



Guzy neuroendokrynne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)

Neuroendocrine tumors of the small intestine and the appendix — management guidelines (recommended by The Polish Network of Neuroendocrine Tumors)

Marek Bolanowski¹, Barbara Jarzab², Daria Handkiewicz-Junak², Arkadiusz Jeziorski³, Beata Kos-Kudła⁴, Wojciech Zajęcki⁵ oraz pozostali uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu*

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Akademia Medyczna, Wrocław

²Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Gliwice

³Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

⁴Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

⁵Katedra i Zakład Patomorfologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

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

Streszczenie

Przedstawiono polskie rekomendacje postępowania z chorymi na guzy neuroendokrynne (NET) jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego. Jelito cienkie, a w szczególności jelito kręte, należy do najczęstszych miejsc występowania tych guzów. Większość NET jelita cienkiego stanowią guzy wysoko zróżnicowane i powoli wzrastające. Rzadko są to nisko zróżnicowane guzy cechujące się szybkim wzrostem i złym rokowaniem. Zwykle dają nietypowe objawy, mogą być rozpoznawane przypadkowo. U około 4–10% pacjentów występują charakterystyczne objawy zespołu rakowiaka. W diagnostyce laboratoryjnej guzów przydatne jest oznaczenie stężenia chromograniny A (CgA), u chorych na rakowiaka wskaźnikiem guza pomocnym w rozpoznaniu i monitorowaniu postępu choroby lub leczenia jest ocena wydalenia kwasu 5-hydroksyindoloocetowego w moczu. Wyczerpująco przedstawiono zasady diagnostyki histopatologicznej. W diagnostyce obrazowej zastosowanie znalazły badania ultrasonograficzne, kolonoskopia, endoskopia kapsułkowa, enteroskopia dwubalonowa, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny oraz scyntygrafia receptorowa z zastosowaniem znakowanych radioizotopowo analogów somatostatyny. Leczeniem z wyboru NET jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego jest postępowanie chirurgiczne: radykalne — z zamiarem wyleczenia i paliatywne, w miarę możliwości drogą endoskopową. W farmakoterapii możliwa jest bioterapia oraz chemioterapia. W bioterapii najważniejsza jest możliwość leczenia analogami somatostatyny, które są wskazane w terapii objawowej czynnych wydzielniczo guzów. Analogi somatostatyny są lekami z wyboru w przypadku przełomu rakowiaka. Interferon α (INF- α) można podawać z tych samych wskazań co analogi somatostatyny, z wyjątkiem przełomu rakowiaka. W rozsiaanych lub zaawansowanych miejscowo nowotworach neuroendokrynnych jelita cienkiego chemioterapia jest mało skuteczna, dlatego w każdym przypadku nieresekcyjnego guza należy rozważać możliwość terapii radioizotopowej. (*Endokrynol Pol* 2008; 59 (1): 87–96)

Słowa kluczowe: guzy neuroendokrynne, rakowiak, jelito cienkie, wyrostek robaczkowy, diagnostyka, terapia

Abstract

Polish recommendations regarding management of patients suffering from neuroendocrine tumors of small intestine and appendix are presented. Small intestine, especially ileum represent most common origin of these tumors. Majority of them are well differentiated and grow slowly. Rarely, they are less differentiated with fast growth and poor prognosis. Symptoms are atypical, diagnosis could be often accidental. In 4–10% of patients typical symptoms of carcinoid syndrome are present. Chromogranin A is useful in the laboratory diagnostics, and urinary excretion of 5-hydroxyindoloacetic acid is helpful for the diagnostics and monitoring of the disease. Histopathological diagnostics was extensively described. Ultrasound, colonoscopy, capsule endoscopy, balloon enteroscopy, computed tomography, magnetic resonance and somatostatin analogs scintigraphy could be used for the visualization. The treatment of choice in the neuroendocrine tumors of small intestine and appendix is radical or palliative surgery, if possible using endoscopy. Pharmacotherapy consists of biotherapy and chemotherapy. The crucial in biotherapy is somatostatin analogs application, possible in symptomatic treatment of hormonally functioning tumors. This is treatment of choice in carcinoid crisis. Interferon alfa could be applied because of the same indications as somatostatin analogs, except for carcinoid crisis. Chemotherapy is less successful in disseminated or locally advanced intestinal neuroendocrine tumors, so radioisotope therapy should be considered in each case of unresectable tumor. (*Pol J Endocrinol* 2008; 59 (1): 87–96)

Key words: neuroendocrine tumors, carcinoid, small intestine, appendix, diagnostics, therapy



Prof. dr hab. med. Marek Bolanowski, Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej, ul. Pasteura 4, 50–367 Wrocław, tel.: 071 784 27 40, faks: 071 327 09 5, e-mail: bolan@endo.am.wroc.pl

Wstęp

Guzy neuroendokrynne (NET, *neuroendocrine tumors*) jelita cienkiego wywodzą się ze środkowej części prajelita (*midgut*). Z klinicznego punktu widzenia dzieli się je na nieczynne hormonalnie oraz wydzielające substancje o działaniu powodującym obecność charakterystycznych objawów — zespołu rakowiaka. Większość NET jelita cienkiego stanowią guzy wysoko zróżnicowane i powoli wzrastające. Rzadko są to nisko zróżnicowane drobnokomórkowe nowotwory cechujące się szybkim wzrostem i złym rokowaniem. Guzy w tej lokalizacji bardzo rzadko wchodzą w skład zespołów mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) [1–4].

Guzy neuroendokrynne końcowego odcinka jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego w przeważającej większości zbudowane są z komórek enterochromafinowych (EC, *enterochromaffin cells*) produkujących serotoninę. Niektóre guzy wykazują zdolność do wytwarzania enteroglukagonu, glukagonu i innych peptydów, co można ujawnić w badaniach immunohistochemicznych. Uważa się, że guzy końcowego odcinka jelita cienkiego tego typu zachowują się bardziej agresywnie od neuroendokrynnych guzów dwunastnicy, żołądka, zbudowanych z komórek enterochromafinopodobnych (ECL, *enterochromaffin-like cells*), czy odbyticy [5]. Zdolność do dawania przerzutów w przypadku tych guzów jest większa i mniej zależna od wielkości guza [6, 7].

1. Epidemiologia, rokowanie, przeżycie

Jelito cienkie, a w szczególności jelito kręte, należą do najczęstszych miejsc występowania NET w organizmie człowieka. Guzy neuroendokrynne jelita cienkiego występują z taką samą częstością u obu płci, w każdym przedziale wiekowym, ze szczytem w 6. i 7. dekadzie życia. Ich częstość występowania w jelicie cienkim jest większa niż w innych lokalizacjach. Szacunkowe dane mówią o częstości 2,8–8 na 1 000 000 rocznie, dotyczą one poza jelitem cienkim także wyrostka robaczkowego i poprzecznicy wstępującej [1, 2, 8]. Guzy wywodzące się z dolnej części jelita czczego i jelita krętego stanowią 23–38% wszystkich guzów endokrynnych układu pokarmowego i występują częściej niż guzy endokrynne wyrostka robaczkowego [9]. Aktywne hormonalnie NET jelita cienkiego wydzielające serotoninę (rakowiaki) są często wieloogniskowe i w 15% skojarzone z innymi nowotworami, takimi jak gruczolakorak układu pokarmowego czy rak piersi [9, 10].

W ciągu ostatnich 30 lat zaobserwowano wzrost częstości występowania guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego o 720%, a jelita cienkiego o 460%.

W tym czasie, w obrębie jelita cienkiego, nastąpił także wzrost udziału NET w odcinku krętniczym z 52 do 63,6% [11]. Ma to istotne znaczenie, ponieważ nowotwory w tym odcinku w 58% przypadków są zmianami złośliwymi, podczas gdy udział tej grupy nowotworów w obrębie całego jelita cienkiego nie przekracza 35% przypadków [11]. Większy wzrost zachorowań zaobserwowano u rasy czarnej i kobiet niż u rasy białej i mężczyzn. O ile wzrost zachorowań na NET w lokalizacji żołądkowej i odbyticy można częściowo wytłumaczyć rozwojem technik endoskopowych, o tyle takie wyjaśnienie raczej nie tłumaczy wzrostu zachorowań na guzy neuroendokrynne jelita cienkiego.

Większość guzów znajduje się w końcowym odcinku jelita krętego, w pobliżu zastawki krętniczo-kątniczej. Rokowanie w tych przypadkach zwykle jest niekorzystne, ponieważ często dają one przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych, a następnie do wątroby. Przeżycie 10-letnie uzyskuje 60% chorych bez przerzutów do wątroby w momencie rozpoznania oraz 15–25% z obecnymi przerzutami. Rokowanie poprawia się w przypadku usunięcia guza pierwotnego [1, 2, 12]. O ile NET układu pokarmowego wykrywa się w 45,4% jako zmiany miejscowe, o tyle w przypadku jelita cienkiego jest to 31,3%, a jelita krętego — jedynie 22,5% przypadków [11]. Wartości te są znacznie mniejsze niż w grupie lepiej rokujących NET żołądka, wyrostka robaczkowego i okrężnicy wraz z odbytą. W tych lokalizacjach większość wykrywanych guzów neuroendokrynnych ma charakter miejscowy i stanowią one odpowiednio 61,3; 60,5 i 59,8% przypadków [11].

Przeżycia 5-letnie dla NET jelita cienkiego wynoszą 73,8% dla zmian miejscowych, 72% dla zmian ograniczonych (regionalnych) i 43,2% dla zmian z przerzutami odległymi [11]. Z danych tych wynika, że zasadnicze znaczenie dla rokowania ma obecność przerzutów odległych. W badaniach przeżyć 5-letnich NET jelita cienkiego na przestrzeni ostatnich 30 lat nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic dla tej grupy nowotworów, chociaż widać tendencję do wydłużenia czasu życia pacjentów. W latach 1973–1977 stwierdzane przeżycia w grupie guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego, jelita cienkiego i krętego wyniosły odpowiednio: 59,1; 54,5 i 55,7%, natomiast w latach 1993–1997 odpowiednio: 67; 67,8 i 68,5% [11].

Przeżycia 5-letnie w grupie NET jelita cienkiego, bez względu na stopień zaawansowania, są nieco rzadsze niż w grupie guzów całego przewodu pokarmowego i wynoszą kolejno $62,6 \pm 1\%$ oraz $64,8 \pm 0,6\%$. Zjawisko to utrzymuje się również, gdy porównuje się przeżycia w grupie guzów o miejscowym stopniu zaawansowania (73,8 vs. 83,9%). Natomiast brak wyraźnych różnic w grupie guzów o regionalnym (72,5 vs. 72,0%) i rozległym stopniu zaawansowania (46,4 vs. 43,3%) [11].

Większość NET wyrostka robaczkowego wykrywana jest na wcześniejszym etapie zaawansowania. Sprzyja to wysokiej przeżywalności w przypadku guzów w tej lokalizacji, co szczególnie widać w grupie dzieci, gdzie ponad 80% rozpoznawanych guzów ma mniej niż 1 cm. Wielkość guza ma zasadnicze znaczenie dla wystąpienia przerzutów. I tak, dla zmian o średnicy mniejszej niż 1 cm przerzuty występują u 2%, dla zmian o średnicy 1–2 cm — u 50%, a dla zmian większych niż 2 cm — u 80–90% pacjentów [12].

2. Charakterystyka kliniczna

Guzy neuroendokrynne klinicznie dzieli się na wydzielające i niewydzielające. Podział ten odzwierciedla zdolność tych guzów do dawania objawów zespołu rakowiaka w przypadku wystąpienia przerzutów do wątroby. Zespół ten występuje u około 4–10% pacjentów, zwłaszcza z rozszanymi guzami zlokalizowanymi w okolicy krętniczo-kątniczej [9, 13]. Objawami klinicznymi zespołu rakowiaka są: zaczerwienienie skóry, biegunka, zmiany w sercu, przemijający skurcz oskrzeli. Innymi objawami mogą być bóle brzucha wywołane reakcją desmoplastyczną krezki w następstwie wydzielania czynników wzrostowych przez guz lub przerzuty w węzłach chłonnych oraz pelagropodobne reakcje skórne. Rzadkim następstwem nasilonych objawów zespołu rakowiaka może się okazać przełom rakowiaka podczas znieczulenia ogólnego lub operacji. Występują wówczas: ciężkie i długotrwałe zaczerwienienie skóry, wahania ciśnienia tętniczego, skurcz oskrzeli i zaburzenia rytmu serca [14, 15].

Małe guzy niewydzielające są zwykle bezobjawowe, bywają stwierdzane przy okazji poszukiwania źródła przerzutów lub przypadkowo podczas kolonoskopii. Większe guzy, powyżej 1 cm, zazwyczaj są złośliwe i towarzyszą im przerzuty. Głównymi objawami klinicznymi są przemijające epizody dyskomfortu brzuszno-utrzymujące się latami, często błędnie interpretowane jako zaburzenia czynnościowe. Z upływem czasu dolegliwości nasilają się, mogą prowadzić do przemijających niedrożności jelita cienkiego wywołanych reakcją desmoplastyczną krezki, a nie obecnością masy guza. Objawy kliniczne NET odcinka czczego i krętego jelita cienkiego odzwierciedlają powolny wzrost tych nowotworów. Zwykle od wystąpienia pierwszych objawów do momentu rozpoznania upływa około 7 lat [13]. Dolegliwości związane są przede wszystkim z narastającymi trudnościami w pasażu jelitowym i mają charakter przemijających bólów spastycznych brzucha, które często interpretuje się jako objaw innych chorób. W około 11% przypadków rozpoznanie nowotworu następuje podczas interwencji chirurgicznej, spowodowanej objawami ostrego brzucha na tle niedrożności lub

martwicy jelita. Objawy te mają związek z naciekiem na krezkę jelita, czemu towarzyszy silny odczyn desmoplastyczny zaburzający perystaltykę jelita i jego ukrwienie [14, 16]. Przy bezobjawowym przebiegu choroby pierwszym objawem wskazującym na rozwój guza może być podniedrożność lub niedrożność jelit.

Guzy neuroendokrynne wyrostka robaczkowego w ponad połowie przypadków wykrywa się przypadkowo po appendektomii na tle zapalenia tego narządu. O ile we wcześniejszych publikacjach obecność przerzutów oceniano na około 2% przypadków, o tyle nowsze dane wskazują, że przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych występują w 27%, a przerzuty odległe — w 8,5% przypadków [17]. Słaba symptomatologia NET przewodu pokarmowego, zwłaszcza guzów jelita cienkiego, a w szczególności jelita krętego, sprzyja rozpoznawaniu tych guzów na dalszych etapach zaawansowania.

Rozpoznanie NET końcowego odcinka jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego następuje zwykle w trzech sytuacjach klinicznych. Najczęściej pacjent jest kierowany do diagnostyki z powodu obecności przerzutów nowotworowych do wątroby, rzadziej objawy kliniczne nasuwają podejrzenie NET lub materiał pobrany podczas operacji ujawnia w badaniu morfologicznym obecność takiego guza. Ta ostatnia sytuacja występuje najczęściej w przypadku NET wyrostka robaczkowego.

3. Diagnostyka

3.1. Diagnostyka biochemiczna

W diagnostyce laboratoryjnej NET jelita cienkiego przydatne jest oznaczenie stężenia chromograniny A (CgA, *chromogranin A*) — markera czułego, lecz niezbyt specyficznego. Znacznie zwiększone stężenie CgA (> 1000 pg/ml) można traktować jako wskaźnik niekorzystnego rokowania. Stężenie CgA może być zafałszowane u chorych leczonych inhibitorami pompy protonowej (PPI, *proton pump inhibitors*). U chorych na rakowiaka czułym wskaźnikiem guza przydatnym w rozpoznaniu i monitorowaniu postępu choroby lub leczeniu jest ocena wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA, *5-hydroxyindoloacetic acid*) w moczu. Wydalanie 5-HIAA powinno być oznaczane w dwóch dobowych zbiorcach moczu [1, 12, 18, 19]. U chorych z objawami zespołu rakowiaka leczonych analogami somatostatyny (SST, *somatostatin*) występuje obniżone wydalanie 5-HIAA, korelujące ze zmniejszeniem nasilenia objawów rakowiaka, takich jak zaczerwienienie skóry czy biegunka. Falszywie wysokie wydalanie 5-HIAA może być następstwem stosowania leków, takich jak acetaaminofen, fenacetyna, fenobarbital, kofeina, kumaryna, melfalan, nikotyna, paracetamol, rezerpina, czy spożycia ananasów, awokado, bananów, kiwi, melonów,

śliwek, orzechów włoskich. Falszywie obniżonego wydalania 5-HIAA można się spodziewać u osób leczonych inhibitorami monoaminoooksydazy, kwasem acetylosalicylowym, ranitydyną czy pijących alkohol etylowy [3, 4, 12]. Oznaczenia stężeń serotoniny we krwi mogą być pomocne, gdy oznaczenia 5-HIAA są niejednoznaczne. W ocenie zaawansowania niewydolności serca w przebiegu zespołu rakowiaka z zajęciem serca przydatne może być oznaczenie N-proBNP (N-terminalny końcowy fragment propeptydu pro-natriuretycznego BNP [peptydu natriuretycznego typu B]) [20].

3.2. Diagnostyka histopatologiczna

Współcześnie od patomorfologa wymaga się znacznie więcej informacji niż tylko określenia typu guza nowotworowego. Dlatego tradycyjne rozpoznanie histopatologiczne, kończące ocenę mikroskopową, zastąpiono raportem histopatologicznym. Zawiera on opis makroskopowy materiału otrzymanego do badania, rozpoznanie typu histopatologicznego guza wraz z oceną stopnia jego dojrzałości, wyniki badań dodatkowych (zwłaszcza immunohistochemicznych), a także ocenę stopnia zaawansowania według klasyfikacji pTNM oraz resekcyjności (doszczętności) wykonanego zabiegu chirurgicznego. Przedstawione poniżej wytyczne stanowią proponowany zakres danych, jakie powinny znaleźć się w raporcie histopatologicznym NET jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego.

Guzy neuroendokrynne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe końcowego odcinka jelita czczego i jelita krętego

Dane histopatologiczne. Guzy neuroendokrynne końcowego odcinka jelita czczego i jelita krętego zwykle rozpoznaje się w materiale operacyjnym u chorych leczonych chirurgicznie z powodu objawów ostrego brzucha, niedrożności jelit lub krwawienia z przewodu pokarmowego. Mogą one być przypadkowo wykryte w czasie operacji jako nieoperacyjny guz krezki, guz uchyłka Meckela lub naciek szerzący się z wyrostka robaczkowego. W części przypadków GEP NET jelita cienkiego diagnozowane są na podstawie przerzutów do wątroby lub jajnika/ów, w przebiegu zaawansowanego nieoperacyjnego guza pierwotnego.

Guzy neuroendokrynne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP NET, *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*) jelita cienkiego zwykle występują jako pojedyncze lub mnogie (ok. 30% przypadków) wysoko zróżnicowane guzy (grupa 1 lub 2 wg Światowej Organizacji Zdrowia [WHO, *World Health Organization*]) o średnicy 0,5–3 cm. W guzach średnicy poniżej 1 cm przerzuty występują w 5% przypadków, a w zmianach powyżej 2 cm rozsiew raka rozpoznaje się w około 85% przypadków, zwykle w wątrobie. Charakterystyczną cechą

guzów jelita cienkiego jest średnica przerzutów do krezki, która w momencie diagnostyki zwykle jest większa od średnicy guza pierwotnego. Guzy końcowego odcinka jelita czczego i jelita krętego zbudowane są z komórek typu EC produkujących serotoninę. W przypadku przerzutów do wątroby towarzyszą im objawy kliniczne zespołu rakowiaka.

Diagnostyka histopatologiczna. Prawidłowa diagnostyka histopatologiczna wymaga współpracy patomorfologa z chirurgiem. Jeśli istnieje taka możliwość, to ważne obszary materiału operacyjnego (surowicówka, granice cięcia krezki itp.) powinny być przed utrwaleniem zaznaczone tuszem, najlepiej przez chirurga bezpośrednio po zabiegu operacyjnym. Następnie, utrwalony w 10-procentowej zbuforowanej formalinie fragment jelita cienkiego i/lub wyrostka robaczkowego usunięty wraz z krezką i węzłami chłonnymi podlega ocenie makroskopowej przez patomorfologa.

A. Badanie makroskopowe

Ocena makroskopowa GEP NET końcowego odcinka jelita czczego i jelita krętego

W opisie makroskopowym należy uwzględnić następujące dane:

1. Długość przesłanego do badania odcinka jelita z opisem położenia guza w stosunku do marginesów resekcji jelita oraz szerokość usuniętej krezki jelita.
2. Wielkość guza, jeśli jest to możliwe, należy podać w trzech wymiarach. Określić stan śluzówki na wysokości guza (owrzodzenie obecne/nieobecne), stosunek guza do warstw ściany jelita, a szczególnie do surowicówki i krezki. Ocenic wygląd guza na przekroju, ze zwróceniem uwagi na wylewy krwi i ogniska martwicy.
3. Jeśli stwierdza się naciekanie krezki, to należy podać jego głębokość i odległość od marginesu resekcji.
4. Obecność i wielkość węzłów chłonnych. Zwrócić uwagę na obecność węzłów w pobliżu granicy cięcia krezki i wyodrębnić je.
5. Obecność innych guzów w ścianie jelita.
6. Obraz pozostałej śluzówki jelita.

Ocena makroskopowa GEP NET wyrostka robaczkowego

W opisie makroskopowym należy uwzględnić następujące dane:

1. Długość przesłanego do badania wyrostka robaczkowego z opisem położenia guza w stosunku do marginesu resekcji wyrostka.
2. Wielkość guza, jeśli jest to możliwe, w trzech wymiarach, a przynajmniej największy wymiar guza oraz najmniejsza odległość pomiędzy guzem a marginesem resekcji.

3. Obraz guza na przekroju, ze zwróceniem uwagi na wylewy krwi i ogniska martwicy.
4. Stosunek guza do warstw ściany wyrostka, a szczególnie do surowicówki i krezki.
5. Stan surowicówki na wysokości guza.
6. Obecność zmian zapalnych w wyrostku i ich rozległość.
7. Obecność krezki wyrostka i jej stan. Jeśli stwierdza się naciekanie krezki, to należy podać głębokość tego nacieku i odległość od marginesu jej resekcji.
8. Obecność i wielkość węzłów chłonnych. Należy zwrócić uwagę na obecność węzłów w pobliżu granicy cięcia krezki i wyodrębnić je.

B. Rozpoznanie mikroskopowe

Rozpoznanie mikroskopowe powinno być ustalone na podstawie oceny reprezentatywnych wycinków pobranych z guza, marginesów chirurgicznych oraz węzłów chłonnych. Zasady diagnostyki histopatologicznej, opisane szczegółowo w części patomorfologicznej wprowadzenia do niniejszego opracowania, opierają się na ocenie:

1. Grupy histologicznej GEP NET według klasyfikacji WHO z 2000 roku, z uwzględnieniem specyfiki narządowej, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynnych (ENETS, *The European Neuroendocrine Tumor Society*) z 2004 roku [2, 21].
2. Stopnia histologicznej dojrzałości (cecha G, *grading*) [22].
3. Stopnia histologiczno-patologicznego zaawansowania nowotworu według klasyfikacji pTNM [22].
4. Stopnia klinicznego zaawansowania (*staging*).

Klasyfikacja kliniczno-patologiczna guzów NET końcowego odcinka jelita czczego i jelita krętego

1. Wysoko zróżnicowany guz neuroendokryny (*well differentiated neuroendocrine tumor*)*. Guz o niskich parametrach aktywności proliferacyjnych; IM poniżej 2/10HPF i Ki-67 < 2%:
 - 1A — guz łagodny o następujących parametrach:
 - średnicy mniejszej niż 1cm;
 - ograniczony do błony śluzowej i podśluzowej;
 - bez cech angioinwazji.
 - 1B — guz o niepewnym rokowaniu o następujących parametrach:
 - średnicy mniejszej niż 1cm, ale z cechami angioinwazji;
 - średnicy większej niż 1cm, ograniczony do błony śluzowej i podśluzowej.
2. Wysoko zróżnicowany rak neuroendokryny (*well differentiated neuroendocrine carcinoma*)*:
 - wykazuje średnią aktywność proliferacyjną; IM = 2–20/10HPF i Ki-67 ≥ 3%;
 - nacieka błonę mięśniową właściwą i głębsze warstwy;
 - obecne są przerzuty.

3. Nisko zróżnicowany rak endokryny (*small cell carcinoma*). Guz o charakterystycznej morfologii i wysokich indeksach proliferacyjnych.
4. Raki mieszane egzo- i endokryny (*mixed exocrine-endocrine carcinoma*). Nowotwory o budowie gruczolakoraków i NET w proporcjach około 50%.

*Guzy dwóch pierwszych grup mogą mieć zdolność do produkcji i wydzielania serotoniny oraz glukagonu. Brakuje danych wskazujących, aby właściwości te miały znaczenie dla ich biologii. Dlatego ocena tych właściwości nie wydaje się konieczna dla ustalenia rozpoznania histopatologicznego.

Klasyfikacja kliniczno-patologiczna guzów NET wyrostka robaczkowego

1. Wysoko zróżnicowany guz neuroendokryny (*well differentiated neuroendocrine tumor*). Guz o niskich parametrach aktywności proliferacyjnych; IM < 2/10HPF i Ki-67 < 2%:
 - 1A — guz łagodny o następujących parametrach:
 - średnicy mniejszej niż 2 cm;
 - ograniczony do ściany wyrostka (brak nacieku na surowicówkę i krezkę);
 - bez cech angioinwazji.
 - 1B — guz o niepewnym rokowaniu o następujących parametrach:
 - średnicy mniejszej niż 2 cm, ale z cechami angioinwazji;
 - średnicy większej niż 2 cm, ograniczony do ściany wyrostka.
2. Wysoko zróżnicowany rak neuroendokryny (*well differentiated neuroendocrine carcinoma*):
 - wykazuje średnią aktywność proliferacyjną; IM = 2–20/10HPF i Ki67 ≥ 3%;
 - nacieka krezkę lub surowicówkę;
 - przebiega z przerzutami.
3. Raki mieszane egzo- i endokryny (*mixed exocrine-endocrine carcinoma*). Nowotwory o budowie gruczolakoraków i guzów neuroendokrynnych.
4. *Goblet cell carcinoid* (rakowiak śluzowo-komórkowy, NET zbudowany z komórek sygnetowatopodobnych, rakowiak z komórek sygnetowatopodobnych). Nazwa *goblet cell carcinoid* jest powszechnie przyjęta i zrozumiała, dlatego zaleca się używanie terminu angielskiego, a nie polskich określeń.

*Guzy dwóch pierwszych grup mogą mieć zdolność do produkcji i wydzielania serotoniny oraz glukagonu. Brakuje danych wskazujących, aby właściwości te miały znaczenie dla ich biologii. Dlatego ocena tych właściwości nie wydaje się konieczna dla ustalenia rozpoznania histopatologicznego.

Ocena stopnia dojrzałości histopatologicznej (*grading*)

Trzystopniowa skala stopnia zróżnicowania NET opiera się na ocenie aktywności mitotycznej w preparatach barwionych hematoksyliną-eozyną oraz aktywności proliferacyjnej na podstawie badań immunohistoche-

Tabela I. Kryteria oceny stopnia histologicznej dojrzałości GEP NET na podstawie aktywności mitotycznej i proliferacyjnej**Table I. Grading system for GEP NET according to mitotic and proliferative activities**

Stopień dojrzałości histologicznej	Aktywność mitotyczna	Aktywność proliferacyjna
G1	< 2/10HPF	≤ 2%
G2	2–20/10HPF	3–20%
G3	> 20/10HPF	> 20%

micznych z przeciwciałem MIB1 (anty Ki-67). Kryteria oceny tych parametrów przedstawiono w tabeli I.

Aktywność mitotyczną przyjęto oceniać jako liczbę figur podziału na 10 dużych pól widzenia (10HPF, *high power field*), to znaczy liczonych w 10 polach widzenia pod powiększeniem 400 razy, czyli na powierzchni 2 mm². Aktywność proliferacyjną określa się za pomocą odsetka komórek wykazujących ekspresję immunohistochemiczną MIB1 (anty Ki-67) liczoną na 2000 zbadanych komórek guza. Zarówno liczbę figur podziału, jak i aktywność proliferacyjną ocenia się w obszarach nowotworu wykazujących największą aktywność.

Stopień kliniczno-patologicznego zaawansowania GEP NET końcowego odcinka jelita czczego i jelita krętego pTNM

Chociaż przyjęta klasyfikacja kliniczno-patologiczna zawiera w sobie dane o potencjale biologicznym guza, to dla pełniejszego określenia stopnia zaawansowania należy odnieść badany guz do klasyfikacji pTNM.

T — guz pierwotny

TX — nie można oceniać guza pierwotnego

T0 — brak guza pierwotnego

T1 — guz naciekający błonę śluzową i podsłuzową, mniejszy niż 1 cm

T2 — guz naciekający błonę mięśniową lub średnicy większej niż 1 cm

T3 — guz naciekający podsukawicówkę

T4 — guz naciekający surowicówkę lub okoliczne narządy

Jeśli występuje więcej niż jeden guz, wówczas niezależnie od wielkości do litery T dodajemy „m”

N — okoliczne węzły chłonne

NX — nie można oceniać węzłów

N0 — brak przerzutów do okolicznych węzłów

N1 — przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych
Ze względu na brak wystarczającej liczby badań, nie istnieje przyjęte kryterium liczby i wielkości zajętych węzłów dla rozbudowania cechy N. Jednakże na podstawie wycinkowych badań przyję-

Tabela II. Stopień klinicznego zaawansowania (staging) GEP NET końcowego odcinka jelita czczego i jelita krętego**Table II. Disease staging for endocrine tumors of the lower jejunum and ileum**

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T4	N0	M0
IIIB	Guz o każdej średnicy	N1	M0
IV	Guz o każdej średnicy	Każda	M1

to ocenę przynajmniej 12 węzłów chłonnych dla określenia cechy N.

N2 — guz naciekający błonę mięśniową lub o średnicy większej niż 1 cm

N3 — guz naciekający podsukawicówkę

N4 — guz naciekający surowicówkę lub inne narządy

M — przerzuty odległe

MX — nie można określić obecności przerzutów

M0 — brak przerzutów

M1 — obecne przerzuty odległe

W przypadku stwierdzenia obecności przerzutów odległych należy podać w nawiasie lokalizację według schematu: PUL — dla przerzutów do płuc, HEP — do wątroby i OSS — do kości.

Stopień klinicznego zaawansowania (*staging*) GEP NET końcowego odcinka jelita czczego i jelita krętego przedstawiono w tabeli II.

Stopień kliniczno-patologicznego zaawansowania GEP NET wyrostka robaczkowego pTNM

T — guz pierwotny

TX — nie można oceniać guza pierwotnego

T0 — brak guza pierwotnego

T1 — guz o średnicy mniejszej niż 1 cm, naciekający błonę podsłuzową i mięśniówkę właściwą

T2 — guz o średnicy mniejszej niż 2 cm, naciekający błonę podsłuzową, mięśniówkę właściwą i/lub podsukawicówkę lub krezkę wyrostka na obszarze mniejszym niż 3 mm

T3 — guz średnicy większej niż 2 cm, naciekający podsukawicówkę lub krezkę wyrostka na obszarze większym niż 3 mm

T4 — guz naciekający surowicówkę lub okoliczne narządy

N — okoliczne węzły chłonne

NX — nie można oceniać węzłów chłonnych

N0 — brak przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych

Tabela III. Stopień zaawansowania klinicznego (staging) GEP NET wyrostka robaczkowego

Table III. Disease staging of GEP NET tumors of appendix

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T4	N0	M0
IIIB	Guz o każdej średnicy	N1	M0
IV	Guz o każdej średnicy	Każda	M1

N1 —przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych
M — przerzuty odległe

MX — nie można określić obecności przerzutów

M0 — brak przerzutów

M1 — obecne przerzuty odległe

W przypadku stwierdzenia obecności przerzutów odległych należy podać w nawiasie ich lokalizację według schematu: PUL — dla przerzutów do płuc, HEP — do wątroby i OSS — do kości.

Stopień zaawansowania klinicznego (staging) GEP NET wyrostka robaczkowego przedstawiono w tabeli III.

Wyniki badań immunohistochemicznych

W ocenie neuroendokrynnego charakteru guza w materiale histopatologicznym podstawowe znaczenie mają reakcje immunohistochemiczne na obecność CgA i synaptofizyny (SYN, *synaptophysin*). Zdolność komórek guza do produkcji określonych, biologicznie czynnych związków wymaga zastosowania szerszego panelu przeciwciał, zwykle dostępnych tylko w wysokospecjalistycznych pracowniach. Należy jednak zaznaczyć, że guzy NET w tych okolicach nie wykazują dużej różnorodności w ich produkcji, a do podstawowych, biologicznie czynnych związków należą serotonina i enteroglukagon.

Przeciwciała użyte w badaniach immunohistochemicznych mogą mieć charakter poli- lub monoklonalny. Natomiast w samych badaniach można posługiwać się różnymi metodami wizualizacji. Mimo wynikającej z tego różnorodności metodyk wykonywania badań, nie przyjęto szczegółowego ich podawania w raporcie histopatologicznym.

Przykładowy raport histopatologiczny GEP NET wyrostka robaczkowego

Do badania przysłano wyrostek robaczkowy długości 6 cm, o średnicy 1 cm, z fragmentem krezki szerokości 1,5 cm i długości 4 cm (końcowy odcinek wyrostka nie posiada krezki). Surowicówka wyrostka błyszcząca, gładka o nastrożonych naczyńkach. Na przekroju podłużnym widoczny żółtawy, lity naciek obejmujący

część dystalną wyrostka. Największa długość nacieku — 9 mm. Zmiana wydawała się obejmować całą grubość ściany wyrostka, podchodząc pod surowicówkę, a jej wymiar poprzeczny wynosił 8 mm. Najmniejsza odległość guza od granicy cięcia wynosiła 5 cm. Nie stwierdzono węzłów chłonnych w przesłanym do badania fragmencie krezki. Wycinki do oceny mikroskopowej pobrano z następujących miejsc:

A — guz końcowego odcinka wyrostka;

B — wyrostek poza guzem;

C — granica cięcia krezki wyrostka;

D — granica cięcia wyrostka.

Rozpoznanie histopatologiczne

Wysoko zróżnicowany guz neuroendokrynni (*well differentiated neuroendocrine tumor*) G1. Grupa 1A według WHO. pT₂N_xM_x:

A — guz o średnicy do 9 mm nacieka błonę mięśniową właściwą i ogniskowo tkanki przedsurowicówkowej, podchodząc bezpośrednio pod surowicówkę na obszarze mniejszym niż 3 mm, nie nacieka surowicówki.

W badaniu immunohistochemicznym reakcja na obecność CgA i SYN jest dodatnia.

Indeks mitotyczny wynosi 0/10 HPF, a aktywność proliferacyjna z Ki 67 (MIB1) jest mniejsza niż 1%.

Nie stwierdzono cech angioinwazyjności i naciekania pni nerwowych.

B — ropne zapalenie wyrostka robaczkowego (*appendicitis purulenta*).

C — ognisk nowotworowych nie znaleziono.

D — ognisk nowotworowych nie znaleziono.

3.3. Diagnostyka lokalizacyjna

W diagnostyce obrazowej nowotworów neuroendokrynnych jelita cienkiego zastosowanie znalazły badania ultrasonograficzne, endoskopia kapsułkowa, enteroskopia dwubalonowa, tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*), rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) oraz scyntygrafia receptorowa z zastosowaniem znakowanych radioizotopowo analogów SST (scyntygrafia receptorów somatostatynowych [SRS, *somatostatin receptor scintigraphy*]). Wybór optymalnej metody obrazowania zależy od sytuacji klinicznej [23]. W rakowiakach zlokalizowanych z zajęciem serca niezbędne jest wykonanie badania echokardiograficznego. Nie należy lekceważyć możliwości wykorzystania badania rentgenowskiego klatki piersiowej do uwidocznienia przerzutów do płuc.

W przypadku poszukiwania ogniska pierwotnego zarówno CT, jak i MRI są mało przydatne ze względu na ich niewielką czułość, wynoszącą około 60%. Również wlew kontrastowy z reguły jest ujemny i pozwala jedynie na obrazowanie dużych, zaawansowanych miejscowo guzów z reakcją desmoplastyczną. Scyntygra-

fia receptorów somatostatynowych pozwala na zlokalizowanie ogniska pierwotnego u około 80% chorych (10–15% guzów nie posiada receptorów somatostatynowych). W celu dokładnej lokalizacji oraz u chorych, u których SRS jest ujemna, można rozważać wykonanie endoskopii kapsułkowej lub enteroskopii dwubalonowej.

W ocenie zaawansowania choroby nowotworowej zastosowanie mają przede wszystkim SRS i CT. Chociaż badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej jest szybką i taną metodą wykrywania zmian ogniskowych w wątrobie (której czułość ocenia się nawet na 83%), nie jest ono badaniem z wyboru przy ocenie zaawansowania choroby. Tomografia komputerowa charakteryzuje się stosunkowo dużą czułością w diagnostyce przerzutów do wątroby (ok. 88%). Poza tym CT umożliwia monitorowanie postępu choroby oraz odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).

3.4. Diagnostyka radioizotopowa

W porównaniu z badaniami radiologicznymi SRS z zastosowaniem analogów SST znakowanych radioizotopowo jest metodą czulszą, zwłaszcza w poszukiwaniu ogniska pierwotnego. W tym przypadku czułość metody wynosi 80%, natomiast w diagnostyce przerzutów do wątroby — 90% [24–26]. Wskazania do SRS obejmują:

- lokalizację ogniska pierwotnego;
- określenie stopnia zaawansowania choroby;
- monitorowanie chorego po przebytych radykalnym leczeniu chirurgicznym (wszyscy chorzy z guzami zlokalizowanymi w jelicie cienkim i guzami > 1 cm w wyrostku robaczkowym);
- kwalifikację chorych do leczenia farmakologicznego i terapii izotopowej analogami SST.

Scyntyografię receptorów somatostatynowych należy powtarzać co 12 miesięcy przez pierwszych 5 lat po zakończonym leczeniu, następnie co 2–5 lat.

4. Leczenie

4.1. Leczenie chirurgiczne

Leczenie guzów o tej lokalizacji omówiono łącznie, dlatego że z embriologicznego punktu widzenia stanowią grupę jednorodną (*midgut*).

Guzy te najczęściej lokalizują się w końcowym odcinku jelita cienkiego i wyrostku robaczkowym, często występują w postaci wieloogniskowej. Leczeniem z wyboru NET jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego jest postępowanie chirurgiczne: radykalne — z zamiarem wyleczenia i paliatywne (objawowe), mające na celu poprawę jakości życia (zmniejszenie bólu, leczenie perforacji jelita, niedrożności, krwawienia z przewodu pokarmowego, żółtaczkę mechaniczną) [19]. Należy wykorzystać możliwości leczenia endoskopo-

wego. Postępowaniem radykalnym w guzach jelita cienkiego, niezależnie od wielkości guza, jest odcinkowa lub wieloodcinkowa resekcja jelita wraz z okolicznymi węzłami chłonnymi [27, 28]. Formą leczenia chirurgicznego jest leczenie cytoredukcyjne, zmniejszające masę guza o co najmniej 90%.

Opierając się na propozycjach ENETS z 2004 roku, dotyczących leczenia guzów o zaawansowaniu miejscowym, polskie zalecenia dotyczące leczenia guzów neuroendokrynych wyrostka robaczkowego wyglądają następująco [12]:

1. Dla guzów o średnicy mniejszej niż 1 cm i zlokalizowanych w dystalnej części wyrostka operacją leczniczą jest prosta appendektomia.
2. Wskazaniem do prawostronnej hemikolektomii są następujące cechy guza:
 - średnica większa niż 1 cm;
 - cechy angio- i neuroinwazji;
 - położenie guza u podstawy wyrostka;
 - rakowiak śluzowo-komórkowy (*goblet cell carcinoid*);
 - guz mieszany egzo- i endokrynnny;
 - guz każdej wielkości naciekający kreskę wyrostka;
 - obecność utkania guza w marginesie resekcji.

W przypadku NET wyrostka robaczkowego lub jelita cienkiego z przerzutami do wątroby rekomendowanym postępowaniem jest prawostronna hemikolektomia z wycięciem przerzutów [29, 30]. W przypadku mnogich przerzutów do wątroby zaleca się cytoredukcję (wycięcie, ablacja) [31–34], a u wybranych chorych przeszczep wątroby [35].

W przypadku wykonywania appendektomii obowiązuje usunięcie krezki wyrostka robaczkowego [36]. Jeżeli w preparacie po usunięciu wyrostka z powodów nagłych zostanie rozpoznany NET i istnieją wątpliwości dotyczące jego doszczętnego usunięcia lub brakuje możliwości oceny histologicznej krezki wyrostka, należy wykonać hemikolektomię [9, 37].

Rokowanie — 5-letnie przeżycia w chorobie o charakterze miejscowym uzyskuje się u około 65% pacjentów. W przypadkach z przerzutami odległymi — u około 35% chorych [38, 39].

4.2. Leczenie farmakologiczne

W farmakoterapii NET jelita cienkiego można wykonać bioterapię oraz chemioterapię. W bioterapii najczęściej wykorzystuje się możliwość leczenia analogami SST, które są wskazane w terapii objawowej czynnych wydzielniczo NET jelita cienkiego. Analogi SST skutecznie zmniejszają nasilenie objawów zespołu rakowiaka [14, 15, 19]. Towarzyszy temu zmniejszenie stężeń markerów biochemicznych do 40%, a także poprawa objawowa u 40–80% leczonych. Antyproliferacyjny wpływ analogów SST nie jest duży, częściowej czy całkowitej odpowiedzi oczekuje się w mniej niż 10% przypadków,

natomiast zatrzymanie postępu choroby oceniane wielkością guza dotyczy 24–57% leczonych, u których dokumentowano progresję przed wdrożeniem leczenia analogiem SST. Analogi SST stanowią leki z wyboru w przypadku przełomu rakowiaka [19, 40–42].

Interferon α (INF- α , *interferon α*) można podawać z tych samych wskazań co analogi SST, z wyjątkiem przełomu rakowiaka. Według danych z piśmiennictwa, skuteczność leczenia jest podobna jak w przypadku zastosowania analogów SST, odpowiedź terapeutyczną obserwuje się z pewnym opóźnieniem [1, 3, 12]. Niemniej, należy podkreślić, że ośrodki polskie nie mają własnych doświadczeń w leczeniu INF- α nie tylko NET jelita cienkiego, ale także w innych lokalizacjach.

Ze względu na małą skuteczność, chemioterapii nie zaleca się w leczeniu chorych z wysoko zróżnicowanymi NET jelita cienkiego z przerzutami. Wskazaniami do chemioterapii są: nieradykalność zabiegu operacyjnego w guzach o wysokim stopniu proliferacji, nawrót choroby po zabiegu radykalnym w guzach o wysokim stopniu proliferacji, rozsiew choroby (przerzuty) w guzach o wysokim stopniu proliferacji, niepowodzenie innych zachowawczych metod terapii (bioterapia, terapia radioizotopowa) [1, 3, 12, 43].

Obecność niewydolności serca w następstwie zajęcia procesem chorobowym jam serca wiąże się ze skróceniem życia chorych i wymaga zastosowania odpowiedniego leczenia kardiologicznego i/lub kardiochirurgicznego [44–46].

4.3. Leczenie radioizotopowe

W przypadku rozsianych lub zaawansowanych miejscowo nowotworów neuroendokrynych jelita cienkiego chemioterapia jest mało skuteczna, dlatego w każdym przypadku nieresekcyjnego guza należy rozważać możliwość terapii radioizotopowej. Chorzy z intensywnym gromadzeniem znacznika we wszystkich ogniskach nowotworowych, jeżeli ich rozmiary są niewielkie, a wychwyty znacznika jednorodny, są dobrymi kandydatami do intensywnego leczenia radykalnego, którego celem jest pełna remisja lub przynajmniej obiektywne zmniejszenie masy guza, oceniane według kryteriów RECIST. Prawdopodobieństwo pełnej remisji ocenia się na około 5%, jednak częściowej remisji guza można się spodziewać u 23–45% chorych [47]. Leczenie paliatywne jest możliwe, jeśli nie wszystkie ogniska nowotworowe gromadzą radiopeptyd i/lub stwierdza się duże ogniska martwicy. Jego celem jest wydłużenie czasu do progresji choroby nowotworowej oraz zmniejszenie jej objawów (np. objawów zespołu rakowiaka lub dolegliwości bólowych).

U chorych, u których scyntygrafia receptorowa jest ujemna, a stwierdza się gromadzenie mIBG w guzie i/lub przerzutach, można rozważyć leczenie ^{131}I -mIBG

[48]. Leczenie to ma charakter paliatywny i pozwala złagodzić objawy bólowe i zespół rakowiaka, rzadko możliwe jest leczenie z intencją radykalną.

Podstawowe badania wykonywane w celu kwalifikacji do leczenia izotopowego obejmują wykonanie scyntygrafii diagnostycznej i porównanie ognisk gromadzenia znacznika z obrazem ognisk przerzutowych w badaniu CT lub MRI (pod kątem stwierdzenia, czy wszystkie znalezione ogniska raka wykazują ekspresję receptorów somatostatynowych), badanie morfologii krwi z rozmazem, próby wątrobowe i nerkowe wraz z klirensiem kreatyniny.

Skuteczność leczenia izotopowego monitoruje się, wykonując początkowo co 3–6 miesięcy badanie CT lub MRI, a po roku w odstępach co 6 miesięcy. Scyntyografię receptorową zaleca się po 6 i 12 miesiącach, następnie w odstępach rocznych.

4.4. Monitorowanie leczenia

W ocenie przebiegu i skuteczności leczenia chorych z rakowiakiem przydatne może być oznaczenie CgA i 5-HIAA [18, 19]. U chorych z rakowiakiem leczonych analogiem SST obniżenie wydalania 5-HIAA oraz stężenie CgA wiążą się ze zmniejszeniem intensywności i częstości objawów klinicznych (zaczerwienienie skóry, biegunka). Jednak uważa się, że wydalanie 5-HIAA nie odzwierciedla tak precyzyjnie progresji zmian czy odpowiedzi na leczenie, jak ma to miejsce w przypadku monitorowania stężenia CgA. Obserwowano dużą zgodność (80%) pomiędzy zmianą wielkości guza a zmianą stężenia CgA. Jeszcze większą zgodność (88%) stwierdzono w grupie chorych z guzami niewydzielającymi, gdzie nie ma możliwości wykorzystania innego markera [12, 19].

Przebieg kliniczny, obrazowanie wielkości zmian oraz zachowanie się stężenia CgA mogą być przydatne w ocenie skuteczności zastosowanego leczenia NET jelita cienkiego. Badania przedmiotowe i podmiotowe powinny być przeprowadzane co 3 miesiące, badania obrazowe i wskaźniki biochemiczne — co 6 miesięcy. U chorych z zespołem rakowiaka z zajęciem serca badanie echokardiograficzne należy powtarzać co 6 miesięcy. W przypadku progresji choroby kontrolne badania obrazowe i biochemiczne należy wykonywać częściej, co 3 miesiące.

*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 Endokrynologii SUM, Zabrze; Zbigniew Gaciong, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawa; Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Katedra i Kli-

nika Endokrynologii, Pracownia Medycyny Nuklearnej, CMUJ, Kraków; Aldona Kowalska, Dział Endokrynologii ŚCO, Kielce; Leszek Królicki, Zakład Medycyny Nuklearnej SP CSK, Warszawa; Barbara Krzyżanowska-Świniarska, Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych PAM, Szczecin; Bożena Kryszalowicz, Klinika Chorób Wewnętrznych, Hematologii i Endokrynologii CSK MSWiA, Warszawa; Larry Kvols, Department of Oncology, South Florida University, Tampa, Floryda (Stany Zjednoczone); Anna Nasierowska-Guttmejer, Zakład Patomorfologii CSK MSWiA, Centrum Onkologii, Warszawa; Dermot O'Toole, Department of Gastroenterology, St. James Hospital, Dublin (Irlandia); Jolanta Kunikowska, Zakład Medycyny Nuklearnej SP CSK, Warszawa; 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; Andrzej Nowak, Klinika Gastroenterologii SUM, Katowice; Ewa Nowakowska-Dułała, Klinika Gastroenterologii SUM, Katowice; Joanna Omyła-Staszewska, Klinika Onkologii, Hematologii i Chorób Wewnętrznych CSK MSWiA, Warszawa; Jacek Pająk, Zakład Patomorfologii SUM, Katowice; Sławomir Rudzki, I Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Lublin; Grażyna Rydzewska, Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii CSK MSWiA, Warszawa; Jerzy Sowiński, Klinika Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii AM, Poznań; Teresa Starzyńska, Katedra Gastroenterologii AM, Szczecin; 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; Andrzej Szawłowski, Klinika Nowotworów Górnego Odcinka Układu Pokarmowego, Centrum Onkologii, Warszawa; Romana A. Tomaszewska, Katedra Patomorfologii CMUJ, Kraków; Dorota Waško-Czopnik, Klinika Gastroenterologii i Hepatologii AM, Wrocław; Marek Wroński, Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Żywienia AM, Warszawa; Anna Zemczak, Klinika Endokrynologii SUM, Zabrze; Wojciech Zgliczyński, Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa.

Piśmiennictwo

- Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25: 458–511.
- Plöckinger U, Wiedenmann B. Diagnosis of non-functioning neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (supl. 1): 35–38.
- Bolanowski M, Kos-Kudła B. Możliwości rozpoznawania i leczenia guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego. *Post Hig Med Dośw (online)* 2005; 59: 48–55.
- Ramage JK, Davies AHG, Ardill J i wsp. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54: 1–16.
- Modlin IM, Kidd M, Latic I i wsp. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717–1751.
- Burke AP, Thomas RM, Elasyed AM i wsp. Carcinoid of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathological study of 167 cases. *Cancer* 1997; 79: 1086–1093.
- Strodel WE, Talpos G, Eckhauser F i wsp. Surgical therapy for small bowel carcinoid tumors. *Arch Surg* 1983; 118: 391–397.
- Monson JP. The epidemiology of endocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2000; 7: 29–36.
- Godwin JD. Carcinoid tumors. An analysis of 2837 cases. *Cancer* 1975; 36: 560–569.
- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934–959.
- Modlin IM, Manish C, Champaneria BS. A three-decade analysis of 3911 small intestinal neuroendocrine tumors. The rapid pace of no progress. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1–10.
- Plöckinger U, Rindi G, Arnold R i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 394–424.
- Moertel CG, Sauer W, Dockerty M. Life history of carcinoid tumor of the small intestine. *Cancer* 1961; 14: 901–912.
- Vinik AI, Thompson N, Eckhauser F i wsp. Clinical features of carcinoid syndrome and the use somatostatin analogue in its management. *Acta Oncol* 1989; 28: 389–402.
- Comaru-Schally AM, Schally AV. A clinical overview of carcinoid tumors: perspectives for improvement in treatment using peptide analogs. *Int J Oncol* 2005; 26: 301–309.
- Soga J. Carcinoids of the small intestine: a statistical evaluation of 1102 cases collected from the literature. *J Exp Clin Cancer Res* 1997; 16: 353–363.
- Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813–829.
- Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivier S i wsp. Interest of chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 644–652.
- Kos-Kudła B, Zemczak A. Współczesne metody rozpoznawania i leczenia guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego. *Endokrynol Pol* 2006; 57: 172–184.
- Lim TK, Hayat SA, Gaze D i wsp. Independent value of echocardiography and N-terminal pro-natriuretic peptide for the prediction of major outcomes in patients with suspected heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 100: 870–875.
- Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. WHO international histological classification of tumours. Wyd. 2. Springer, Berlin 2000.
- Rindi G, Klöppel G, Alhman H i wsp. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449 (4): 395–401.
- van Tuyl SA, van Noorden JT, Timmer R i wsp. Detection of small-bowel neuroendocrine tumors by video capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 66–72.
- 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. *QJM* 1998; 91: 295–301.
- Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Oei HY i wsp. Somatostatin-receptor scintigraphy in gastroenteropancreatic tumors. An overview of European results. *Ann NY Acad Sci* 1994; 15: 416–424.
- Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH i wsp. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2754–2762.
- Makridis C, Öberg K, Juhlin C i wsp. Surgical treatment of mid-gut carcinoid tumors. *World J Surg* 1990; 14: 377–383.
- Moertel CG, Sauer WG, Dockerty MB i wsp. Life history of the carcinoid tumor of the small intestine. *Cancer* 1961; 14: 901–912.
- Ihse I, Persson B, Tibblin S. Neuroendocrine metastases of the liver. *World J Surg* 1995; 19: 76–82.
- Frilling A, Rogiers X, Malagó M i wsp. Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383: 62–70.
- Andrews JC, Walker SC, Ackermann RJ i wsp. Hepatic radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: Preliminary results and clinical follow-up. *J Nucl Med* 1994; 35: 1637–1644.
- Bilchik AJ, Wood TF, Allegra D i wsp. Cryosurgical ablation and radiofrequency ablation for unresectable hepatic malignant neoplasm. *Arch Surg* 2000; 135: 657–664.
- Cha C, Lee FT, Rikkers LF i wsp. Rationale for the combination of cryoablation with surgical resection of hepatic tumors. *Gastrointest Surg* 2001; 5: 206–213.
- Chung MH, Pisegna J, Spirt M i wsp. Hepatic cytorreduction followed by a novel long-acting somatostatin analog: a paradigm for intractable neuroendocrine tumors metastatic to the liver. *Surgery* 2001; 130: 954–962.
- Doussot B, Saint-Marc O, Pitre J i wsp. Metastatic endocrine tumors: medical treatment, surgical resection, or liver transplantation. *World J Surg* 1996; 20: 908–915.
- Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM i wsp. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1987; 317: 1699–1701.
- Goede AC, Caplin ME, Winslet MC. Carcinoid tumour of the appendix. *Br J Surg* 2003; 90: 1317–1322.
- Söreide JA, van Heerden JA, Thompson GB i wsp. Gastrointestinal carcinoid tumors: Long-term prognosis for surgically treated patients. *World J Surg* 2000; 24: 1431–1436.
- Wängberg B, Westberg G, Tylén U i wsp. Survival of patients with disseminated midgut carcinoid tumors after aggressive tumor reduction. *World J Surg* 1996; 20: 892–899.
- Garland J, Buscombe JR, Bouvier C i wsp. Sandostatin LAR (long-acting octreotide acetate) for malignant carcinoid syndrome: a 3-year experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 437–444.
- 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.
- Welin SV, Tiensuu Janson E, Sundin A i wsp. High-dose treatment with a long-acting somatostatin analogue in patients with advanced midgut carcinoid tumours. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 107–112.
- Kaltsas G, Mukherjee JJ, Plowman PN i wsp. The role of chemotherapy in the nonsurgical management of malignant neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 575–587.
- Weingarten T, Abel MD, Connolly HM i wsp. Intraoperative management of patients with carcinoid heart disease having valvular surgery: a review of one hundred consecutive cases. *Anesth Analg* 2007; 105: 1192–1199.
- Bernheim AM, Connolly HM, Hobday TJ i wsp. Carcinoid heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2007; 49: 439–451.
- Müller JE, Pellikka PA, Bernheim AM i wsp. Prognosis of carcinoid heart disease: Analysis of 200 cases over two decades. *Circulation* 2005; 112: 3320–3327.
- Paganelli G, Bodei L, Handkiewicz Junak D i wsp. 90Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide in therapy of neuroendocrine malignancies. *Biopolymers* 2002; 66: 393–398.
- Buscombe JR, Cwikla JB, Caplin ME i wsp. Long-term efficacy of low activity meta-[131I]iodobenzylguanidine therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumours depends on initial response. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 969–976.