wg Międzynarodowej Unii Przeciwrakowej — UICC)

Figure 1. Treatment principles for malignant endocrine tumors according to disease staging (UICC)

ne polegające na zmniejszeniu masy nowotworu o około 90% i dalszym leczeniu systemowym (chemioterapia) lub bioterapii (analogi SST, interferon α [INF- α , *interferon α*]).

Do aspektów związanych z leczeniem NET należą [8]:

1. Uwarunkowania epidemiologiczne — rzadkie nowotwory (ok. 2% nowotworów układu pokarmowego).
2. Uwarunkowania diagnostyczne:
 - a) rzadko przypadki wczesne,
 - b) guzy pojedyncze występują sporadycznie,
 - c) guzy mnogie mają charakter wieloogniskowy lub też występują w zespołach wielogruczołowych (MEN).
3. Uwarunkowania biologiczne:
 - a) guzy hormonalnie czynne (ok. 20%),
 - b) guzy nieczynnie hormonalnie,
 - c) niski wskaźnik proliferacji.
4. Uwarunkowania onkologiczne:
 - a) nowotwory łagodne stanowią mniejszość,
 - b) nowotwory złośliwe stanowią większość,
 - c) rokowanie niezależnie od natury nowotworu (łagodny/złośliwy) jest na ogół dobre.

3.2. Leczenie farmakologiczne

3.2.1. Bioterapia

3.2.1.1. Analogi somatostatyny

W większości przypadków radykalne leczenie chirurgiczne nowotworu jest niemożliwe ze względu na znaczny stopień zaawansowania choroby w momencie rozpoznania [61, 62]. Podstawową rolę w leczeniu farmakologicznym hormonalnie czynnych guzów odgrywiają analogi SST [61]. Obecnie leczenie analogami uznaje się za „złoty standard” postępowania w NET hormonalnie czynnych [62]. Leki te nie tylko redukują sekrecję hormonów i substancji biologicznie czynnych i kontrolują objawy choroby, ale także wpływają na zahamowanie progresji choroby [63].

Analogi SST — oktreatyd i lanreotyd — powstały dzięki modyfikacji cząsteczki naturalnej SST, uzyskując

formy bardziej odporne na degradację enzymatyczną niż natywna SST i wykazujące dłuższy okres półtrwania [61]. Natywna SST ma duże powinowactwo do wszystkich podtypów receptorów, natomiast obecnie powszechnie stosowane analogi wykazują największe powinowactwo do receptora podtypu 2 i 5, mniejsze natomiast do podtypu 3 [61, 64, 65].

Wynalezienie preparatów o przedłużonym okresie działania znacznie ułatwiło leczenie chorych z GEP NET, pozwalając na podawanie leku co 2 lub 4 tygodnie. Najczęściej stosowanymi preparatami o przedłużonym okresie działania są oktreatyd-LAR *i.m.*, lanreotyd autożel *s.c.* (co 4–6 tygodni) i lanreotyd-SR *i.m.* (co 2 tygodnie) [66, 67]. Skuteczność lanreotydu i oktreatydu jest porównywalna [66, 68, 69]. Leczenie długodziałającymi analogami okazało się równie skuteczne w hamowaniu objawów choroby i progresji guza jak formami krótkodziałającymi, które nadal stosuje się w przypadku konieczności szybkiego opanowania objawów klinicznych GEP NET, między innymi przełomu raka [70, 71].

Analogi SST wykorzystuje się do opanowania objawów klinicznych zależnych od nadmiernej sekrecji hormonów wydzielanych przez NET [61]. Korzystne działanie analogów SST w GEP NET wynika z wielokierunkowego ich wpływu na układ pokarmowy poprzez hamowanie wydzielania hormonów trzustkowych i jelitowych, między innymi insuliny, glukagonu, gastryny, sekretyny i VIP, jak również przez hamowanie jego motoryki i transportu jelitowego, przepływu krwi w naczyniach trzewnych oraz wzrost i różnicowanie tkanek [8].

Zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo* wykazano działanie antyproliferacyjne analogów SST (działania tego nie potwierdzono w badaniach prowadzonych wg zasad medycyny opartej na faktach [EMB, *evidence based medicine*], ze względu na rzadkość występowania choroby i związane z tym trudności w zorganizowaniu badań z udziałem dużej liczby chorych). Potwierdzono przeciwnowotworowe działanie tych leków (cytotoksyczne i cytostatyczne), które może polegać na bez-

pośrednim wpływie na receptory obecne na błonach komórkowych guza, jak również na pośrednim wpływie poprzez hamowanie wydzielania czynników wzrostu guza, cytokin i hormonów, które odpowiadają za niekontrolowany wzrost i możliwość dawania przerzutów. Pośrednie działanie dotyczy też hamowania angiogenezy, indukcji apoptozy oraz wpływu na układ immunologiczny, a w szczególności na proliferację limfocytów i syntezę immunoglobulin [72–74]. Analogi SST rzadko powodują zmniejszenie rozmiarów guza, natomiast w wielu badaniach wykazano stabilizację wzrostu nowotworu [68, 70, 75–79].

Wskazaniami do leczenia analogami SST są: opóźnienie objawów czynnych hormonalnie NET (w tym leczenie przełomu rakowiaka, zaburzeń wodno-elektrolitowych w *VIP-oma* i in.) oraz leczenie pacjentów z progresją choroby z przerzutami, nawet przy braku objawów klinicznych. Przedmiotem dyskusji pozostają nadal wskazania do leczenia analogami SST u chorych: asymptomatycznych z przerzutami w momencie diagnozy, po leczeniu chirurgicznym, terapii radioizotopowej lub embolizacji [8].

Poprawę objawów klinicznych u pacjentów z guzami GEP po zastosowaniu analogów SST obserwowano u 30–85% chorych, obniżenie stężeń markerów guza w około 50% przypadków, regresję guza jedynie w 5% przypadków, natomiast stabilizację wzrostu guza u 40–80% chorych [75]. Zastosowanie analogów SST jest leczeniem z wyboru w kontroli objawów zespołu rakowiaka [80].

Analogi SST są także skuteczne w kontrolowaniu objawów guzów endokrynych trzustki. U około 80–90% pacjentów z *VIP-oma* lub *glukagonoma* ustępują biegunki i zaczerwienienie skóry [81, 82].

Zaleca się stosowanie analogów SST w okresie okołoperacyjnym u chorych z guzami hormonalnie czynnymi, co ma uchronić między innymi przed wystąpieniem przełomu rakowiaka [1].

Analogi SST nie są leczeniem I rzutu w *insulinoma* i *gastrinoma* [2, 66]. W 50% przypadków guzy produkujące insulinę nie wykazują ekspresji sstr typu 2 (sstr 2) i typu 5 (sstr 5), jednak w złośliwych przypadkach *insulinoma* można uzyskać redukcję objawów klinicznych. U chorych z *insulinoma* należy zachować szczególną ostrożność, ponieważ analogi SST mogą nasilać hipoglikemię. W przypadku złośliwych postaci *gastrinoma* zastosowanie analogów SST może się okazać skuteczne w łagodzeniu objawów choroby [66].

Analogi SST są na ogół dobrze tolerowane, ale zdarzają się działania niepożądane związane z ich stosowaniem. Tolerancję analogów SST (występowanie nudności, biegunki, bólów brzucha) należy sprawdzić, rozpoczynając terapię analogami krótko działającymi (np. wykonanie testu z oktreotydem) [62], następnie można wprowadzić formy długodziałające [66, 68, 69]. Po-

czątkowe objawy uboczne, takie jak: dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, wzdęcia czy stolce tłuszczowe, zwykle ustępują w ciągu kilku tygodni. Inne objawy uboczne to upośledzona tolerancja glukozy oraz kamica pęcherzyka żółciowego występująca u 20–50% pacjentów (rzadko objawowa) [75]. Jeśli więc bierze się pod uwagę leczenie operacyjne i farmakoterapię długodziałającymi analogami SST, wówczas należy rozważyć cholecystektomię.

Podczas leczenia przewlekłego analogami SST może dojść do utraty lub zmniejszenia odpowiedzi na stosowanie tych leków. Fakt ten tłumaczy się zjawiskiem tachyfilaksji i opornością na leczenie. Powodem może być zmniejszenie ekspresji receptorów somatostatynowych na komórkach guza z powodu zjawiska *down-regulation*, utrata wrażliwości receptorów, niejednorodna ekspresji receptorów lub też wzrost klonów komórek sstr-negatywnych [83, 84].

3.2.1.2. Interferon α

Interferon alfa ($\text{INF-}\alpha$) stosuje się w przypadku podobnych wskazań jak analogi SST. Jego działanie w opóźnieniu objawów klinicznych jest jednak opóźnione, dlatego też nie stosuje się go w leczeniu przełomu rakowiaka. Ze względu na większą liczbę działań niepożądanych stanowi lek II rzutu w kontroli objawów klinicznych w guzach hormonalnie czynnych, jest też rzadziej stosowany w terapii antyproliferacyjnej w guzach nieczynnych hormonalnie. Leczenie $\text{INF-}\alpha$ może być zalecane dla guzów z indeksem proliferacyjnym mniejszym niż 2–3% [1, 10, 85].

W pełni nie udowodniono przeciwnowotworowego działania $\text{INF-}\alpha$. Przypuszcza się, że polega ono na bezpośrednim wpływie na proliferację (blokowanie cyklu komórkowego między fazami G1 i S), apoptozę, różnicowanie i angiogenezę. Interferon alfa wywiera również efekt immunomodulujący (aktywacja NK i limfocytów T) oraz indukuje procesy włóknienia w przerzutach, zwłaszcza do wątroby. Zalecaną dawką jest 3–9 MU podawane podskórnie raz na dobę lub co drugi dzień [86]. Wyniki przeprowadzonych badań u chorych z rakowiakami i NET zlokalizowanymi w trzustce dowodzą, że średnia odpowiedź biochemiczna i opóźnienie objawów klinicznych wynosi odpowiednio 40–70% oraz 44%, przy czym wpływ na zmniejszenie masy guza występuje w 11% [10].

Istnieją rozbieżne opinie na temat korzyści wynikających ze skojarzonego stosowania analogów SST i $\text{INF-}\alpha$ [10, 87].

W wielośrodkowym, randomizowanym, prospektywnym badaniu Faissa i wsp. [88] udowodnili, że stosowanie lanreotydu, $\text{INF-}\alpha$, jak również kombinacji tych dwóch leków nie wywierało działania antyproliferacyjnego i nie zwiększało skuteczności terapeutycznej u chorych z guzami GEP z przerzutami zarówno czyn-

nymi, jak i nieczynnymi hormonalnie. Odpowiedź na leczenie była mniejsza niż we wcześniej publikowanych, nierandomizowanych badaniach. Problem ten wymaga więc dalszych wyjaśnień. Wśród istotnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem INF- α należy zwrócić uwagę na występowanie objawów grypopodobnych w 89%, spadku masy ciała w 50%, męczliwości w 51% i depresji w 50% przypadków. Istnieje również ryzyko rozwoju hepatotoksyczności, zaburzeń autoimmunologicznych i powstawania przeciwciał neutralizujących [10, 89].

Dotychczas w Polsce nie ma doświadczeń własnych ze stosowaniem INF- α w GEP NET.

3.2.2. Chemioterapia

Chemioterapia GEP NET ma zastosowanie w zaawansowanym stadium (niedoszczędność pierwotnego leczenia chirurgicznego lub nawrót po pierwotnym leczeniu i niemożność zastosowania paliatywnego leczenia miejscowego). Stosowanie chemioterapii z założeniem uzupełniającym po doszczętnym leczeniu chirurgicznym nie znajduje uzasadnienia w świetle obecnego stanu wiedzy.

Wartość paliatywnej chemioterapii stosowanej w stadium zaawansowanym zależy od charakterystyki histologicznej (typ histologiczny oraz stopień dojrzałości) oraz umiejscowienia GEP NET. W każdym przypadku zaawansowanego GEP NET przed podjęciem decyzji o zastosowaniu chemioterapii należy rozważyć celowość wykorzystania paliatywnego leczenia miejscowego (metastazektomia, termoablacja, krioablacja lub embolizacja) i bioterapii (analog SST lub INF- α).

Szczegółowe wskazania do stosowania chemioterapii w GEP NET obejmują następujące sytuacje kliniczne:

- progresja nisko zróżnicowanego nowotworu po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym;
- progresja wysoko zróżnicowanego nowotworu o wysokim wskaźniku proliferacji po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym;
- progresja wysoko zróżnicowanego nowotworu o niskim wskaźniku proliferacji po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym i biologicznym.

Standardowym postępowaniem w przypadku progresji po leczeniu chirurgicznym GEP NET o niskim zróżnicowaniu histologicznym jest stosowanie chemioterapii według schematu z udziałem cisplatyny i etopozydu, co powoduje uzyskanie obiektywnych odpowiedzi u 40–70% chorych (w tym całkowita odpowiedź — ok. 20–25%) z medianą przeżycia w granicach 12–15 miesięcy [90]. Modyfikacja wymienionego schematu z wykorzystaniem trzeciego leku (paklitaksel) i zastosowaniem karboplatyny zamiast cisplatyny prowadzi do uzyskania wysokiego odsetka całkowitych odpowiedzi przy korzystnej medianie przeżycia, ale jednocześnie istotnie zwiększa ryzyko mielotoksyczności [91].

W praktyce klinicznej nie zaleca się prób stosowania innych schematów (np. cisplatyna i irynotekan lub oksaliplatyna i fluorouracyl z folinianem wapnia).

Skuteczność chemioterapii GEP NET o wysokim zróżnicowaniu jest znacznie większa w przypadku nowotworów wywodzących się z trzustki w porównaniu z innymi umiejscowieniami (żołądek, dwunastnica, jelito cienkie, wyrostek robaczkowy i jelito grube), jednak interpretację wyników badań utrudnia zróżnicowanie charakterystyki chorych pod względem prognostycznych czynników i kryteriów oceny odpowiedzi.

W NET trzustki o wysokim zróżnicowaniu najwyższą aktywność w monoterapii (wskaźnik odpowiedzi — 20–30%) wykazują streptozocyna, dokсорubicyna, fluorouracyl, dakarbazyna i temozolomid. Stosowanie schematów wielolekowych jest bardziej skuteczne w porównaniu z monoterapią zarówno pod względem wskaźnika odpowiedzi, jak i przeżycia (mediana przeżycia — 15–30 miesięcy). Powszechnie zaleca się skojarzenie streptozocyny z dokсорubicyną lub fluorouracylem [92]. Zwiększanie liczby leków w schemacie nie powoduje zasadniczej poprawy wyników leczenia, natomiast wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia niepożądanych następstw terapii.

Ocena rzeczywistej wartości chemioterapii u chorych na wysoko zróżnicowane GEP NET o umiejscowieniu innym niż w trzustce jest trudna ze względu na niewielką liczbę badań, których wyniki są sprzeczne. Schematy chemioterapii są analogiczne do stosowanych w nowotworach umiejscowionych w trzustce. Pośrednie porównanie wyników badań prowadzonych u chorych na GEP NET wskazuje na niższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi (15–35% wobec 5–15%) w przypadku umiejscowienia nowotworów w innych narządach niż trzustka [93].

Wartość wskaźnika proliferacji ma niewątpliwą wartość prognostyczną (Ki-67 > 10% — gorsze rokowanie), ale predykcyjne znaczenie podwyższonego wskaźnika proliferacji wymaga potwierdzenia w badaniach prospektywnych (część dotychczasowych badań sugeruje większe prawdopodobieństwo odpowiedzi u chorych z podwyższoną wartością Ki-67) [94].

Postęp wiedzy na temat biologii GEP NET wskazuje na możliwość wykorzystania molekularnie ukierunkowanych leków (zwłaszcza inhibitory angiogenezy). Wyniki dotychczasowych badań z zastosowaniem inhibitora czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (bewacyzumab) oraz wielokinazowych inhibitorów angiogenezy i proliferacji (sunitynib, sorafenib, temsirolimus) są obiecujące, ale wymagają potwierdzenia [95].

3.3. Leczenie radioizotopowe

Nowotwory neuroendokryne zalicza się do nowotworów charakteryzujących się stosunkowo małą promie-

Tabela IV. Odpowiedź na leczenie guzów neuroendokrynych znakowanymi analogami SST

Table IV. Response to treatment with SST-labelled analogs in patients with neuroendocrine tumors

	Liczba chorych	CR*	PR*	MR ^	SD#	PD"
[177Lu-DOTA,Tyr ³] oktreatat [100]	131	2%	26%	19%	35%	18
[90Y-DOTA,Tyr ³] oktreatyd [101]	87	5%	23%	–	49%	20%

*CR — całkowita remisja; *PR — częściowa regresja (zmniejszenie wymiarów ognisk nowotworowych o więcej niż 50%); ^ MR — niewielka odpowiedź (zmniejszenie wymiarów ognisk nowotworowych o więcej niż 25%, lecz mniej niż 50%); #SD — stabilizacja choroby (nie są spełnione kryteria PR/MR lub PD);"PD — progresja (wzrost wymiarów ognisk nowotworowych o więcej niż 25% lub pojawienie się nowych ognisk)

niowrażliwością. Jednak dane z retrospektywnych opracowań dotyczących teleradioterapii wskazują na dobry efekt paliatywny oraz przypadki obiektywnych odpowiedzi na zastosowane leczenie [96, 97]. Opinia o niskiej skuteczności teleradioterapii może wynikać z ograniczeń w podaniu odpowiednio wysokiej dawki promieniowania jonizującego, która przy lokalizacji brzusznej ogniska pierwotnego/przerzutowego z reguły nie może przekraczać 45/50,4 Gy na ograniczony obszar jamy brzusznej, natomiast w przypadku wątroby około 30 Gy. Terapia radioizotopowa jest pozbawiona ograniczeń teleradioterapii przede wszystkim w zakresie dotyczącym tolerancji zdrowych tkanek układu pokarmowego. Dodatkowo dane z piśmiennictwa wskazują na jej skuteczność [98]. W terapii izotopowej NET wykorzystuje się znakowane izotopowo analogi SST oraz pochodne meta-jodobenzylguanidyny.

3.3.1. Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny

Dotychczasowe doświadczenia terapii radioizotopowej guzów neuroendokrynych obejmują przede wszystkim zastosowanie DOTA-Tyr³-oktreatydu i DOTA-Tyr³-oktreatatu znakowanych izotopami ¹⁷⁷Lu oraz ¹¹¹In. Z tego ostatniego radioizotopu stosowanego w początkowym okresie terapii znakowanymi radioizotopowo analogami SST zrezygnowano ze względu na mały zasięg promieniowania jonizującego. Dane z piśmiennictwa wskazują, że odpowiedź na leczenie można uzyskać u około 51–82% chorych (tab. IV).

Do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami SST kwalifikują się chorzy z wysoką ekspresją receptora dla SST potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym — III klasa gromadzenia (w przypadku zmian zlokalizowanych w wątrobie klasa IV).

Chorzy z intensywnym gromadzeniem znacznika we wszystkich ogniskach nowotworowych, których rozmiary, są niewielkie a wychwyty znacznika jednorodny, są dobrymi kandydatami do intensywnego leczenia, którego celem jest obiektywne zmniejszenie masy guza. Prawdopodobieństwo pełnej remisji ocenia się na około 5%, jednak częściowej remisji guza według kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid*

Tumors) można się spodziewać u 23–45% chorych (tab. IV). Jeśli nie wszystkie ogniska nowotworowe gromadzą radiopeptydy i/lub stwierdza się duże ogniska martwicy, celem leczenia jest efekt paliatywny pod postacią wydłużenia czasu bez progresji choroby nowotworowej oraz zmniejszenie objawów choroby nowotworowej (np. bólu, objawów zespołu rakowiaka).

Chorych z leukocytozą poniżej $3 \times 10^3/\mu\text{l}$, neutropenią poniżej $1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$, trombocytopenią poniżej $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ i klirensem kreatyniny poniżej 60 mg/ml ze względu na zwiększone ryzyko objawów ubocznych powinno się kwalifikować indywidualnie do leczenia.

Leczenie przeprowadza się z reguły w 4–5 cyklach w odstępach co 6–12 tygodni. Maksymalna aktywność całkowita przy leczeniu analogami znakowanymi ⁹⁰Y wynosi 270–400 mCi, w przypadku ¹⁷⁷Lu 800 mCi.

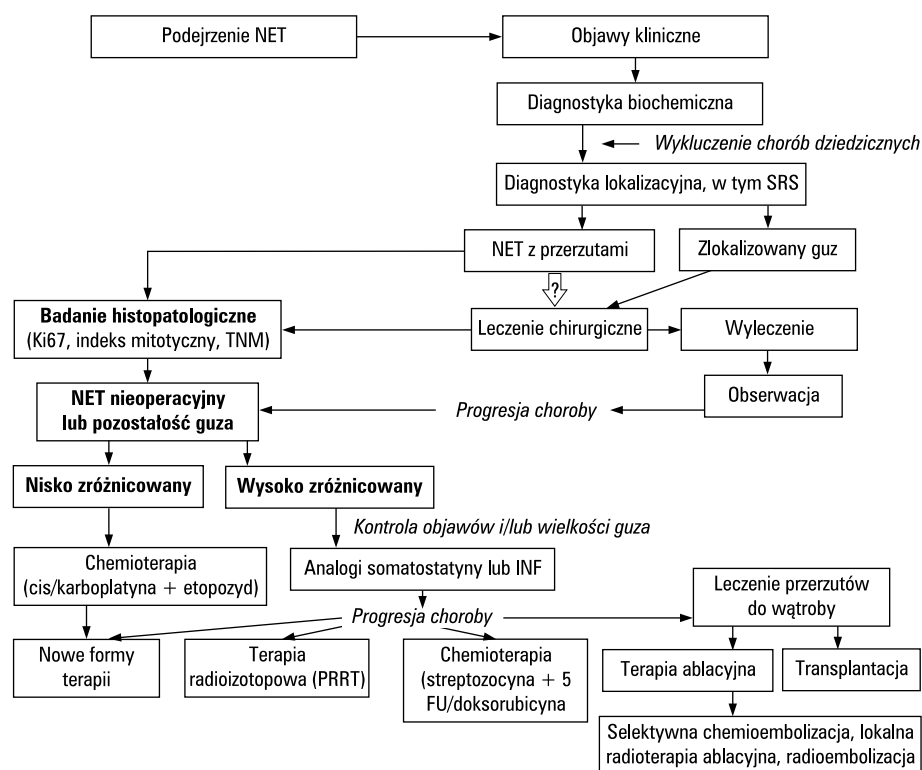
Objawy uboczne leczenia dotyczą przede wszystkim układu hematopoetycznego i nerek. Trombocytopenię i leukopenię stopnia 3. i 4. według WHO obserwuje się odpowiednio u około 1,5–25% i 0–25%. Zastosowanie przed leczeniem wlewu dodatkowo naładowanych aminokwasów — L-lizyna + arginina — zmniejsza ryzyko popromiennego uszkodzenia nerek (w Polsce można stosować roztwór aminokwasów Aminosteril®, Fresenius). W obecnie stosowanych schematach leczenia jest ona mniejsza niż 5%.

3.3.2. Leczenie ¹³¹I-mIBG

Leczenie ¹³¹I-mIBG należy rozważać u chorych z ujemną scyntyografią receptorową i gromadzeniem mIBG w guzie i/lub przerzutach. Leczenie to ma przede wszystkim charakter paliatywny i pozwala na złagodzenie objawów bólowych i zespołu rakowiaka, rzadko możliwe jest leczenie radykalne [99]. Przeciwwskazania do leczenia obejmują depresję szpiku kostnego (wg kryteriów podanych powyżej). U chorych z czynnym gruczołem tarczowym konieczne należy zablokować wychwyty niezwiązany z nośnikiem mIBG wolnego jodu 131 (zastosowanie znajduje płyn Lugola lub nadchloran sodu).

Kwalifikacja do leczenia radioizotopowego

Podstawowe badania wykonywane w celu kwalifikacji do leczenia radioizotopowego obejmują wykonanie



Rycina 2. Proponowany algorytm postępowania w GEP NET

Figure 2. Proposed algorithm of procedure in GEP NET

scyntygrafii diagnostycznej z porównaniem lokalizacji gromadzenia znacznika z lokalizacją ognisk przerzutowych w badaniu CT lub MRI, badanie morfologii krwi z rozmazem, próby wątrobowe i nerkowe wraz z klinensem kreatyniny.

Monitorowanie skuteczności leczenia radioizotopowego

W monitorowaniu skuteczności leczenia radioizotopowego badanie CT i MRI wykonuje się początkowo co 3–6 miesięcy, a po upływie 5 lat co 12 miesięcy. Scyntygrafię receptorową zaleca się po 6 i 12 miesiącach, następnie zaś w odstępach rocznych.

Podsumowanie

Leczenie chorych z nieoperacyjnymi nowotworami neuroendokrynymi układu pokarmowego z zastosowaniem znakowanych radioizotopowo (^{177}Lu i ^{90}Y) pochodnych SST — *Grade C*.

Leczenie chorych z nieoperacyjnymi nowotworami neuroendokrynymi układu pokarmowego z zastosowaniem ^{131}I -mIBG — *Grade C*.

4. Monitorowanie leczenia

Monitorowanie leczenia powinno obejmować badania kliniczne, laboratoryjne (CgA) oraz metody obrazowe.

Zaleca się monitorowanie przebiegu choroby za pomocą badań obrazowych, takich jak USG, MRI i CT, oraz oznaczanie markerów biochemicznych (CgA) co 12 miesięcy w guzach wysoko zróżnicowanych, wolno rosnących. Scyntygrafię receptorów somatostatynowych powinno się wykonywać 6 miesięcy po leczeniu chirurgicznym. Wskazania do scyntygrafii receptorowej w dalszym monitorowaniu zależą od zaawansowania klinicznego i lokalizacji guza i omówiono je w części szczegółowej.

U chorych z szybko rosnącymi guzami, z indeksem proliferacyjnym powyżej 30%, badania obrazowe powinno się wykonywać co 2–3 miesiące w zależności od przebiegu choroby. Potrzebę powtarzania SRS można rozważyć tylko w guzach wykazujących ekspresję receptorów somatostatynowych.

Algorytm postępowania w GEP NET przedstawiono na rycinie 2.

*Uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu

Ewa Bar-Andziak, Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii AM, Warszawa; Jarosław Ćwikła, Pracownia Medycyny Nuklearnej Zakładu Diagnostyki Radiologicznej CSK MSWiA, Warszawa; Wouter de Herder, Department of Endocrinology, Erasmus MC University, Rotterdam (Holandia); Józef Dzielicki, Klinika Chirurgii Wad Rozwojowych Dzieci i Traumatologii SUM, Zabrze; Massimo Falconi, Department of Surgery, Verona University, Verona (Włochy); Wanda Foltyn, Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokry-

nologii SUM, Zabrze; Zbigniew Gaciong, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawa; Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Katedra i Klinika Endokrynologii, Pracownia Medycyny Nuklearnej, CMUJ, Kraków; Arkadiusz Jeziorski, Klinika Chirurgii Onkologicznej i Ginekologii, Łódź; Aldona Kowalska, Dział Endokrynologii ŚCO, Kielce; Bożena Kryszalowicz, Klinika Chorób Wewnętrznych, Hematologii i Endokrynologii CSK MSWiA, Warszawa; Barbara Krzyżanowska-Świniarska, Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych PAM, Szczecin; Larry Kvols, Department of Oncology, South Florida University, Tampa, Fla (Stany Zjednoczone); Dermot O'Toole, Department of Gastroenterology, St. James Hospital, Dublin (Irlandia); Paweł Lampe, Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego SUM, Katowice; Violetta Matyja, Klinika Endokrynologii SUM, Zabrze; Gabriela Meleń-Mucha, Klinika Endokrynologii Katedry Endokrynologii UM, Łódź; Andrzej Milewicz, Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM, Wrocław; Ewa Nowakowska-Duława, Klinika Gastroenterologii SUM, Katowice; Joanna Omyła-Staszewska, Warszawa; Jacek Pająk, Zakład Patomorfologii SUM, Katowice; Sławomir Rudzki, I Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Lublin; Jerzy Sowiński, Klinika Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii AM, Poznań; Janusz Strzelczyk, Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii SUM, Zabrze; Krzysztof Sworcak, Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych AMG, Gdańsk; Anelli Syrenicz, Klinika Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Przemiany Materii, Szczecin; Dorota Waško-Czopnik, Klinika Gastroenterologii i Hepatologii AM, Wrocław; Marek Wroński, Warszawa; Anna Zemczak, Klinika Endokrynologii SUM, Zabrze; Wojciech Zgliczyński, Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

Piśmiennictwo

- Plöckinger U, Rindi G, Arnold R i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 394–424.
- Ramage JK, Davies AHG, Ardill J i wsp. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54: iv1–iv16.
- Bordi C, D'Adda T, Azzoni C i wsp. Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. W: Baldelli R, Casanueva FF, Tamburrano G (red.). Update in neuroendocrinology. Udine Centro UD 2004; 65–96.
- Perri P, Cavaliere F, Botti C i wsp. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. W: Baldelli R, Casanueva FF, Tamburrano G (red.). Update in neuroendocrinology. Udine Centro UD 2004; 483–512.
- Vinik A. Carcinoid tumors. Diffuse hormonal system. *Endotext.com* 2004.
- Oberg K. Carcinoid tumors, carcinoid syndrome and related disorders. W: Larsen PR i wsp. (red.). *Williams textbook of endocrinology*. Saunders, Philadelphia 2003; 1857–1874.
- Ruszniewski P, Fave GD, Cadiot G i wsp. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006; 84 (3): 158–164.
- Kos-Kudła B, Cwikła J, Jarzab B i wsp. Polskie zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (GEP NET). *Endokrynol Pol* 2006; 57: 267–272.
- Nehar D, Lombard-Bohas C, Oliveri S i wsp. Interest of chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 644–652.
- Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25: 458–511.
- Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivieri S i wsp. Interest of Chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 644–652.
- Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 1–18.
- Vinik A. Carcinoid tumors. Diffuse hormonal system. *Endotext.com* 2004.
- Woltering EA, Hilton RS, Zolfoghary CM i wsp. Validation of serum versus plasma measurements of chromogranin A levels in patients with carcinoid tumors: lack of correlation between absolute chromogranin A levels and symptom frequency. *Pancreas* 2006; 33: 250–254.
- Vinik A. Carcinoid tumors. W: De Groot LJ, Jameson JL (red.). *Endocrinology*. Wyd. 4. WB Saunders, Philadelphia 2001; 2533–2546.
- Oberg K, Kvols L, Caplin M i wsp. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15: 966–973.
- Oberg K, Stridsberg M. Chromogranins as diagnostic and prognostic markers in neuroendocrine tumours. *Adv Exp Med Biol* 2000; 482: 329–337.
- Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340: 858–868.
- Limper AH, Carpenter PC, Scheithauer B i wsp. The Cushing syndrome induced by bronchial carcinoid tumors. *Ann Intern Med* 1992; 117: 209–214.
- Ardill JE, Eriksson B. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 459–462.
- Kos-Kudła B, Foltyn W, Zemczak A i wsp. Diagnostyka i leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP NET). *Przeegl Gastroenterol* 2006; 1: 3–9.
- Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000; 62 (supl. 1): 33–38.
- Feldman JM. Urinary serotonin in the diagnosis of carcinoid syndrome. *Clin Chem* 1986; 32: 840–844.
- Sjoblom SM. Clinical presentation and prognosis of gastrointestinal tumors. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 779.
- Richter G, Stockman F, Conlon JM i wsp. Serotonin release into blood after food and pentagastrin. Studies in healthy subjects and in patients with metastatic carcinoid tumors. *Gastroenterology* 1986; 91: 612.
- Kos-Kudła B, Zemczak A, Foltyn W i wsp. Octreotide suppression test in diagnosing and predicting the outcome of therapy in patients with neuroendocrine tumors. Preliminary report. *Endokrynol Pol* 2007; 58: 123–129.
- Kos-Kudła B, Zemczak A. Współczesne metody rozpoznawania i leczenia guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego. *Endokrynol Pol* 2006; 57: 174–186.
- Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des dünnndarms. *Frakf Z Pathol* 1907; 1: 425–432.
- Nasierowska-Guttmeier A, Malinowska M. Guzy neuroendokrynne układu pokarmowego (GEP/NET) — dyskusja wokół nazewnictwa i klasyfikacji. *Przeegl Gastroenterol* 2006; 1: 1–4.
- Nasierowska-Guttmeier A. Patomorfologia guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego. *Onkologia po Dyplomie* 2005; 25–30.
- Solcia E, Klöppel G, Sobin LH (In collaboration with 9 pathologists from 4 countries). *Histological typing of endocrine tumours*, 2nd edn. WHO international histological classification of tumours. Springer, Berlin 2000.
- DeLellis RA, Lloyd RV, Hertz PU i wsp. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. IARC Press: Lyon 2004.
- Rindi G, de Herder WW, O'Toole D i wsp. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: why such guidelines and how we went about it. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 155–157.
- Rindi G, Klöppel G, Alhman H i wsp. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a trading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395–401.
- Rindi G, Klöppel G, Couvelard A i wsp. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a trading system. *Virchows Arch* 2007; 451: 757–762.
- Klöppel G, Rindi G, Anlauf M i wsp. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007; 451 (supl. 1): 9–27.
- Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ i wsp. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998; 352: 799–805.
- Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The Gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and 1st tumours. The WHO classification. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1014: 13–24.
- Woodard PK, Feldman JM, Paine SS i wsp. Midgut carcinoid tumors: CT findings and biochemical profiles. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 400–405.
- Pelaje JP, Soyer P, Boudiaf M i wsp. Carcinoid tumours of the abdomen: CT features. *Abdom Imaging* 1999; 24: 240–245.
- Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Reubi JC i wsp. ¹¹¹In-octreotide scintigraphy in oncology. *Digestion* 1993; 5 (supl. 1): 84–87.
- Shi W, Johnston CF, Buchanan KD i wsp. Localization of neuroendocrine tumours with [¹¹¹In]DTPA octreotide scintigraphy (Octreoscan): a comparative study with CT and MR imaging. *QJ Med* 1998; 1: 295–301.
- Ricke J, Klose KJ. Imaging procedures in neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000; 62 (supl. 1): 39–44.
- Kaltsas G, Rockall A, Papadogias D i wsp. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 15–27.
- Gouya H, Vignaux O, Augui J i wsp. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 987–992.

46. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW i wsp. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2271–2277.
47. Owen NJ, Sohaib SA, Peppercorn PD i wsp. MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Radiol* 2001; 74: 968–973.
48. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R i wsp. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology* 2000; 214: 483–490.
49. Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocr Rev* 2003; 24: 389–427.
50. Reubi JC, Schar JC, Waser B i wsp. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1–SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 273–282.
51. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Oei HY i wsp. Somatostatin-receptor scintigraphy in gastroenteropancreatic tumors. An overview of European results. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 15: 733: 416–424.
52. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Pauwels S i wsp. Somatostatin receptor scintigraphy. W: Freeman LM (red.). *Nuclear medicine annual*. Raven Press, New York 1995; 1–50.
53. Decristoforo C, Mather SJ, Cholewinski W i wsp. ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC: a new ^{99m}Tc -labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours; first clinical results and intra-patient comparison with ^{111}In -labelled octreotide derivatives. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1318–1325.
54. Hubalewska-Dydejczyk A, Frass-Baron K, Mikolajczak R i wsp. ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-octreotate scintigraphy, an efficient method for the detection and staging of carcinoid tumours: results of 3 years' experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 1123–1133.
55. Hubalewska-Dydejczyk A, Fröss-Baron K, Mikolajczak R i wsp. ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-octreotate scintigraphy — the efficient method of detection and staging of carcinoid tumours — three-year experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 1123–1133.
56. Hubalewska-Dydejczyk A, Kulig J, Szybiński P i wsp. Radio-Guided Surgery (RGS) with the use of ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC]octreotate in intra-operative detection of neuroendocrine tumours of gastrointestinal tract (GEP-NET). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1545–1555.
57. Cwikla JB, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski KG i wsp. Diagnostic imaging approach to gastro-entero-pancreatic carcinomas of neuroendocrine origin — single net center experience in Poland. *Neuro Endocrinol Lett* 2007; 28: 789–800.
58. Kaltsas G, Korbonits M, Heintz E i wsp. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 895–902.
59. Rufini V, Calcagni ML, Baum RP. Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 228–247.
60. Szawlowski AW. Zasady rozpoznawania i leczenia nowotworów złośliwych. W: Noszczyk W (red.). *Chirurgia*, Wyd. PZWL, Warszawa 2005; Tom I: 123–134.
61. Öberg K, Kvols L, Caplin M i wsp. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15: 966–973.
62. Öberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2001; (supl. 2): S111–S114.
63. Arnold R, Simon B, Wied M. Treatment of neuroendocrine GEP tumors with somatostatin analogs. *Digestion* 2000; 62: 84–91.
64. Maini CL, Sciuto R, Festa A i wsp. The role of nuclear medicine in GEP-NET diagnosis and therapy. W: Baldelli R, Casanueva FF, Tamburrano G (red.). *Update in Neuroendocrinology*. Udine Centro UD 2004; 529–544.
65. Caplin M, Wiedenmann B. The management of patients with neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 425–426.
66. Kos-Kudła B. The treatment of neuroendocrine tumors (NET) with somatostatin Analogs. Pawlikowski M (red.). *Somatostatin analogs in diagnostics and therapy*. Landes Bioscience 2007; 57–67.
67. Plockinger U, Rindi G, Arnold R i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 394–424.
68. Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W i wsp. The German Sandostatin Multicentre Study Group. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Gut* 1996; 38: 430–438.
69. Faiss S, Pape U-F, Böhmig MI. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors — The International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2689–2696.
70. Delaunoy T, Rubin J, Neczyporenko F i wsp. Somatostatin analogs in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 502–506.
71. Dogliotti L, Tampellini M, Stivanello M i wsp. The clinical management of neuroendocrine tumors with long-acting repeatable (LAR) octreotide: comparison with standard subcutaneous octreotide therapy. *Ann Oncol* 2001; 12 (supl. 2): S105–S109.
72. Guillermet-Guibert J, Lahlou H, Pyronnet S i wsp. Somatostatin receptors as tools for diagnosis and therapy: Molecular aspects. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005; 19: 535–551.
73. Bousquet C, Puente E, Buscail L i wsp. Antiproliferative effect of somatostatin and analogs. *Chemotherapy* 2001; 47 (supl. 2): 30–39.
74. Van Hagen PM, Krenning EP, Kwekkeboom DJ i wsp. Somatostatin and the immune and haematopoietic system; a review. *Eur J Clin Invest* 1994; 24/2: 91–99.
75. Panzuto F, Nanson S, Corleto VD i wsp. Pharmacological treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. W: Baldelli R, Casanueva FF, Tamburrano G (red.). *Update in neuroendocrinology*. Udine Centro UD 2004; 547–561.
76. Faiss S, Rath U, Mansmann U i wsp. Ultra-high-dose lanreotide treatment in patients with metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Digestion* 1999; 60: 469–476.
77. Shojamanesh H, Gibril F, Louie A i wsp. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. *Cancer* 2002; 94: 331–343.
78. Saltz L, Trochanowski B, Buckley M i wsp. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors. *Cancer* 1993; 72: 244–248.
79. Eriksson B, Renstrup J, Iman H i wsp. High-dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumor: clinical and biological effects. *Ann Oncol* 1997; 8: 1041–1044.
80. Oberg K. Carcinoid tumors, carcinoid syndrome, and related disorders. W: Larsen PR (red.). *Williams Textbook of Endocrinology*. Saunders, Philadelphia 2003: 1857–1874.
81. Wermers RA, Fatourehchi V, Kvols LK. Clinical spectrum of hyperglucagonemia associated with malignant neuroendocrine tumors. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 1030–1038.
82. Nikou GC, Toubanakis C, Nikolaou P i wsp. VIPomas: an update in diagnosis and management in a series of 11 patients. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1259–1265.
83. Schmid HA, Philippe Schoeffter P. Functional activity of the multiligand analog SOM230 at Human Recombinant Somatostatin Receptor Subtypes Supports Its Usefulness in neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (supl. 1): 47–50.
84. Hofland LJ, Lamberts SW. The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance. *Endocr Rev* 2003; 24: 28–47.
85. Falconi M, Plockinger U, Kwekkeboom DJ i wsp. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 196–211.
86. Panzuto F, Nanson S, Corleto VD i wsp. Pharmacological treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. W: Baldelli R, Casanueva FF, Tamburrano G (red.). *Update in Neuroendocrinology*. Udine Centro UD 2004; 547–561.
87. Arnold R, Rinke A, Klose KJ i wsp. Octreotide versus octreotide plus interferon — alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors, a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 761–771.
88. Faiss S, Pape UF, Böhmig M i wsp. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors — The International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2689–2696.
89. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 1–18.
90. Mitry E, Baudin E, Ducreux M i wsp. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999; 81: 1351–1355.
91. Hainsworth JD, Spigel DR, Litchy S i wsp. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3548–3554.
92. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S i wsp. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 519–523.
93. Sun W, Lipsitz S, Catalano P i wsp. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group study E1281. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4897–4904.
94. Vilar E, Salazar R, Perez-Garcia J i wsp. Chemotherapy and role of the proliferation marker Ki-67 in digestive neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 221–232.
95. Kulke MH. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: a role for targeted therapies? *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 207–219.
96. Schupak KD, Wallner KE. The role of radiation therapy in the treatment of locally unresectable or metastatic carcinoid tumors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1991; 20: 489–495.
97. Abrams RA, King D, Wilson JF. Objective response of malignant carcinoid to radiation therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1987; 13: 869–873.
98. de Jong M, Breeman WA, Bernard BF i wsp. Tumor response after ^{90}Y -DOTA(0),Tyr(3)]octreotide radionuclide therapy in a transplantable rat tumor model is dependent on tumor size. *J Nucl Med* 2001; 42: 1841–1846.
99. Buscombe JR, Cwikla JB, Caplin ME i wsp. Long-term efficacy of low activity meta-[^{131}I]iodobenzylguanidine therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumours depends on initial response. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 969–976.
100. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH i wsp. Radiolabeled somatostatin analog ^{177}Lu -DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2754–2762.
101. Paganelli G, Bodei L, Handkiewicz-Junak D i wsp. ^{90}Y -DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide in therapy of neuroendocrine malignancies. *Biopolymers* 2002; 66: 393–398.