



Guzy neuroendokrynne jelita grubego (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)

Neuroendocrine tumors of the colon — management guidelines
(recommended by The Polish Network of Neuroendocrine Tumors)

**Teresa Starzyńska¹, Andrzej Szawłowski², Beata Kos-Kudła³, Leszek Królicki⁴, Jolanta Kunikowska⁴,
Anna Nasierowska-Guttmejer⁵, Sławomir Rudzki⁶, Wojciech Zgliczyński⁷
oraz pozostali uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu***

¹Klinika Gastroenterologii PAM, Szczecin

²Klinika Nowotworów Górnego Odcinka Układu Pokarmowego Centrum Onkologii, Warszawa

³Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Zabrze

⁴Zakład Medycyny Nuklearnej CSK, Warszawa

⁵Zakład Patomorfologii Centrum Onkologii, Warszawa

⁶I Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Lublin

⁷Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

*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

Guzy neuroendokrynne (NET) jelita grubego występują rzadko, ale wykrywa się je coraz częściej i liczba ta będzie wzrastać z uwagi na powszechność stosowania kolonoskopii, w tym badań przesiewowych. Ze względu na odmienne rokowanie i zasady leczenia guzy zlokalizowane w okrężnicy i odbytnicy rozpatruje się oddzielnie. W pracy przedstawiono rekomendacje Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych dotyczące zasad diagnostyki i leczenia NET jelita grubego. Omówiono także epidemiologię i charakterystykę kliniczną tych guzów. (*Endokrynol Pol* 2008; 59 (1): 97-104)

Słowa kluczowe: guzy neuroendokrynne jelita grubego, diagnostyka, leczenie, epidemiologia

Abstract

The neuroendocrine tumors (NET) of the colon are rare with a rising incidence due to an increased number of diagnostic examination including screening colonoscopy. According to distinct prognosis and treatment these tumors are classified as colonic or rectal NET. This paper provides the consensus guidelines for management of patients with these neoplasms recommended by the Polish Neuroendocrine Tumor Network Group. Furthermore the epidemiology and clinical presentation are described. (*Pol J Endocrinol* 2008; 59 (1): 97-104)

Key words: neuroendocrine tumors of the colon, management, epidemiology, clinical presentation

1. Epidemiologia

Guzy neuroendokrynne (NET, *neuroendocrine tumours*) jelita grubego występują rzadko, ale wykrywa się je coraz częściej i liczba ta będzie wzrastać ze względu na powszechność stosowania kolonoskopii, w tym badań przesiewowych [1]. Stanowią one około 20% wszystkich NET, występują najczęściej w odbytnicy [2]. Ze względu na różnice w epidemiologii, odmienne rokowanie i zasady leczenia guzy zlokalizowane w okrężnicy i odbytnicy rozpatruje się oddzielnie. Z danych doty-

czących populacji Stanów Zjednoczonych, opracowanych przez Modlina i wsp., opierających się na analizie 13 715 guzów neuroendokrynnych z bazy obejmującej 50 lat, wynika, że NET okrężnicy stanowią 7,8%, natomiast odbytnicy 13,7% nowotworów neuroendokrynnych [2]. Najczęstszą lokalizacją guzów okrężnicy jest kątnica, przy tym umiejscowieniu częściej chorują kobiety [2]. Średni wiek zachorowania wynosi 70 lat [3].

Guzy odbytnicy są trzecią co do wielkości grupą NET w układzie pokarmowym. U 13% tych chorych docho-



dzi do rozwoju drugiego nowotworu złośliwego [2]. Stanowią one 1,1–1,3% wszystkich guzów odbytnicy [4]. Wykrywa się je raz na 1000–2000 badań endoskopowych [1, 5–7]. Według autorów japońskich NET odbytnicy nieco częściej występują u mężczyzn niż u kobiet (współczynnik M/K–1,5) [8]. Natomiast dane amerykańskie wykazują podobną ilość tych nowotworów u obu płci oraz podkreślają 3–4 razy częstsze występowanie NET odbytnicy u rasy czarnej [2]. Średni wiek zachorowania wynosi 56 lat. Aktualne dane statystyczne podają 4,2 przypadku NET odbytnicy na milion mieszkańców [9].

2. Charakterystyka kliniczna

Objawy kliniczne i rokowanie NET jelita grubego korelują z ich umiejscowieniem w okrężnicy lub odbytnicy.

Guzy neuroendokrynne okrężnicy mają najgorsze rokowanie spośród wszystkich GEP NET układu pokarmowego. Pięcioletnie przeżycie dotyczy 33–60% pacjentów [3]. U 40% chorych stwierdza się przerzuty odległe przy rozpoznaniu [2, 10, 11]. Natomiast większość guzów neuroendokrynnych odbytnicy to zmiany wcześniej rozpoznane, tylko u 2,2% chorych wykrywa się przerzuty lokalne, a u 1,7% odległe w momencie rozpoznania [2, 12]. Przeżycie 5-letnie dotyczy większości pacjentów, prawie 90%. Przy występowaniu przerzutów w momencie rozpoznania odsetek ten maleje do 36–49% przy zmianach lokalnie zaawansowanych i 20–30% w chorobie uogólnionej.

Guzy okrężnicy dają objawy mało charakterystyczne, głównie dolegliwości bólowe brzucha, krwawienia z przewodu pokarmowego, biegunki, utratę masy ciała. Często pierwszym objawem jest niedokrwistość lub niedrożność przewodu pokarmowego. Sporadycznie występują objawy rakowiaka związane z produkcją serotoniny (< 5%) [3]. Przy lokalizacji w odbytnicy u połowy pacjentów nie występują objawy, a zmianę wykrywa się podczas przesiewowej lub kontrolnej kolonoskopii. Jeśli objawy występują, to do najczęstszych należą krwawienia, dyskomfort w okolicy odbytu, zmiana rytmu wypróżnień i bóle brzucha [2, 3, 5, 8]. Bardzo rzadko występuje zespół rakowiaka — 1 przypadek na 1000 chorych.

Guzy neuroendokrynne jelita grubego występują najczęściej sporadycznie, bardzo rzadko pojawiają się w przebiegu zespołów MEN i innych zespołów nowotworowych uwarunkowanych genetycznie.

3. Diagnostyka

3.1. Diagnostyka endoskopowa

Podstawową metodą diagnostyczną w przypadku NET jelita grubego jest kolonoskopia z pobraniem materia-

łu do badań morfologicznych, uzupełniona badaniem echoendoskopowym (EUS, *endoscopic ultrasonography*), głównie w przypadku zmian w odbytnicy. W guzach okrężnicy rozpoznanych jako zmiany podśluzówkowe uzupełnieniem diagnostyki mogą być mini sondy ultrasonograficzne wprowadzane przez kanał biopsyjny endoskopu.

Guzy neuroendokrynne okrężnicy to najczęściej zmiany przypominające makroskopowo naciek raka (ryc. 1), wcześniej rozpoznane mają formę polipa lub guza podśluzówkowego [8].

Większość, bo 80% NET odbytnicy, ma charakterystyczne cechy morfologiczne (ryc. 2A). Są to guzki na szerokiej podstawie, gładkie na powierzchni, pokryte prawidłowo wyglądającą lub lekko zabarwioną na żółto/biało błoną śluzową [5]. Do cech nietypowych, występujących w 20%, należą: półuszypułowany kształt, zaczerwienie błony śluzowej, centralne zagłębienie, obecność nadżerki lub owrzodzenia na powierzchni. Nietypowe cechy występują przede wszystkim w zmianach powyżej 1 cm. Obecność owrzodzenia na powierzchni wiąże się ze złym rokowaniem. Zmiany są zwykle pojedyncze. Występują najczęściej w środkowej części odbytnicy.

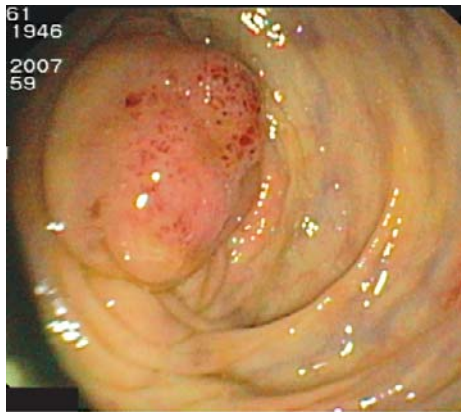
Prawidłowa diagnoza lekarza wykonującego badanie endoskopowe, opierająca się tylko na ocenie makroskopowej, dotyczy połowy pacjentów. Kolejnym do częstości rozpoznaniem jest polip [5]. W odróżnieniu od innych zmian podśluzówkowych (podnabłonkowych) u większości chorych (83%) biopsja wypadła dodatnio [5].

Ultrasonografia endoskopowa pozwala odróżnić polip od NET odbytnicy, określa stopień lokalnego zaawansowania i jest pomocna w wyborze optymalnego leczenia (leczenie endoskopowe lub chirurgiczne). Przy użyciu EUS można precyzyjnie określić wielkość zmiany, podać głębokość naciekania i opisać stan przyodbytnicznych węzłów chłonnych [13]. Czułość i specyficzność EUS w określaniu głębokości nacieku wynoszą odpowiednio 87% i 93% [14]. Echoendoskopowe cechy NET odbytnicy to: zmiana dobrze ograniczona, izo- lub hipoechogeniczna, homogenna, wywodząca się z warstwy mięśniowej błony śluzowej, naciekająca błonę podśluzową (ryc. 2B). Rzadziej dochodzi do nacieku warstw głębszych.

Przy zmianach do 1 cm nie poleca się wykonywania EUS w celu oceny głębokości nacieku [15].

3.2. Inne metody obrazowania

W ocenie stopnia zaawansowania choroby wykorzystuje się różne techniki obrazowe. Ultrasonografia jamy brzusznej jest użytecznym narzędziem do wstępnej oceny pod kątem przerzutów do wątroby i wykonania biopsji cienkoigłowej. Wielorzędowa, trójfazowa tomo-



Rycina 1. Guz neuroendokrynnny okrężnicy — obraz endoskopowy
Figure 1. Neuroendocrine tumor of the colon — endoscopic view

grafia komputerowa (CT, *computed tomography*) służy do oceny klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Tomografię komputerową wykorzystuje się przede wszystkim w ocenie stopnia zaawansowania choroby. Kolonoskopia wykonywana metodą CT może być przydatna w poszukiwaniu zmiany pierwotnej [16–20]. Podobnie jak w przypadku raka, każdy guz odbytnicy, którego doszczętnie nie usunięto, wymaga badania obrazowego miednicy.

Rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) ma wyższą czułość w ocenie drobnych przerzutów do wątroby i w ocenie kości [16, 17].

[¹¹¹In-DTPA⁰]octreotide (OctreoScan) jest użyteczny przede wszystkim do oceny rozsiewu procesu chorobowego (wykrycie ogniska pierwotnego w obrębie odbytnicy jest trudne); w Polsce dodatkowo stosowane [^{99m}Tc-EDDA/HYNIC]Tyr(3)-octreotide (czyli ^{99m}Tc-tek-trotyd, ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC albo ^{99m}Tc HYNIC-

-TOC) i [^{99m}Tc-EDDA/HYNIC]Tyr(3)-octreotate (^{99m}Tc HYNIC-TATE) [16, 17, 21].

Pozytronowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) z użyciem ¹⁸FDG jest przydatną metodą w obrazowaniu guzów nisko zróżnicowanych. W diagnostyce zmian wysoko zróżnicowanych można wykorzystać analogi somatostatyny znakowane galem ⁶⁸Ga — [⁶⁸Ga]DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotide ⁶⁸Ga-DO-TATOC. Niestety metoda ta jest rzadko stosowana ze względu na ograniczoną dostępność i wysokie koszty badania [2, 22–25].

Scyntygrafia kośćca jest bardzo przydatna w ocenie przerzutów do kości.

3.3. Diagnostyka patomorfologiczna

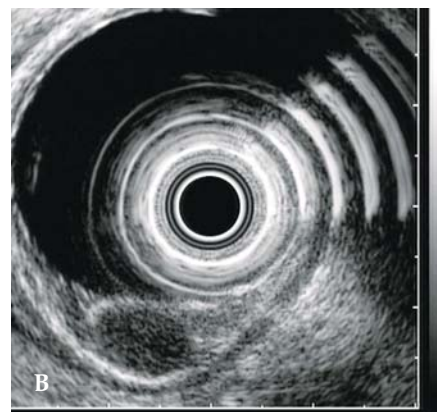
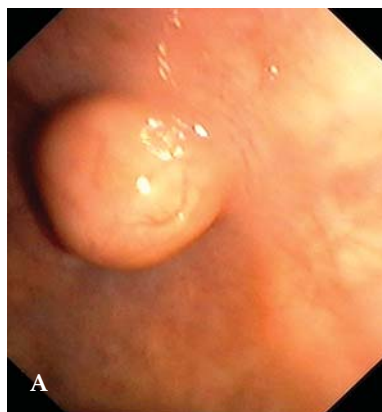
3.3.1. Materiał diagnostyczny

Typ histopatologiczny NET jelita grubego koreluje z ich umiejscowieniem w okrężnicy lub odbytnicy.

Zwykle guzy okrężnicy wykrywa się w zaawansowanym stopniu. Materiał diagnostyczny stanowią wycinki pobierane w czasie kolonoskopii lub operacji. Większość NET odbytnicy stanowią polipy, które usuwa się w całości podczas badania endoskopowego i wysyła do oceny morfologicznej.

3.3.2. Minimalny raport histopatologiczny

Aktualnie, typ histologiczny NET jelita grubego rozpoznaje się na podstawie klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2000 roku [26] oraz według zasad opracowanych przez ekspertów Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynnych (ENETS, *The European Neuroendocrine Tumor Society*) opublikowanych w *Neuroendocrinology* w 2004 roku i w 2008 roku [27, 28]. Umiejscowienie i stopień zróżnicowania guza są podstawowy-



Rycina 2. Guz neuroendokrynnny odbytnicy. A. Obraz endoskopowy; B. Obraz endosonograficzny
Figure 2. Rectal neuroendocrine tumour. A. Endoscopic view; B. Endosonography

Tabela I. Stopień klinicznego zaawansowania guzów neuroendokrynnych okrężnicy i odbytnicy**Table I.** Staging system of colorectal neuroendocrine tumors

Stopień zaawansowania	T — cecha guza	N — stan węzłów chłonnych	M — ocena przerzutów odległych
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T4	N0	M0
IIIB	Każdy T	N1	M0
IV	Każdy T	Każdy N	M1

mi kryteriami, na których opierają się wyżej wymienione ustalenia. Kolejnymi parametrami przydatnymi klinicznie są stopień kliniczno-patologicznego zaawansowania nowotworu określany według klasyfikacji pTNM [29] oraz propozycja oceny stopnia histologicznej dojrzałości (*grading*) i stopnia klinicznego zaawansowania (*staging*) [29].

3.3.2.1. Grupa histopatologiczna NET jelita grubego

Grupa 1A według WHO, wysoko zróżnicowany NET o łagodnym przebiegu rozpoznaje się w przypadku zmian:

- średnicy poniżej 2 cm;
- nacieku w błonie śluzowej lub podśluzowej;
- bez cech angioinwazyjności.

Grupę 1B według WHO, wysoko zróżnicowany NET o niepewnym rokowaniu, stanowią przypadki:

- ograniczone do błony śluzowej i podśluzowej;
- średnicy powyżej 2 cm;
- wykazujące cechy angioinwazyjności.

Grupa 2 według WHO, wysoko zróżnicowany rak neuroendokryny rozpoznaje się w przypadkach z:

- głęboką inwazją w ścianie jelita grubego;
- angioinwazyjnością;
- wyższym indeksem proliferacyjnym Ki-67 (MIB1).

Grupa 3 według WHO, nisko zróżnicowany rak neuroendokryny, rak drobnokomórkowy, jest wysoko złośliwym nowotworem wykazującym:

- rozlaną i głęboką inwazję w głąb ściany jelita;
- duży indeks proliferacyjny;
- cechy angioinwazyjności;
- naciekanie pni nerwowych.

Guzy neuroendokrynne okrężnicy i odbytnicy są przeważnie nowotworami przebiegającymi bez objawów klinicznych związanych z wydzielaniem hormonów. Mogą one jednak produkować enteroglukagon lub polipeptyd trzustkowy (PP, *pancreatic polipeptide*),

natomiast rzadko stwierdza się wydzielanie serotoniny (głównie w guzach kątnicy).

3.3.2.2. Klasyfikacja pTNM

T — guz pierwotny

TX — nie badano guza pierwotnego

T0 — nie stwierdzono obecności guza pierwotnego

T1 — guz nacieka błonę śluzową lub podśluzową
T1a — wielkości poniżej 1 cm,

T1b — wielkości 1–2 cm

T2 — guz nacieka mięśniówkę właściwą lub ma średnicę powyżej 2 cm

T3 — guz nacieka tkanki przedsurowicze/okołookrężnicze/tkankę tłuszczową okołoodbytniczą

T4 — guz nacieka przez ciągłość inne narządy/
/perforacja otrzewnej trzewnej

(dla każdego T należy dodać „m” przy zmianach mnogich)

N — regionalne węzły chłonne

NX — nie zbadano stanu okolicznych węzłów chłonnych

N0 — nie stwierdzono przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych

N1 — obecne przerzuty do węzłów chłonnych.

M — przerzut odległy

MX — nie zbadano przerzutów odległych

M0 — nie stwierdzono przerzutów odległych

M1 — obecne przerzuty odległe

3.3.2.3. Stopień klinicznego zaawansowania

Stopień klinicznego zaawansowania NET okrężnicy i odbytnicy (*staging*) opiera się na klasyfikacji pTNM. W tabeli I przedstawiono jego stopnie zaawansowania.

3.3.2.4. Stopień histologicznej dojrzałości

Ocena stopnia histologicznej dojrzałości (*grading*) NET okrężnicy i odbytnicy opiera się na podobnych kryteriach jak w pozostałych NET. Indeks proliferacyjny Ki-67 wielkości 2% jest wartością krytyczną dla guzów o wysoko zróżnicowanym obrazie histologicznym. Nowotwory wykazujące aktywność proliferacyjną poniżej 2% określa się jako wysoko dojrzałe (G1), natomiast poniżej 2% i powyżej wartości typowej dla raków nisko zróżnicowanych zwane są średnio zróżnicowanymi (G2).

Wyróżnia się trzy stopnie histologicznej dojrzałości GEP NET na podstawie następujących kryteriów:

- G1, poniżej 2 figur podziału w polu o powierzchni 2 mm² (10 pól widzenia przy powiększeniu 400 razy) i/lub indeks Ki-67 mniejszy lub równy 2%;
- G2, 2–20 figur podziału w polu 2 mm² i/lub indeks Ki-67 między 3% (określany > 2%) a 20%;
- G3, 21 lub więcej figur podziału na 2 mm² i indeksie Ki-67 powyżej 20%.

Guzy neuroendokrynne o histologicznej dojrzałości G1 i G2 wykazują zwykle rozlaną i intensywną immunohistochemiczną ekspresję chromograniny A (CgA, *chromogranin A*) i synaptofizyny (SYN, *synaptophysin*). Guzy neuroendokrynne o stopniu G3 charakteryzują się obecnością ognisk martwicy, znacząco zmniejszoną ekspresją CgA oraz silną reakcją na SYN.

Pomiar aktywności mitotycznej oraz ocenę indeksu proliferacyjnego Ki-67 należy wykonać w preparatach barwionych hematoksylina i eozyną w polach o największej aktywności (często, ale nie zawsze, na obwodzie guza). Aktywność mitotyczną określa się liczbą figur podziału w 10 polach widzenia przy powiększeniu 400 razy, a indeks Ki-67 procentem komórek z pozytywną reakcją, liczonym w stosunku do 2000 komórek guza [4, 5].

3.3.2.5. Diagnostyka biochemiczna

W NET jelita grubego diagnostyka biochemiczna pozwala potwierdzić rozpoznanie, może być użyteczna w monitorowaniu leczenia i prognozowaniu. Do podstawowych testów należą oznaczenie CgA i fosfatazy kwaśnej w surowicy krwi. Stężenie CgA zazwyczaj jest podwyższone i odpowiada nasileniu procesu nowotworowego [30–32]. Stężenie kwasu 5-hydroksyindoloocetowego (5-HIAA, *5-hydroksyindoloacetic acid*) w dobowej zbiorce moczu często jest w normie. Stężenie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hGH, *human chorionic gonadotropin*) często jest podwyższone [33].

Rzadko oznacza się polipeptyd trzustkowy i enteroglukagon. Konieczna jest weryfikacja przydatności klinicznej tych markerów w populacji europejskiej [34].

4. Leczenie

4.1. Leczenie endoskopowe

Leczenie endoskopowe NET jelita grubego dotyczy przede wszystkim zmian w odbytnicy, ponieważ zmiany w okrężnicy rozpoznaje się jako guzy zaawansowane. Natomiast 80% NET odbytnicy ma wielkość do 1 cm, nacieka warstwę podśluzową i nie ma przerzutów, dlatego nadaje się do endoskopowej terapii miejscowej [35]. Można leczyć endoskopowo także zmiany większe — do 2 cm. Warunkiem jest brak naciekania mięśniówki właściwej, niezajęte węzły chłonne, pokrywająca błona śluzowa bez owrzodzenia.

Przy leczeniu endoskopowym NET odbytnicy nie należy stosować standardowej polipektomii ani też resekcji śluzówkowej. Przy zastosowaniu tych technik nawet w ośrodkach o dużym doświadczeniu u 17–43% chorych wycięcie nie jest radykalne [36, 37]. Skuteczną i bezpieczną metodą jest endoskopowa resekcja podśluzówkowa z użyciem nasadki [15].

Najnowszymi polecanymi metodami są transanalna endoskopowa mikrochirurgia i dyssekcja podśluzówkowa [38–40]. Jeśli NET okrężnicy wielkości do 1 cm w endoskopii rozpoznano jako polip i doszczętnie usunięto, leczenie należy traktować jako wystarczające.

4.2. Leczenie chirurgiczne

4.2.1. Leczenie chirurgiczne NET okrężnicy

W leczeniu chirurgicznym NET okrężnicy rekomenduje się ogólne zasady, które przyjęte są dla gruczolakoraka jelita grubego. Jeżeli jest to możliwe, zaleca się wykonanie adekwatnej do części jelita resekcji radykalnej z regionalnymi węzłami chłonnymi. W wysoko zróżnicowanych NET z przerzutami odległymi, najczęściej do wątroby, zaleca się radykalną operację z regionalną limfadenektomią lub maksymalną cytoredukcję guza, nawet jeżeli nie uda się osiągnąć całkowitej doszczętności [41]. W przypadku nacieku przylegających narządów proponuje się wielonarządowe wycięcie w bloku tkanek, lewostronną hemikolektomię lub rozległą resekcję poprzeczną adekwatnie do rozległości splotu chłonnego [42].

W NET okrężnicy ryzyko przerzutów do wątroby jest większe niż w gruczolakoraku (wskazanie do śródoperacyjnego USG z ewentualną biopsją).

4.2.2. Leczenie chirurgiczne NET odbytnicy

Chorych z NET odbytnicy kieruje się do leczenia chirurgicznego, jeśli zmiana nie kwalifikuje się do leczenia endoskopowego (naciekanie mięśniówki właściwej, przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych). Przy braku przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych zmianę należy resekować przezodbytniczo. Ryzyko uogólnienia się choroby jest mniejsze niż przedniej resekcji [43, 44]. W guzach zaawansowanych miejscowo bez przerzutów odległych zaleca się operacje resekcyjne, najlepiej z zachowaniem zwieraczy, tak jak przednią resekcję z TME (ang. *total mesorectal excision*) lub z konieczności amputację brzuszno-kroczową. Radykalną operację wykonuje się w zmianach większych niż 2 cm lub pomiędzy 1 a 2 cm przy zajęciu błony mięśniowej. Operacje mogą być radykalne nawet przy zajętych węzłach chłonnych w guzach T3 i T4 przy braku przerzutów odległych [44–46]. Nie poznano wpływu resekcji radykalnej na rozwój przerzutów odległych.

W guzach zaawansowanych miejscowo z odległymi przerzutami nie zaleca się radykalnych resekcji ze względu na złe rokowanie. Przeżycie wynosi od 6 do najwyżej 9 miesięcy od momentu rozpoznania [47–50]. W wysoko zróżnicowanych NET przy przerzutach ograniczonych do wątroby można rozważyć radykalne miejscowe wycięcie guza z następową resekcją miększu

wątroby lub jej przeszczepem [51, 52]. W małych guzach z zajęciem okołoodbytniczych węzłów chłonnych zaleca się agresywne leczenie operacyjne, zwłaszcza w młodszych grupach wiekowych [44, 47].

Część chorych może wymagać paliatywnej resekcji odbytnicy ze względu na niedrożność lub krwawienie, lub konieczność zmniejszenia masy guza.

W przypadku przerzutów odległych agresywne leczenie chirurgiczne nie przekłada się istotnie na czas przeżycia.

4.2. Leczenie farmakologiczne

Analogi somatostatyny (SST, *somatostatin*) ze względu na rzadkie występowanie receptorów somatostatynowych, podobnie jak interferon α (INF- α , *interferon* α), zwykle są nieskuteczne.

Systemową chemioterapię rzadko stosuje się w wolno rosnących NET jelita grubego. Zaleca się ją dla guzów nisko zróżnicowanych i z wysoką aktywnością proliferacyjną [28].

Do cytostatyków stosowanych w chemioterapii NET jelita grubego należą streptozocyna, 5-fluorouracyl, doksorubicyna, cisplatyna i jej pochodne [3, 53]. Stosuje się schematy wielolekowe z uwzględnieniem streptozocyny z 5-fluorouracylem i/lub doksorubicyną, a przy guzach nisko zróżnicowanych cisplatyny i etopozydu. Ich skuteczność jest mała (< 25%).

4.3. Leczenie radioizotopowe

Leczenie radioizotopowe z zastosowaniem analogów somatostatyny znakowanych radioizotopami — emiterami promieniowania beta [^{90}Y -DOTA, Tyr³]octreotide (DOTATOC), [^{90}Y -DOTA, Tyr³] octreotate (DOTATE), [^{177}Lu -DOTA, Tyr³] octreotate (DOTATATE), [^{90}Y -DOTA, 1-NaI³]octreotide (DOTANOC) stosuje się u chorych z obecnością rozsianych ognisk przerzutowych i zmian nieoperacyjnych [16, 21, 25, 54, 55]. Obecnie brakuje danych dotyczących skuteczności leczenia radioizotopowego w tej grupie pacjentów. Terapię radioizotopową należy rozważyć u chorych z guzami neuroendokrynnymi jelita grubego wykazującymi ekspresję receptorów somatostatynowych. Leczenie radioizotopowe charakteryzuje się niewielkim odsetkiem działań niepożądanych. Dotyczą one przede wszystkim mielotoksyczności i nefrotoksyczności [25, 54, 55]. Uszkodzeniu nerek zapobiega się poprzez infuzje aminokwasów (głównie lizyny, argininy) [54].

5. Monitorowanie leczenia

Do uznanych czynników rokowniczych w NET jelita grubego należą: wielkość zmiany, głębokość naciekania, indeks mitotyczny, stan naciekania naczyń, obecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych.

Tabela II. System oceny ryzyka dla NET odbytnicy — CaRRS [4]
Table II. Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRS) classification

Liczba punktów	Wielkość guza	Głębokość nacieku	Angioinwazja	Indeks mitotyczny
0	< 1 cm	Błona śluzowa/ /podśluzowa	Brak	< 2/50 HPF
1	1–1,9 cm	Mięśniówka właściwa lub głębiej	Obecna	≥ 2/50 HPF
2	≥ 2 cm	–	–	–

Ocena ryzyka: 0 punktów — małe ryzyko, 1–2 punkty — pośrednie ryzyko, ≥ 3 punkty — wysokie ryzyko

HPF (*high power field*) — pole widzenia przy powiększeniu 400 razy

Po leczeniu endoskopowym lub chirurgicznym zmian o wielkości do 1 cm, jeśli nie stwierdzono przerzutów do węzłów chłonnych, nie zaleca się monitorowania chorych. W guzach powyżej 2 cm należy zawsze planować badania kontrolne, nawet jeśli zabieg usunięcia zmiany był radykalny. Dla nowotworów o wymiarach 1–2 cm proponuje się badania kontrolne przy obecnych cechach wysokiego ryzyka (obecność angioinwazji, zajęcie błony mięśniowej właściwej, wysoki indeks mitotyczny) [28].

Opracowano dokładny system oceny ryzyka dla NET odbytnicy, uwzględniając cztery cechy łącznie: wielkość, głębokość naciekania, inwazję naczyń i indeks mitotyczny [4]. Każdy z parametrów otrzymuje od zera do dwóch punktów (tab. II).

Zero punktów to pacjent małego ryzyka, 1–2 punkty — pośredniego i od 3 punktów — dużego ryzyka. Pacjenci z małym ryzykiem (zmiana < 1 cm, ograniczona do błony śluzowej/podśluzowej, bez naciekania naczyń, z indeksem mitotycznym < 2/50HPF) nie wymagają wykonywania badań obrazowych, za pomocą których ocenia się stopień zaawansowania, ani nie muszą być kontrolowani. U chorych z ryzykiem pośrednim należy rozważyć wykonanie badań obrazowych i prowadzić badania kontrolne. Natomiast pacjenci z dużym ryzykiem wymagają wykonania badań obrazowych przed planowanym leczeniem oraz częstych badań kontrolnych ze względu na wysokie ryzyko przerzutów odległych (47%) i wznowy miejscowej (31%).

Metodami monitorowania są: EUS, kolonoskopia, CT, MRI, CgA i fosfataza kwaśna (jeśli stężenia były podwyższone przed operacją) [28].

U chorych z dodatnimi markerami wysokiego ryzyka badania należy wykonywać w pierwszym roku co 4–6 miesięcy i dalej co roku przez 10 lat, natomiast dla chorych bez markerów wysokiego ryzyka raz w roku przez 10 lat [28].

***Uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu**

Ewa Bar-Andziak, Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii AM, Warszawa; Marek Bolanowski, Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM, Wrocław; Jarosław Cwikła, 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; Daria Handkiewicz-Junak, Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Gliwice; Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Katedra i Klinika Endokrynologii, Pracownia Medycyny Nuklearnej, CMUJ, Kraków; Barbara Jarzab, Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Gliwice; 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; Andrzej Nowak, Klinika Gastroenterologii SUM, Katowice; Ewa Nowakowska-Duflawa, Klinika Gastroenterologii SUM, Katowice; Joanna Omyła-Staszewska, Klinika Onkologii, Hematologii i Chorób Wewnętrznych CSK MSWiA, Warszawa; Jacek Pająk, Zakład Patomorfologii SUM, Katowice; Grażyna Rydzewska, Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii CSK MSWiA, Warszawa; Jerzy Sowiński, Klinika Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii AM, Poznań; Janusz Strzelczyk, Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii SUM, Zabrze; Krzysztof Sworczał, Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych AMG, Gdańsk; Anelli Syrenicz, Klinika Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Przemiany Materii, Szczecin; Romana Tomaszewska, Katedra Patomorfologii CMUJ, Kraków; Dorota Waško-Czopnik, Klinika Gastroenterologii i Hepatologii AM, Wrocław; Marek Wroński, Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologii i Żywienia AM, Warszawa; Wojciech Zajęcki, Katedra i Zakład Patomorfologii SUM, Zabrze; Anna Zemczak, Klinika Endokrynologii SUM, Zabrze

Piśmiennictwo

- Regula J, Rupiński M, Kraszewska E i wsp. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006; 355: 1863-1872.
- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-959.
- Modlin I, Kidd M, Latich I i wsp. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717-1751.
- Fahy BN, Tang LH, Klimstra D. Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRS): A strategy for preoperative outcome assessment. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 396-404.
- Shim K, Yang S, Myung S i wsp. Atypical endoscopic features of rectal carcinoids. *Endoscopy* 2004; 36: 313-316.

- Matsui K, Iwase T, Kitagawa M. Small, polypoid-appearing carcinoid tumors of the rectum: clinicopathologic study of 16 cases and effectiveness of endoscopic treatment. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1949-1953.
- Polkowski M, Pawelas A. Rakowiaki odbytnicy. 11 Warszawskie Spotkania Gastroenterologiczne, 2007. Streszczenia 53-58.
- Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract. *Cancer* 2005; 103: 1887-1595.
- Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumours. *Ann Surg* 2004; 240: 117-122.
- Van Gompel JJ, Sippel RS, Warner TF, Chen H. Gastrointestinal carcinoid tumors: factors that predict outcome. *World J Surg* 2004; 28: 387-392.
- Zuethorst JM, Taal BG. Metastatic carcinoid tumors: a clinical review. *Oncologist* 2005; 10: 123-131.
- Rosato L, De Tomaa G, Mondini G i wsp. Neuroendocrine tumours of the appendix, colon and rectum: current surgical aspects. *Chir Ital* 2007; 59: 445-452.
- Hawes RH, Fockens P. Endosonography. Saunders Elsevier 2006.
- Glancy DG, Pullyblank AM, Thomas MG. The role of colonoscopic endo-anal ultrasound scanning (EUS) in selecting patients suitable for resection by transanal endoscopic microsurgery (TEM). *Colorectal Dis* 2005; 7: 148-150.
- Fu K-J, Mashimo Y, Matsuda T i wsp. Is endoscopic ultrasonography necessary for depth evaluation of rectal carcinoid tumours 10 mm. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1238-1239.
- Plöckinger U, Rindi R, Arnold R i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 394-424.
- Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of neuroendocrine tumours. *Endocr Rev* 2004; 25: 458-511.
- Ramage JK, Davies AHG, Ardill J i wsp. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54: 1-16.
- Horton KM, Fishman EK. The current status of multidetector row CT and three-dimensional imaging of the small bowel. *Radiol Clin N Am* 2003; 41: 199-212.
- Maglinte DD, Bender GN, Heitkamp DE i wsp. Multidetector-row helical CT enteroclysis. *Radiol Clin N Am* 2003; 41: 249-262.
- 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.
- Rufini V, Calgani ML, Baum RP. Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 228-247.
- Shuren Li, Mohsen Beheshti. The radionuclide molecular imaging and therapy of Neuroendocrine tumors. *Current Cancer Drug Targets* 2005; 5: 139-148.
- Cwikła J, Królicki L, Buscombe J i wsp. Diagnostyka obrazowa guzów neuroendokrynych. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2006; 2: 18-31.
- Valkema R, de Jong M, Bakker WH i wsp. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [In-DTPA] octreotide: Rotterdam experience. *Semin Nucl Med* 2002; 32: 110-122.
- 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.
- Plöckinger U, Rindi G, Arnold R i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 419-420.
- Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R i wsp. Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumours: well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 31-39.
- Rindi G, Klöppel G, Couvelard A i wsp. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumours: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451 (4): 757-762.
- Kolby L, Bernhardt P, Sward C i wsp. Chromogranin A as a determinant of midgut carcinoid tumour volume. *Regul Pept* 2004; 120: 269-273.
- 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.
- Pirker RA, Pont J, Pohl R i wsp. Usefulness of chromogranin A as a marker for detection of relapses of carcinoid tumours. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 837-840.
- Norheim J, Oberg K, Theodorsson-Norheim E i wsp. Malignant carcinoid tumors. An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production and survival. *Ann Surg* 1987; 206: 115-125.
- Russel G, Robertson RG, Geiger WJ i wsp. Carcinoid Tumors. *American Family Physicians* 2006; 74: 430-434.
- Wang A, Ahmad N. Rectal carcinoids. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 529-535.
- Kobayashi K, Katsumata T, Yoshizawa S i wsp. Indication for endoscopic polypectomy for rectal carcinoid tumors and clinical usefulness of endoscopic ultrasonography. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 285-291.

37. Ono A, Fujii T, Saito Y i wsp. Endoscopic submucosal resection of rectal carcinoid tumours with a ligation device. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 583–587.
38. Kinoshita T, Kanehira E, Omura K i wsp. Transanal endoscopic microsurgery in the treatment of rectal carcinoid tumor. *Surg Endosc* 2007; 21: 970–974.
39. Onozato Y, Kakizaki S, Ishihara H i wsp. Endoscopic submucosal dissection for rectal tumors. *Endoscopy* 2007; 39: 423–427.
40. Merg A, Wirtzfeld D, Wang J i wsp. Viability of endoscopic and excisional treatment of early rectal carcinoids. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 893–897.
41. Vogelsang H, Siewert JR. Endocrine tumors of the hindgut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 739–751.
42. Berardi RS. Carcinoid tumors of the colon (exclusive of the rectum). *Dis Colon Rectum* 1972; 15: 383–391.
43. Araki Y, Isomoto H, Shirouzu K. Clinical efficacy of video-assisted gassless transanal endoscopic microsurgery (TEM) for rectal carcinoid tumor. *Surg Endosc* 2001; 15: 402–404.
44. Maeda K, Maruta M, Utsumi T i wsp. Section 6. Digestive organs. Minimalny invasive surgery for carcinoid tumors in the rectum. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 222–226.
45. Jetmore AB, Ray JE, Gathright JB Jr i wsp. Rectal carcinoids: The most frequent carcinoid tumor. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 717–725.
46. Schindl M, Niederle B, Häfner M i wsp. Stage-dependent therapy of rectal carcinoid tumors. *World J Surg* 1998; 22: 628–634.
47. Klöppel G, Heitz PU, Capella C i wsp. Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. *World J Surg* 1996; 20: 132–141.
48. Naunheim KS, Zeitels J, Kaplan EL i wsp. Rectal carcinoid tumors — treatment and Prognosis. *Surgery* 1983; 94: 670–676.
49. Stinner B, Kisker O, Zielke A i wsp. Surgical management for carcinoid tumors of small bowel, appendix, colon, and rectum. *World J Surg* 1996; 20: 183–188.
50. Sauven P, Ridge JA, Quan SH i wsp. Anorectal carcinoid tumors. Is aggressive surgery warranted? *Ann Surg* 1990; 211: 67–71.
51. Azizkhan RG, Tegtmeyer CJ, Wanebo HJ. Malignant rectal carcinoid: A sequential multidisciplinary approach for successful treatment of hepatic metastases. *Am J Surg* 1985; 149: 210–214.
52. Ringe B, Lorf T, Döpkens K i wsp. Treatment of hepatic metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Role of liver transplantation. *World J Surg* 2001; 25: 697–699.
53. Rosenberg JM, Welch JP. Carcinoid tumors of the colon. A study of 72 patients. *Am J Surg* 1985; 149: 775–779.
54. Rolleman EJ, Valkema R, de Jong M i wsp. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 9–15.
55. Esser JP, Krenning EP, Teunissen JJ i wsp. Comparison of [(177)Lu-DO-TA(0),Tyr(3)]octreotate and [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotide: which peptide is preferable for PRRT? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33 (11): 1346–1351.