



Nowotwory neuroendokryne żołądka i dwunastnicy z uwzględnieniem *gastrinoma* — zasady postępowania (rekomentowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych)

Gastroduodenal neuroendocrine neoplasms including *gastrinoma* — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)

Grażyna Rydzewska¹, Andrzej Cichocki², Jarosław B. Ćwikła³, Wanda Foltyn⁴, Alicja Hubalewska-Dydejczyk⁵, Grzegorz Kamiński⁶, Anna Lewczuk⁷, Anna Nasierowska-Guttmejer⁸, Ewa Nowakowska-Duńska⁹, Joanna Pilch-Kowalczyk¹⁰, Anna Sowa-Staszczak¹¹, Beata Kos-Kudła⁴

oraz pozostali Uczestnicy II Konferencji Okrągłego Stołu (afiliacje na końcu rozdziału)

Elżbieta Andrysiak-Mamos, Tomasz Bednarczuk, Jolanta Blicharz-Dorniak, Marek Bolanowski, Andrzej Deptała, Daria Handkiewicz-Junak, Marek Hartleb, Michał Jarzab, Arkadiusz Jeziorski, Dariusz Kajdaniuk, Aldona Kowalska, Robert Król, Leszek Królicki, Jolanta Kunikowska, Katarzyna Kuśnierz, Paweł Lampe, Dariusz Lange, Magdalena Londzin-Olesik, Przemysław Majewski, Bogdan Marek, Gabriela Meleń-Mucha, Andrzej Nowak, Waldemar Patkowski, Violetta Rosiek, Marek Ruchała, Sławomir Rudzki, Philippe Ruszniewski, Teresa Starzyńska, Katarzyna Steinhof-Radwańska, Janusz Strzelczyk, Wojciech Zajęcki, Piotr Zdunowski, Anna Zemczak

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych, Warszawa

²Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

³Katedra Radiologii, Wydział Nauk Medycznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn

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

⁵Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

⁶Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

⁷Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

⁸Zakład Patomorfologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych, Warszawa, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

⁹Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

¹⁰Katedra Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

¹¹Zakład Medycyny Nuklearnej, Szpital Uniwersytecki, Kraków

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2013; 64 (6): 444–458

Streszczenie

W niniejszej pracy przedstawiono uaktualnione zalecenia grupy ekspertów Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynych dotyczące zasad postępowania w nowotworach neuroendokrynych żołądka i dwunastnicy z uwzględnieniem *gastrinoma*. Omówiono epidemiologię, patogenezę i obraz kliniczny tych nowotworów. Przedstawiono zalecenia dotyczące zasad postępowania diagnostycznego, z uwzględnieniem diagnostyki biochemicznej, histopatologicznej oraz lokalizacyjnej. Uwzględniono także zasady postępowania terapeutycznego, w tym leczenie endoskopowe i chirurgiczne, oraz omówiono możliwości leczenia farmakologicznego i radioizotopowego. Przedstawiono także zalecenia odnośnie monitorowania chorych z NEN żołądka, dwunastnicy z uwzględnieniem *gastrinoma*. (Endokryinol Pol 2013; 64 (6): 444–458)

Słowa kluczowe: nowotwory neuroendokryne; żołądek; dwunastnica; *gastrinoma*; diagnostyka; terapia; zalecenia

Abstract

This paper presents the updated Polish Neuroendocrine Tumour Network expert panel recommendations on the management of neuroendocrine neoplasms (NENs) of the stomach and duodenum, including *gastrinoma*. The recommendations discuss the epidemiology, pathogenesis and clinical presentation of these tumours as well as their diagnosis, including biochemical, histopathological and localisation diagnosis. The principles of treatment are discussed, including endoscopic, surgical, pharmacological and radionuclide treatment. Finally, recommendations on patient monitoring are given. (Endokryinol Pol 2013; 64 (6): 444–458)

Key words: neuroendocrine neoplasms; stomach; duodenum; *gastrinoma*; diagnostics; therapy; guidelines



Prof. dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła, Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Ceglana 35, 40–952 Katowice, tel./faks: +48 32 358 13 66, e-mail: endoklin@sum.edu.pl

1. Epidemiologia i patogeneza

1.1. Nowotwory neuroendokrynne żołądka

Nowotwory neuroendokrynne (NEN, *neuroendocrine neoplasms*) żołądka stanowią około 23% wszystkich tego typu guzów przewodu pokarmowego i około 1% wszystkich nowotworów żołądka [1]. Częstość występowania ocenia się na 1–2 przypadki na 1 000 000 osób na rok (1,2/1 000 000 mężczyzn, 1,8/1 000 000 kobiet). W latach 1981–2000 zanotowano 8–9-krotny wzrost występowania NEN żołądka (g-NEN). Powodem jest rosnąca wykrywalność dzięki dostępności badań endoskopowych [2]. W żołądku występują cztery typy kliniczno-patogenetyczne g-NEN, różniące się obrazem klinicznym i histopatologicznym oraz postępowaniem diagnostycznym i terapeutycznym.

Patogeneza

Typ 1 i typ 2 guzów rozwija się z komórek enterochromatofinopodobnych (ECL, *enterochromaffin-like*) błony śluzowej żołądka w odpowiedzi na przewlekłe, nadmierne wydzielanie gastryny. Hipergastrynemia wtórna spowodowana achlorhydrią w przebiegu zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka odpowiedzialna jest za rozwój g-NEN typu 1. Pierwotna hipergastrynemia w zespole Zollinger-Ellisona (ZES, *Zollinger-Ellison syndrome*), sporadycznym bądź skojarzonym z zespołem mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (MEN1, *multiple endocrine neoplasia 1*) odpowiada za g-NEN typu 2. Gastryna i jej pochodne stymulują proliferację, migrację i różnicowanie komórek ECL, co w konsekwencji prowadzi do ich hiperplazji i dysplazji. Hipergastrynemia, bez współdziałania czynnika/czynników transformujących, nie powoduje rozwoju g-NEN [2]. Czynnikiem transformującym u chorych z MEN1 może być defekt meniny. W zanikowym zapaleniu żołądka nie zdefiniowano czynnika transformującego. W piśmiennictwie wymieniane są: białko hamujące apoptozę BCL2, białko p53, czynnik wzrostu fibroblastów (FGE, *fibroblast growth factor*), transformujący czynnik wzrostu α (TGF- α , *transforming growth factor α*) i nieprawidłowe działanie białka Regla hamującego rozrost komórek ECL [3].

Typ 1

Nowotwory neuroendokrynne żołądka typu 1 (70–80% g-NEN) występują u chorych z zapaleniem zanikowym błony śluzowej, częściej u kobiet, rozpoznawane są najczęściej między 5. a 7. dekadą życia. Należy się spodziewać, że dostępność badań endoskopowych i wykonywanie gastrokopii u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi spowoduje w przyszłości obniżenie wieku pacjentów z rozpoznaniem g-NEN typu 1 [4, 5].

Rzadko objawowe klinicznie rozpoznawane są podczas diagnostyki endoskopowej objawów dyspeptycznych lub niedokrwistości, częściej makrocytarnej niż z niedoboru żelaza [5]. Mnogie polipy o średnicy < 1 cm lub „microcarcinoids” znajdujące w biopsji błony śluzowej żołądka stanowią 65% przypadków. W 70–85% są NEN G1 według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2010 roku [6, 7]. Rzadko mają charakter inwazyjny. Zdolność do dawania przerzutów rośnie wraz z wielkością guza [2]. Prawie zawsze są guzami wolno rosnącymi z dobrym rokowaniem (do 100% pacjentów z 10-letnim przeżyciem). Są nieczynne hormonalnie: mniej niż 1% chorych z g-NEN typu 1 prezentuje objawy atypowego zespołu rakowiaka.

Typ 2

To najrzadsza (5–6%) postać g-NEN. Występuje wyłącznie w przebiegu *gastrinoma*: u 23–29% chorych z ZES/MEN1 i 1–3% przypadków postaci sporadycznej [2, 5, 8]. Klinicznie obecny jest zespół Zollingera-Ellisona. Nowotwory są zwykle małe (< 1–2 cm) i często mnogie, zlokalizowane w dnie i trzonie żołądka, tylko sporadycznie we wpuszcisku. Zaliczane są do wysokozróżnicowanych NEN (G1/G2 wg WHO 2010), z dobrym rokowaniem mimo obecności przerzutów nawet u 35% pacjentów w momencie postawienia rozpoznania [8].

Typ 3

Ten typ to 14–25% przypadków g-NEN. Częściej rozpoznawany jest u mężczyzn po 50. roku życia. Nie zidentyfikowano czynników predysponujących. Guzy są pojedyncze, > 2 cm średnicy z owrzodzeniami na powierzchni, zlokalizowane w dnie i trzonie żołądka. Zaliczane są do raków neuroendokrynnych (g-NEC wg WHO 2010). W 100% dają przerzuty do węzłów chłonnych i wątroby. Zgony z powodu g-NEC są w 25–87% przypadków w zależności od stopnia zróżnicowania raka i obecności przerzutów [1].

Typ 4

Obecnie proponuje się podział guzów neuroendokrynnych żołądka typu 3 na podtyp 3 i 4. Typ 3 stanowią zmiany sporadyczne nieczynne hormonalnie, natomiast typ 4 to raki niskozróżnicowane lub wywodzące się z komórek produkujących ACTH, serotoninę oraz mieszane raki endo-egzokrynne [2, 5]. Z klinicznego punktu widzenia przebieg nowotworów typu 3 i 4 jest podobny i podział ten ma mały wpływ na wybór postępowania.

1.2. Nowotwory neuroendokrynne dwunastnicy

Według statystyk amerykańskich stanowią 2–3% wszystkich guzów dwunastnicy [2, 9]. W 50–70%

należą do wysokozróżnicowanych NEN (G1 wg WHO 2010). Wyróżnia się 5 typów guzów neuroendokrynnych dwunastnicy (d-NEN) [9]: 1) *gastrinoma* (27–58%); 2) nowotwory nieczynne hormonalnie, ale z dodatnim badaniem immunohistochemicznym na obecność serotoniny i kalcytoniny; 3) produkujące somatostatynę (SST, *somatostatin*) (23–75%), ale bez klinicznego obrazu somatostatynoma; 4) niskozróżnicowane raki dwunastnicy oraz 5) nowotwory typu przyzwójaka gangliocytowego (rzadko występujące). Niektórzy wyłączają z tej grupy guzy zlokalizowane w brodawce Vatera i jej okolicy (ok. 20% d-NEN), które przebiegiem klinicznym bardziej przypominają nowotwory trzustki i często współistnieją z chorobą Recklinghausena [9]. Ponad 90% d-NEN zlokalizowanych jest w opuszce (58%) i części zstępującej (33%) dwunastnicy. d-NEN są zazwyczaj małe (> 75% jest < 2 cm średnicy), ograniczone do błony śluzowej i podśluzowej, jednak w momencie rozpoznania w 40–60% przypadków obecne są przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych. Przerzuty do wątroby występują u mniej niż 10% chorych. Mnogie d-NEN sugerują MEN1 [8].

2. Charakterystyka kliniczna

2.1. Nowotwory neuroendokrynnie żołądka

Typ 1 g-NEN nie ma charakterystycznego obrazu klinicznego. Zazwyczaj rozpoznawany jest podczas gastrokopii wykonywanej z powodu objawów dyspeptycznych. Choroba przebiega najczęściej łagodnie i po leczeniu endoskopowym lub chirurgicznym wymaga jedynie okresowej kontroli endoskopowej. Cechą charakterystyczną jest nawrotowość — średni czas wolny od nawrotu wynosi 24 miesiące [6].

W typie 2 g-NEN dominują objawy ZES (opisane przy *gastrinoma*). Konieczne jest wykonanie, opisanych w części pierwszej „Zalecenia ogólne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)” (*patrz str. 2–28*), badań przesiewowych w kierunku zespołu MEN1 [8].

Raki g-NEC klinicznie manifestują się bólami brzucha, niedokrwistością i utratą masy ciała. Charakteryzują się złośliwym przebiegiem i obecnością przerzutów w momencie rozpoznania [3].

Nowotwory neuroendokrynnie żołądka bardzo rzadko (< 1%) są przyczyną atypowego zespołu raka wiaka. Napadowe zaczerwienienie twarzy trwa zwykle dłużej, łączy się ze łzawieniem, często ze spadkiem ciśnienia tętniczego. W odróżnieniu od typowego zespołu raka wiaka, nadmiar histaminy może powodować przerost skóry twarzy („twarz lwia”) i jej zasinienie. Zdarza się także uszkodzenie wsierdza [10].

2.2. Nowotwory neuroendokrynnie dwunastnicy

2.2.1. Gastrinoma

Gastrinoma są nowotworami neuroendokrynnymi zlokalizowanymi w dwunastnicy (70%), trzustce (25%), rzadko w innych lokalizacjach (5%: żołądek, wątroba, jajnik, płuca), wydzielającymi gastrynę i powodującymi zespół kliniczny ZES. Hipergastrynemia powoduje hipersekrecję kwasu żołądkowego i w rezultacie chorobę wrzodową i chorobę refluksową o ciężkim przebiegu [11, 12].

Gastrinoma są nowotworami wysokozróżnicowanymi (NEN G1/G2).

Na uwagę zasługują, zależne od lokalizacji i współistnienia MEN1, cechy *gastrinoma* [8, 12–14]:

Gastrinoma dwunastnicy:

- 50–88% przypadków postaci sporadycznej *gastrinoma* zlokalizowanych jest w dwunastnicy;
- 70–100% ZES/MEN1 zlokalizowanych jest w dwunastnicy;
- są małe (77% < 1 cm);
- wykazują inwazyjność miejscową;
- najczęściej zlokalizowane są w opuszce i części zstępującej dwunastnicy;
- dają przerzuty do najbliższych węzłów chłonnych;
- przerzuty do wątroby występują rzadko (5–10%).

Gastrinoma trzustki:

- są duże (średnio 3,8 cm, 6% < 1 cm);
- mogą lokalizować się w każdej części trzustki;
- częste są przerzuty do wątroby (25–35%).

Gastrinoma w przebiegu MEN1/ZES:

- u 20–30% pacjentów z ZES rozpoznaje się MEN1;
- MEN1/ZES w 70–100% ma lokalizację dwunastniczą, prawie zawsze guzy są mnogie;
- 15% ma agresywny przebieg kliniczny;
- średni wiek w momencie rozpoznania to 32–35 lat (dla postaci sporadycznej: 48–55 lat);
- u 45% chorych objawy ZES wyprzedzają o kilka lat objawową hiperkalcemię;
- 25% chorych MEN1/ZES ma ujemny wywiad rodzinny w kierunku MEN1.

Zespół Zollingera-Ellisona należy podejrzewać u chorych z chorobą wrzodową [12]:

- z mnogimi owrzodzeniami górnego odcinka przewodu pokarmowego, z nietypową ich lokalizacją;
- nawrotami po leczeniu;
- współistnieniem ciężkiego zapalenia przełyku;
- negatywnym badaniem w kierunku *H. pylori*;
- powikłaniami choroby wrzodowej (perforacja przewodu pokarmowego, krwawienia)
- biegunką;
- pogrubieniem fałdów błony śluzowej żołądka (obecne u 92% chorych z ZES).

Najczęstszymi objawami *gastrinoma* są uporczywe bóle w nadbrzuszu (u 66%), nudności (u 38%), wymioty (u 24%), biegunka (u 76%) ustępująca po zastosowaniu inhibitorów pompy protonowej (PPI, *protein pump inhibitors*) — co jest bardzo charakterystyczną cechą, utrata masy ciała (u 12%), krwawienia z przewodu pokarmowego. Objawy kliniczne nie różnią się między trzustkową i dwunastniczą lokalizacją *gastrinoma* [12].

Infekcja *Helicobacter pylori* jest obecna rzadziej u pacjentów z ZES (u 24–48%) w porównaniu z idiopatyczną chorobą wrzodową (u 90%). Z tego powodu ujemne badanie w kierunku *H. pylori* u chorych z nawracającą chorobą wrzodową, którzy nie przyjmują NLPZ czy kwasu acetylosalicylowego powinno budzić podejrzenie *gastrinoma* [15].

Rozpoznanie ZES wymaga stwierdzenia hipergastrynemii na czczo w obecności hipersekcji kwasu solnego albo niskiego pH (pH < 2) środowiska żołądka. W praktyce, diagnostykę rozpoczyna oznaczenie w surowicy stężenia gastryny na czczo (FSG), które jest podwyższone u 98% chorych z ZES. Stwierdzenie hipergastrynemii nie jest wystarczające do rozpoznania ZES, ponieważ istnieją inne niż *gastrinoma* przyczyny zwiększenia stężenia gastryny [5, 8]:

- z hipo/achlorhydrią — niezbyt zanikowy żołądka, stosowanie PPI;
- z hiperchlorhydrią: infekcja *H. pylori*, zwężenie odźwiernika, niewydolność nerek, *antral G-cell syndromes*, zespół krótkiego jelita.

U 40–60% chorych z ZES wartość FSG jest mniejsza niż 10-krotność prawidłowego stężenia gastryny na czczo i jest porównywalna z jej stężeniem w przebiegu infekcji *H. pylori*.

Między innymi z tego powodu konieczna jest skuteczna eradykacja *H. pylori* przed wdrożeniem diagnostyki w kierunku *gastrinoma* [8].

Inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptora histaminowego H₂ zwiększają stężenia gastryny i CgA we krwi, dlatego PPI powinny zostać odstawione na 10–14 dni przed planowanym oznaczeniem stężenia gastryny we krwi. U chorych z podejrzeniem *gastrinoma* można w tym okresie zastąpić PPI doustnymi preparatami antagonistów receptora H₂, ale wskazane jest, by zostały one również odstawione na 48 godzin przed badaniem [8].

Gastrinoma rozpoznajemy, gdy stężenie gastryny na czczo jest zwiększone ponad 10-krotnie i pH żołądka wynosi < 2. W większości przypadków zwiększonemu stężeniu gastryny towarzyszy zwiększone stężenie CgA w surowicy. Krew do oznaczeń gastryny powinna być pobierana od pacjenta na czczo. Jeżeli stężenie gastryny na czczo jest podwyższone mniej niż 10 razy, a pH soku żołądkowego jest ≤ 2, należy przeprowadzić test sekretynowy. Sekretynę podaje się na czczo,

dożylnie, w dawce 2,0 j./kg masy ciała. Gastryna jest oznaczana w odpowiednich przedziałach czasowych w odniesieniu do momentu podania sekretyny wyrażonych w minutach: –15', –1', +2', +5', +10', +15', +20', +30'. Potwierdzeniem rozpoznania *gastrinoma* jest zwiększenie stężenia gastryny o więcej niż 120 pg/ml w którymkolwiek punkcie pomiaru w stosunku do wartości wyjściowej. Czulość testu sekretynowego dla tej wartości przyrostu stężenia gastryny wynosi 94% a specyficzność 100%. Podwyższenie wartości diagnostycznego przyrostu gastryny do 200 pg/ml obniża czulość testu do 82%. [8]

Test stymulacji wydzielania gastryny dożylnym podaniem glukonianu wapnia ma mniejszą czulość, specyficzność i więcej działań niepożądanych. Wykonuje się go rzadko, tylko w przypadku braku możliwości wykonania testu sekretynowego lub gdy jest on ujemny, a istnieje duże kliniczne podejrzenie *gastrinoma* [16].

Oznacząc stężenia gastryny w kolejnych dniach, tylko u mniej niż 0,5% chorych z ZES stwierdza się wartości mieszczące się w zakresie referencyjnym. Z kolei pH soku żołądkowego powyżej 3 z dużym prawdopodobieństwem wyklucza istnienie *gastrinoma*. Ponieważ 20–25% przypadków *gastrinoma* jest składową zespołu MEN1, u każdego chorego z ZES należy wykonać badania przesiewowe w kierunku MEN1 opisane w części pierwszej „Zalecenia ogólne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych)” (*patrz* str. 2–28).

Przebieg kliniczny jest agresywny u około 25% chorych ze sporadyczną i u 15% chorych z ZES/MEN1 postacią *gastrinoma*. Złymi prognostycznie czynnikami są [16]:

- nieadekwatna kontrola hipersekcji kwasów żołądkowych,
- przerzuty do wątroby,
- płeć żeńska,
- sporadyczna postać,
- krótki przebieg od początkowych objawów do rozpoznania,
- wysokie stężenie FSG,
- duży (1–3 cm) guz pierwotny,
- lokalizacja guza pierwotnego w trzustce,
- zespół ektopowego wydzielania ACTH w przebiegu *gastrinoma*,
- przerzuty do kości,
- cechy histologiczne: angioinwazja, naciekanie perineurium.

2.2.2. Inne nowotwory neuroendokryne dwunastnicy

Objawy kliniczne nieczynnych hormonalnie d-NEN to: ból w jamie brzusznej (u 9–64% chorych), krwawienia

z górnego odcinka przewodu pokarmowego (u 11–28% chorych), żółtaczką (u 7–32% chorych), niedokrwistością (u 11–28% chorych), wymioty (u 4–8% chorych) i zwiększenie dwunastnicy (u 1%). Żółtaczką, poszerzenie dróg żółciowych, wymioty i biegunka często towarzyszą d-NEN zlokalizowanym w okolicy brodawki Vatera [16]. Nowotwory neuroendokrynne dwunastnicy bardzo rzadko są przyczyną zespołu rakowiaka. Prawie zawsze jest to zespół atypowy (opisany wcześniej przy rakowiakach żołądka) [10].

Nowotwory neuroendokrynne ektopowo wydzielające hormony

W piśmiennictwie znaleźć można opisy przypadków d-NEN przebiegających z zespołem Cushinga (5–15% pacjentów), z akromegalią (ektopia GHRH), objawami *insulinoma*, *glukagonoma* i *policythemia rubra vera* [17].

2.2.3. Nieczynne hormonalnie nowotwory neuroendokrynne dwunastnicy

Nie powodują hormonalnie zależnych objawów klinicznych, jednak badaniem immunohistochemicznym stwierdza się w guzie obecność gastryny, serotoniny, kalcytoniny i somatostatyny. Nowotwory te stanowią 70–98% guzów dwunastnicy. Zaliczają się do nich przyzwójaki gangliocytowe, które lokalizują się najczęściej w okolicy okołoopuszkowej. Są to zwykle naciekające warstwę mięśniową duże guzy, ich przebieg jest łagodny [18].

3. Diagnostyka

3.1. Diagnostyka biochemiczna

3.1.1. Nowotwory neuroendokrynne żołądka

Diagnostyka biochemiczna w g-NEN typu 1:

- zwiększone stężenia chromograniny A (CgA) w surowicy [19] (*poziom dowodów 5);
- wysokie stężenie gastryny w warunkach podstawowych [10] (*poziom dowodów 5);
- zwiększone dobowe wydalanie z moczem kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA, *5-hydroksyindoloacetic acid*) (*poziom dowodów 5);
- stężenia serotoniny w surowicy. Oznaczenie należy wykonywać wyłącznie u pacjentów z atypowym (rzadko typowym) zespołem rakowiaka (*poziom dowodów 5);
- ocena stężenia witaminy B12 u chorych z hipergastrynemią (*poziom dowodów 3).

Pomocne w rozpoznaniu może być oznaczanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej b (b-hCG, *human chorionic gonadotropin*) (obecność w ziarnistościach komórek guza, możliwość wydzielania ektopowego) [18].

Diagnostyka biochemiczna w NEN typu 2

Aby potwierdzić rozpoznanie ZES, należy:

- oznaczyć stężenie gastryny w surowicy w warunkach podstawowych (*poziom dowodów 3);
- ocenić stężenie gastryny w surowicy po stymulacji, czyli test z sekretyną (2 j./kg masy ciała *i.v.*) lub glukonianem wapnia w przypadkach wątpliwych (*poziom dowodów 3).
- ocena stężenia gastryny w surowicy krwi u pacjentów po 3–12 miesiącach od zabiegu operacyjnego gastrinoma, następnie co 6–12 miesięcy przez 3–4 lata (*evidence level 5).

Inne:

- oznaczenie stężenia CgA w surowicy (*poziom dowodów 5).
- w sytuacjach wątpliwych, dotyczących różnicowania przyczyn hipergastrynemii wtórnej — oznaczenie pH treści żołądka (pH < 2) [20] (*poziom dowodów 4).
- w przypadku podejrzenia zespołu MEN1 należy wykonać badania przesiewowe opisane w części pierwszej „Zalecenia ogólne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomentowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)” (*patrz str. 2–28*). Współistnienie zespołu MEN1 wymaga potwierdzenia badaniami genetycznymi [8] (*poziom dowodów 4).

Diagnostyka biochemiczna w NEN typu 3 (NEC):

- zaleca się oznaczenie CgA w surowicy (*poziom dowodów 5);
- dobowe wydalanie 5-HIAA z moczem w przypadku atypowego zespołu rakowiaka (*poziom dowodów 5).

3.1.2. Nowotwory neuroendokrynne dwunastnicy

- oznaczenie CgA (*poziom dowodów 5*);
- gastryna u pacjentów z ZES, w uzasadnionych przypadkach test z sekretyną [19] (*poziom dowodów 3);
- przy klinicznych objawach sugerujących ektopową produkcję hormonów przez NEN dwunastnicy należy oznaczyć (zależnie od charakterystyki objawów klinicznych): stężenia hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i kortyzolu, insuliny i peptydu C oraz glukagonu, insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF-1) i hormonu wzrostu (GH), także w testach czynnościowych [19] (*poziom dowodów 5);
- u chorych z: NEN dwunastnicy i cechami klinicznymi zespołu MEN1, dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku MEN1, wieloogniskowym NEN dwunastnicy należy wykonać badania genetyczne w kierunku obecności germlinalnej mutacji genu

*poziom dowodów według CEBM [59]

Tabela I. Typy nowotworów neuroendokrynych żołądka

Table I. Types of gastric neuroendocrine neoplasms

	Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4
Częstość	70–80%	Rzadko	10–15%	Rzadko
Wielkość	0,5–1,0 cm	Zwykle do 1,5 cm	Zmienna, większość > 2 cm	Duża masa guzowata
Liczba guzów	Mnogie, małe guzki, polipy	Mnogie	Pojedynczy	Pojedynczy
Lokalizacja	Trzon	Trzon	Cały żołądek	Cały żołądek
Zmiany współistniejące	Hipergastrynemia Przewlekłe zapalenie zanikowe, ECL hiperplazja	MEN typ 1, hipergastrynemia Zespół Zollinger-Ellisona	Sporadyczny	Sporadyczny
Przebieg kliniczny	Zwykle łagodny, ograniczony do błony śluzowej, podśluzowej	30% przerzuty	71% guzów > 2 cm Inwazja <i>muscularis propria</i> , naczyń, węzłów	Wysokozłośliwy rak, zwykle przerzuty, złe rokowanie
Cechy demograficzne	70–80% kobiety 50–60 rż.	Kobiety = Mężczyźni, średnia wieku 50 lat	Częściej mężczyźni, średnia wieku 55 lat	Częściej mężczyźni

dla meniny. W guzie nie zaleca się badania mutacji somatycznej [14] (*poziom dowodów 4).

Minimalny zakres badań biochemicznych:

CgA — niezależnie od zespołu objawów klinicznych (*poziom dowodów 5);

Gastryna — w ZES (*poziom dowodów 3);

5-HIAA — w zespole typowego i atypowego rakowiaka (*poziom dowodów 3).

3.2. Diagnostyka patomorfologiczna

3.2.1. Patogeneza

NEN żołądka zwykle są nieczynnymi hormonalnie guzami z komórek ECL (*enterochromaffin-like*) produkujących histaminę, które przeważnie występują w trzonie i dnie żołądka. Rzadziej spotykanymi są liczne w odźwierniku komórki G produkujące gastrynę, komórki D produkujące somatostatynę rozproszone w małej ilości w całym żołądku oraz bardzo rzadko spotykane w żołądku komórki ECL produkujące serotoninę. NEN żołądka dzielone są na 4 typy w zależności od ich cech kliniczno-morfologicznych [5, 21, 22]. Charakterystykę poszczególnych grup nowotworów przedstawiono w tabeli I.

Typ 1 NEN żołądka występuje najczęściej. Rozwija się w błonie śluzowej żołądka w przebiegu zapalenia zanikowego z towarzyszącą hipergastrynemią pod postacią mnogich polipów i guzków w trzonie żołądka. Prekursorem jest linijna lub guzkowa hiperplazja komórek ECL, która wiąże się ze wzrostem ryzyka rozwoju ECLoma. Zmiany typu 1 są zwykle łagodne,

mogą zanikać po resekcji części przedodźwiernikowej, choć aktualnie nie zaleca się tego typu leczenia [23].

Przerzuty do węzłów chłonnych występują sporadycznie i zwykle w przebiegu guzków o średnicy powyżej 2 cm. Diagnostyka patomorfologiczna wymaga w przypadku stwierdzenia mnogich polipów żołądka odróżnienie ECLoma od innych zmian typu polipów hyperplastycznych, zapalnych, gruczolaków lub wczesnego raka typu 0-I. Zalecane jest pobieranie biopsji z różnych zmian, zwłaszcza różniących się wyglądem makroskopowym oraz z dna i trzonu żołądka celem weryfikacji zapalenia zanikowego.

Typ 2 NEN występuje rzadko i zwykle w przebiegu zespołu MEN1 z zespołem Zollinger-Ellisona. W odróżnieniu od typu 1, w 30% przypadków dochodzi do wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych. Zwykle są to guzki średnicy powyżej 2 cm naciekające mięśniówkę właściwą i wykazujące cechy angioinwazyjności.

Zalecane są badania mutacji germinalnej u osób z podejrzeniem zespołu MEN1 w przypadkach z ECLoma i zespołem Zollinger-Ellisona lub z wywiadem rodzinnym wskazującym na występowanie MEN1 lub mnogich guzków bez cech zapalenia zanikowego żołądka. Badanie mutacji somatycznych w NEN żołądka nie jest wskazane.

Typy 1 i 2 NEN żołądka zwykle są wysokodojrzałymi nowotworami neuroendokrynnymi (NEN G1, NEN G2).

Typ 3, rak neuroendokryny (NEC) jest drugim co do częstości występowania nowotworem neuroendokrynnym żołądka. Jest on guzem sporadycznym, nie-

*poziom dowodów według CEBM [59]

związany z zapaleniem zanikowym lub hiperplazją komórek neuroendokrynych. Średnica nowotworu powyżej 2 cm, angioinwazja i naciekanie mięśniówki właściwej są czynnikami ryzyka powstawania przerzutów.

Typ 4, rak neuroendokryny (NEC) jest sporadycznym rakiem neuroendokrynym o wysokiej złośliwości występującym w postaci dużej masy guzowatej, zwykle z przerzutami w momencie rozpoznania. Jest to nowotwór o złym rokowaniu, szybkim i agresywnym przebiegu.

3.2.2. Algorytm diagnostyczny

Diagnostyka NEN żołądka opera się na badaniu histopatologicznym polipów po ich endoskopowym wycięciu w przypadku typu 1 i 2 NEN (NEN G1, NEN G2) lub materiału operacyjnego w wyniku resekcji żołądka z węzłami chłonnymi w typach 3 i 4 NEN (NEC) żołądka [7, 24–26].

A. Ocena mikroskopowa typu 1 NEN żołądka:

Typ 1 NEN żołądka jest wysokodojrzałym nowotworem neuroendokrynym o makroskopowym obrazie polipów. Najczęściej w tych przypadkach diagnozowane są NEN G1, a tylko sporadycznie NEN G2.

W ocenie mikroskopowej należy określić następujące parametry:

- typ nowotworu według klasyfikacji WHO;
- stopień dojrzałości G na podstawie indeksu proliferacyjnego Ki-67/MIB1 oraz liczby figur podziału;
- margines odcięcia polipa;
- cechy angioinwazyjności.

B. Ocena makroskopowa materiału operacyjnego uwzględnia następujące parametry:

1. Wymiary przesłanego do badania fragmentu żołądka z opisem położenia guza w stosunku do marginesów resekcji.
2. Wymiary guza (jeśli to możliwe w 3 wymiarach). Stan błony śluzowej na wysokości guza (owrzodziała/nieowrzodziała). Stosunek guza do poszczególnych warstw ściany żołądka; obraz guza na przekrojach z uwzględnieniem obszarów martwicy i wylewów krwi.
3. Liczba i wielkość węzłów chłonnych.
4. Obraz błony śluzowej w pozostałej części preparatu (wszystkie stwierdzone zmiany należy poddać badaniu histopatologicznemu).
5. Obecność innych zmian w ścianie żołądka.
6. Szerokość marginesów operacyjnych.

C. Ocena mikroskopowa materiału operacyjnego opiera się na ocenie następujących parametrów:

1. Typu histologicznego NEN według klasyfikacji WHO z 2010 roku.
2. Stopnia histologicznej dojrzałości G według ENETS/WHO 2010.

Tabela II. Klasyfikacja pTNM według UICC/AJCC, 2011

Table II. Classification pTNM according to UICC/AJCC, 2011

Cecha pT	Komentarz
TX	Pierwotny guz nie był badany
T0	Brak utkania guza
Tis	Guz/nowotwór <i>in situ</i> < 0,5 cm ograniczony do błony śluzowej
T1	Nacieki błony śluzowej i/lub podśluzowej, guz ≤ 1 cm
T2	Nacieki mięśniówki właściwej lub guz > 1 cm
T3	Nacieki tkanek przesusowiczkowych
T4	Nacieki surowicówki lub innych narządów lub przylegających struktur

3. Stopnia zaawansowania patomorfologicznego pTNM według ENETS i AJCC/UICC (tab. II).
4. Ocenie marginesów chirurgicznych.
5. Zmiany w błonie śluzowej żołądka poza guzem:
 - obecność/brak zanikowego zapalenia,
 - obecność rozrostu komórek ECL,
 - pozostałe zmiany.
6. Ocenie immunohistochemicznej ekspresji markerów neuroendokrynych chromograniny A i syntafizyny oraz aktywności proliferacyjnej Ki-67/MIB (obowiązkowo).
7. Ocenie immunohistochemicznej markerów: NSE, CD56, CDX2, serotoniny (warunkowo).
W części pierwszej „Zalecenia ogólne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych)” (patrz str. 2–28) przedstawiono typy histologiczne NEN według WHO 2010 oraz stopień histologicznej dojrzałości (G, *Grade*) według kryteriów ENETS/WHO 2010.

3.2.3. Nowotwory neuroendokryne dwunastnicy Patogeneza

Nowotwory endokryne dwunastnicy są zmianami rzadkimi i stanowią około 1–3% pierwotnych nowotworów tego narządu i 5,7–7,9% nowotworów neuroendokrynych przewodu pokarmowego. Ponad 90% NET lokalizuje się w bliższej części dwunastnicy, a około 20% w okolicy brodawki Vatera [27, 28]. Nowotwory te są z reguły zmianami małymi (do 2 cm średnicy), pojedynczymi, ograniczonymi do błony śluzowej i podśluzowej. Opisano również guzy zlokalizowane śródściennie, rozległe naciekające, o wymiarach nawet do 5 cm [29, 30]. Zmiany mnogie, stwierdzane w około 10% przypadków, sugerują obecność zespołu MEN1. W 40–60% przypadków stwierdza się przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych, a w wątrobie poniżej 10% [24, 28, 31, 32].

Nowotwory neuroendokryne dwunastnicy częściej są guzami produkującymi substancje aktywne niż guzami nieczynnymi. Wśród nich występują czynne hormonalnie guzy jak *gastrinoma* (48% przypadków) i somatostatinoma (43% przypadków) oraz nieczynne hormonalnie produkujące serotoninę (27%) i kalcytoninę (9% przypadków). Około 50% sporadycznych NEN produkujących gastrynę (*G cell NEN*) jest guzami czynnymi hormonalnie wywołującymi zespół kliniczny *gastrinoma* i towarzyszy im zespół Zollinger-Ellisona. Wśród chorych ze sporadycznym *gastrinoma* około 60–75% nowotworów umiejscowionych jest w dwunastnicy, a pozostałe w trzustce. Natomiast w zespole MEN1 z towarzyszącym mu zespołem Zollinger-Ellisona znamienita większość guzów typu *gastrinoma* zlokalizowana jest w dwunastnicy. Drugi typ nowotworu neuroendokrynnego dwunastnicy, somatostatinoma, wykazuje tendencje do umiejscowienia około brodawki Vatera, a w obrazie mikroskopowym zwracają uwagę ciała psammomatyczne, zwykle niewystępujące w innych NEN dwunastnicy. Według klasyfikacji WHO nowotwory neuroendokryne dwunastnicy zwykle są wysokozróżnicowanymi NET G1 (50–75% przypadków), rzadziej NET G2 (25–50% przypadków) i sporadycznie niskozróżnicowanymi rakami neuroendokrynnymi (do 3% przypadków).

Oceny dojrzałości histologicznej (*grading*) nowotworów neuroendokrynnych dokonuje się na podstawie oceny aktywności mitotycznej (na 10 dużych pól widzenia) oraz aktywności proliferacyjnej mierzonej za pomocą indeksu Ki-67.

Algorytm diagnostyczny

Raport histopatologiczny z oceny materiału operacyjnego nowotworów neuroendokrynnych dwunastnicy:

A. Opis makroskopowy:

1. Wymiary przesłanego do badania fragmentu dwunastnicy z opisem położenia guza w stosunku do marginesów resekcji i tkanek otaczających.
2. Wymiary guza (jeśli to możliwe w 3 wymiarach). Stan błony śluzowej na wysokości guza (owrzodziła/nieowrzodziła). Stosunek guza do poszczególnych warstw ściany dwunastnicy i sąsiadujących tkanek; obraz guza na przekrojach z uwzględnieniem obszarów martwicy i wylewów krwi.
3. Liczba i wielkość węzłów chłonnych.
4. Obraz błony śluzowej w pozostałej części preparatu (wszystkie stwierdzone zmiany należy poddać badaniu histopatologicznemu).
5. Obecność innych zmian w ścianie dwunastnicy.

B. Opis mikroskopowy:

1. Rozpoznanie histopatologiczne (z uwzględnieniem wszystkich cech zawartych w klasyfikacji):

- typ histologiczny według klasyfikacji WHO 2010;
 - stopień histologicznej dojrzałości (*G*, *grading*) według ENETS/WHO 2010 (*patrz* „Zalecenia ogólne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)” (str. 2–28).
 - stopień patomorfologicznego zaawansowania pTNM;
 - obecność/brak cech angioinwazji.
2. Stosunek guza do anatomicznych warstw ściany dwunastnicy i tkanek sąsiadujących (głębokość nacieku).
 3. Szerokość marginesów operacyjnych.
 4. Zmiany w błonie śluzowej dwunastnicy poza guzem.
 5. Obowiązkowe badanie immunohistochemiczne: chromogranina, synaptofizyna i Ki-67/MIB1
 6. Warunkowo ocena właściwości neuroendokrynnych nowotworu w badaniu immunohistochemicznym (należy podać natężenie i równomierność reakcji oraz ewentualnie zaznaczyć producenta użytych odczynników, u pacjentów z zespołem MEN1 i *gastrinoma* zlokalizowanym w dwunastnicy należy dokonać oceny immunohistochemicznej ekspresji gastryny i innych hormonów, zarówno w guzie pierwotnym, jak i w ogniskach przerzutowych):

- gastryna, serotoninina, SST (dodatkowo PP, kalcytonina, insulina, glukagon);
- S-100, NSE (w przypadku przyzwojaka gangliocytowego).

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa może być przydatną metodą w ocenie stopnia klinicznego zaawansowania choroby (diagnostyka przerzutów nowotworowych w węzłach chłonnych i wątrobie). Rozmazy cytologiczne można również wykorzystać do badań immunocytochemicznych.

Klasyfikacja TNM nowotworów neuroendokrynnych dwunastnicy [7]:

T — guz pierwotny

TX — pierwotny guz nie może być oceniony

T0 — nie stwierdzono obecności guza pierwotnego
T1 — nowotwór nacieka blaszkę właściwą lub błonę podśluzową i ≤ 1 cm średnicy (nowotwór ograniczony do brodawki Vatera dla przyzwojaka gangliocytowego)

T2 — nowotwór nacieka błonę mięśniową lub > 1 cm średnicy

T3 — nowotwór nacieka trzustkę lub przestrzeń zaotrzewnową

T4 — nowotwór nacieka otrzewną lub inne narządy (dla każdego T należy dodać „m” przy zmianach mnogich)

N — regionalne węzły chłonne

Tabela III. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego nowotworu neuroendokrynnego dwunastnicy (staging)**Table III. Disease staging for duodenal neuroendocrine tumors**

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
I	T1	N0	M0
Ila	T2	N0	M0
Ilb	T3	N0	M0
IIla	T4	N0	M0
III	Każde T	N1	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

NX — regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione

N0 — brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych

N1 — obecne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych

M — odległe przerzuty

MX — odległe przerzuty nie mogą być ocenione

M0 — brak odległych przerzutów

M1 — obecne przerzuty odległe

Klasyfikację zaawansowania klinicznego nowotworu (staging) przedstawiono w tabeli III.

Minimalny zakres badań patomorfologicznych:

Minimalny raport histopatologiczny NEN żołądka i dwunastnicy powinien zawierać:

- typ histologiczny nowotworu według klasyfikacji WHO z podziałem na wysokorozdzielczone nowotwory neuroendokrynnie (NEN G1 i NEN G2) oraz raki neuroendokrynnie (NEC) lub nowotwory mieszane (MANEC);
- stopień histologicznej dojrzałości G odnoszący się do nowotworów wysokorozdzielczonej (NEN G1, NEN G2);
- ocenę marginesów polipektomii lub chirurgicznych w materiale operacyjnym;
- stopień histopatologicznego zaawansowania pTNM według klasyfikacji ENETS i AJCC/UICC (ważne jest, aby w każdym przypadku podać afiljację klasyfikacji).

Rozpoznanie histopatologiczne NEN należy obowiązkowo potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi, oceniając ekspresję markerów neuroendokrynnych synaptofyzyny i chromograniny A oraz aktywność proliferacyjną Ki-67 przy użyciu przeciwciała MIB1 (*poziom dowodów 3).

3.3. Diagnostyka lokalizacyjna nowotworów neuroendokrynnych żołądka i dwunastnicy

3.3.1. Nowotwory neuroendokrynnie żołądka

Nowotwory neuroendokrynnie żołądka typu 1:

- podstawowe badanie w diagnostyce obrazowej stanowi endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego z biopsją i/lub usunięciem największej ze zmian w całości do badania histopatologicznego; oprócz tego należy pobrać 2 wycinki do badania histopatologicznego z części przedodźwiernikowej oraz 4 z dna/trzonu żołądka [2, 33, 34];
- wskazane jest także pobranie bioptatu z części przedodźwiernikowej i z trzonu żołądka na szybki test ureazowy, jeśli infekcji *Helicobacter pylori* nie oceniono innymi metodami;
- w przypadku zmian > 1–2 cm i/lub mnogich przed podjęciem decyzji o leczeniu endoskopowym należy wykonać ultrasonografię endoskopową (EUS, *endoscopic ultrasonography*) w celu oceny głębokości nacieku śródściennego [6, 35].

W celu oceny stopnia zaawansowania choroby w dalszej kolejności należy wykonać tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) 3-fazową po maksymalnym wypełnieniu żołądka wodą oraz po podaniu *i.v.* środka kontrastowego jako badanie wstępne (wyjściowe) oraz zwykle co 6 miesięcy lub w zależności od objawów klinicznych jako badanie kontrolne podczas klinicznej obserwacji [36].

Nowotwory neuroendokrynnie żołądka typu 2:

- podobnie jak w przypadku zmian typu 1, należy wykonać badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego z biopsją i/lub usunięciem drobnej zmiany w całości oraz pobrać 2 wycinki do badania histopatologicznego z części przedodźwiernikowej i 4 z dna/trzonu żołądka w przypadkach zmian większych i/lub mnogich oraz przeprowadzić badania dla określenia infekcji *Helicobacter pylori*;
- w przypadku zmian > 1–2 cm i/lub mnogich należy wykonać EUS w celu oceny głębokości nacieku śródściennego;
- w celu wykluczenia przerzutów należy w dalszej kolejności wykonać:
 - tomografię komputerową (CT) 3-fazową po maksymalnym wypełnieniu żołądka wodą oraz po podaniu *i.v.* środka kontrastowego w celu określenia stadium zaawansowania choroby jako badanie wstępne (wyjściowe) oraz zwykle co 6 miesięcy lub w zależności od objawów klinicznych jako badanie kontrolne podczas klinicznej obserwacji;
 - badanie SRS w celu oceny stadium zaawansowania choroby, podczas klinicznej obserwacji choroby, zwykle co 9–12 miesięcy lub w zależności od objawów klinicznych oraz przy braku

*poziom dowodów według CEBM [59]

zgodności badań klinicznych, biochemicznych i strukturalnych. Jest to badanie konieczne przed rozpoczęciem leczenia analogami SST („zimnymi” i „gorącymi”).

W przypadku nowotworów neuroendokrynych żołądka typu 3 (sporadycznych) i typu 4:

- należy wykonać badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego z pobraniem wycinków ze zmiany w celu ustalenia rozpoznania;
- EUS może być wykorzystana do oceny głębokości nacieku śródściennego, występowania przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych oraz potwierdzenia rozpoznania w badaniu histopatologicznym biopsji uzyskanej metodą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC);
- ultrasonografię (USG) jamy brzusznej należy wykonać, jako badanie wstępne/kontrolne (pozwala na identyfikację przerzutów do wątroby, węzłów chłonnych przy optymalnych warunkach badania jamy brzusznej, częściej węzłów leżących powierzchownie lub innych tkanek powierzchniowych zajętych przez proces nowotworowy, daje możliwość pobrania materiału do badań patologicznych (BAC).
- CT 3-fazowe po maksymalnym wypełnieniu żołądka wodą oraz po podaniu *i.v.* środka kontrastowego należy wykonać każdorazowo w celu oceny stadium zaawansowania choroby jako badanie wstępne (wyjściowe) oraz jako badanie kontrolne podczas klinicznej obserwacji choroby, zwykle co 3–6 miesięcy lub w zależności od objawów klinicznych;
- rezonans magnetyczny (MR) jamy brzusznej przed i po dożylnym podaniu *i.v.* środka kontrastowego należy wykonać w przypadku braku możliwości wykonania CT (uczulenie na środki jodowe nie stanowi bezwzględnie przeciwwskazania do wykonania badania, które może być przeprowadzone po odpowiedniej premedykacji przeciwuczuleniowej) [33, 37, 38];
- rezonans magnetyczny kręgosłupa lub scyntyografię kości należy wykonać w przypadku podejrzenia przerzutów do kości widocznych w badaniu CT. Przy obecnych licznych przerzutach do kości należy przeprowadzić badanie scyntygraficzne ⁹⁹TcMDP w celu oceny możliwości paliatywnej terapii radioizotopowej (*poziom dowodów 3)

3.3.2. Nowotwory neuroendokryne dwunastnicy:

- czułą metodą wykrywania guzów neuroendokrynych dwunastnicy, jest badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego wykonane endoskopem z optyką wprostną i boczną z biopsją

i/lub usunięciem zmiany w całości do badania histopatologicznego. W przypadku hormonalnie czynnych zmian o charakterze *gastrinoma* endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego może wykazać charakterystyczne zmiany związane z hipersekrecją żołądkową, jak mnogie owrzodzenia żołądka i dwunastnicy, a nawet jelita cienkiego czy ciężkie refluksowe zapalenie przełyku (zespół Zollingera i Ellisona) [33, 39];

- ultrasonografia endoskopowa (EUS) z ewentualną biopsją aspiracyjną cienkoigłową powinna być wykonana w przypadkach większych zmian dla oceny rozległości nacieku śródściennego oraz w każdym przypadku niediagnostycznego badania endoskopowego [40–43].

W celu oceny stopnia zaawansowania choroby w dalszej kolejności należy wykonać:

- tomografię komputerową 3-fazową po dwuetapowym doustnym podaniu wody — 500 ml pół godziny przed badaniem i kolejne 500 ml bezpośrednio przed badaniem dla optymalnego rozciągnięcia światła żołądka i dwunastnicy oraz po *i.v.* podaniu środka kontrastowego [36]. Badanie należy wykonać w celu oceny stadium zaawansowania choroby jako badanie wstępne (wyjściowe) oraz jako badanie kontrolne podczas klinicznej obserwacji choroby, zwykle co 6 miesięcy lub w zależności od objawów klinicznych;
- badanie SRS należy wykonać w celu oceny stadium zaawansowania choroby, w trakcie klinicznej obserwacji choroby zwykle co 9–12 miesięcy lub w zależności od objawów klinicznych oraz przy braku zgodności badań klinicznych, biochemicznych i strukturalnych. Konieczne trzeba przeprowadzić badanie przed rozpoczęciem leczenia analogami SST („zimnymi” i „gorącymi”);
- w przypadku braku uwidocznienia guzów neuroendokrynych dwunastnicy w badaniach strukturalnych i czynnościowych oraz w przypadku guza hormonalnie czynnego badaniem z wyboru jest śródoperacyjne badanie SRS i/lub śródoperacyjne badanie USG;
- rezonans magnetyczny kręgosłupa lub scyntyografię kości należy wykonać w przypadku podejrzenia przerzutów do kości widocznych w badaniach CT czy SRS [44] (*poziom dowodów 3).

Minimalny zakres badań lokalizacyjnych:

Endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego z badaniem histopatologicznym pobranego materiału oraz ultrasonografia endoskopowa stanowią metodę z wyboru

*poziom dowodów według CEBM [59]

w diagnostyce większości nowotworów neuroendokrynych żołądka i dwunastnicy.

Tomografia komputerowa jamy brzusznej ze wzmocnieniem kontrastowym, badanie metodą rezonansu magnetycznego oraz scyntygrafia receptorowa powinny być wykorzystane dla oceny zaawansowania choroby i wykrycia ewentualnych przerzutów odległych.

U chorych z zaawansowaną chorobą (np. z przerzutami do wątroby) należy wykonać badania SPECT/PET z analogami somatostatyny dla oceny ekspresji receptorów somatostatynowych, scyntyografię kości, i rezonans magnetyczny kręgosłupa (*poziom dowodów 3).

4. Leczenie

4.1. Leczenie endoskopowe i chirurgiczne nowotworów neuroendokrynych żołądka i dwunastnicy.

4.1.1. Nowotwory neuroendokryne żołądka (typ 1–3)

1. Nowotwory o wysokim stopniu zróżnicowania i wymiarach nieprzekraczających 1 cm: tylko obserwacja, konieczne badanie endoskopowe co 12 miesięcy.
2. Nowotwory o wysokim stopniu zróżnicowania i wymiarach powyżej 1 cm, w badaniu EUS nienaciekające mięśniówki właściwej: wycięcie endoskopowe metodą resekcji śluzówki (EMR, *endoscopic mucosal resection*) lub dysekcji podśluzówkowej (ESD, *endoscopic submucosal dissection*) lub chirurgiczne w zależności od sytuacji klinicznej. Po leczeniu endoskopowym wskazane jest kontrolne badanie co 12 miesięcy.
3. Nowotwory naciekające głęboko ścianę narządu: z wyboru zabieg chirurgiczny [6, 45].

4.1.2. Nowotwory neuroendokryne dwunastnicy

O ile nie doszło jeszcze do przerzutów należy dążyć do usunięcia wszystkich zmian w obrębie dwunastnicy.

W guzach poniżej 1 cm, nienaciekających w badaniu EUS mięśniówki, po wykluczeniu przerzutów: jeśli są takie możliwości techniczne i jest dostęp do ośrodka dysponującego odpowiednim doświadczeniem można je usunąć endoskopowo. Jeśli nie — możliwe miejscowe usunięcie chirurgiczne.

Guzy powyżej 2 cm oraz każdy guz z przerzutami do węzłów chłonnych niezależnie od rozmiarów powinien być leczony radykalnym zabiegiem chirurgicznym.

Guzy o wymiarach: 1–2 cm:

- bez zajęcia węzłów chłonnych — wycięcie miejscowe,

- z zajęciem węzłów chłonnych — radykalny zabieg chirurgiczny.

- Nowotwory z przerzutami do wątroby — jeśli jest możliwość wycięcia chirurgicznego lub miejscowej ablacji przerzutów powinno się wykonać radykalny zabieg chirurgiczny w obrębie dwunastnicy [46, 47].

4.1.3. Gastrinoma

Sporadyczny gastrinoma:

- jeśli nie ma uogólnienia choroby, to przy lokalizacji guza w obwodowej części trzustki należy wykonać dystalną pankreatektomię;
- przy lokalizacji w głowie trzustki — jeśli to technicznie możliwe, należy próbować wyłuszczyć guz, jeśli to niemożliwe, powinno się wykonać pankreatoduodenektomię;
- przy lokalizacji w ścianie dwunastnicy konieczne jest wykonanie duodenotomii z wycięciem guza lub pankreatoduodenektomię.

Gastrinoma w MEN1 (najczęściej mnogi) — rzadko możliwe jest leczenie radykalne. Jeśli wydaje się, że choroba jest ograniczona można podjąć próbę radykalnego zabiegu resekcyjnego.

Minimalny zakres leczenia chirurgicznego

Zabieg chirurgiczny pozostaje jedyną metodą leczenia guzów neuroendokrynych żołądka i dwunastnicy stwarzającą szansę pełnego wyleczenia. Guzy o wymiarze poniżej 1 cm bez cech inwazji mogą być poddane obserwacji w wyspecjalizowanym ośrodku. Guzy o średnicy 1–2 cm mogą być wycięte miejscowo techniką endoskopową lub chirurgicznie (metodą otwartą lub laparoskopową). Guzy wykazujące cechy inwazyjności, z przerzutami do węzłów chłonnych jak również guzy większe niż 2 cm powinny być leczone jak rak gruczołowy, to znaczy przez rozległy, radykalny zabieg chirurgiczny. W przypadku gastrinoma powinno się dążyć do usunięcia wszystkich guzów zlokalizowanych w trzustce lub dwunastnicy, zazwyczaj wykonując pankreatoduodenektomię (*poziom dowodów 4).

4.2. Leczenie farmakologiczne

4.2.2. Nowotwory neuroendokryne żołądka

Nowotwory neuroendokryne żołądka typu 1

Z zasady pacjenci z NEN żołądka typu 1 nie wymagają leczenia farmakologicznego [18]. Niekiedy podejmuje się indywidualne próby leczenia analogami somatostatyny, ponieważ hamują hipergastrynemię i zapobiegają rozrostowi komórek ECL [20] (*poziom dowodów 4).

*poziom dowodów według CEBM [59]

Nowotwory endokryne żołądka typu 2**Zespół Zollingera-Ellisona (ZES)**

Terapia ZES ma na celu: 1) normalizację sekrecji kwasu solnego, 2) leczenie *gastrinoma*, 3) leczenie NEN żołądka typu 2 (rozwiąza się u 13–30% chorych z ZES/MEN1) [8].

Nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego w *gastrinoma* musi być hamowane farmakologicznie u wszystkich chorych z *gastrinoma* w celu zapobiegania powikłaniom.

Leczeniem z wyboru są inhibitory pompy protonowej (PPI) (*poziom dowodów 3). Wszystkie dostępne PPI (omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol) wykazują podobną skuteczność. U większości chorych skuteczne jest podawanie PPI raz lub dwa razy na dobę. Zalecana dawka początkowa w sporadycznych postaciach ZES wynosi dla omeprazolu 60 mg raz dziennie. U chorych z powikłaniami ZES (MEN1 z hiperkalcemią, ciężkie objawy GERD, poprzedzająca resekcja Billroth II) stosuje się większe dawki leków antysekrecyjnych (np. omeprazol 40–60 mg dwa razy dziennie) [3]. Przy długotrwałym leczeniu PPI powinno się raz w roku kontrolować stężenie witaminy B12 w surowicy i należy pamiętać o zwiększonej częstotliwości występowania złamań kości w tej grupie chorych [15].

Preparaty antagonistów receptora histaminowego H2 mogą również być stosowane u chorych z ZES. Chorzy z *gastrinoma* wymagają większych i częstszych dawek niż pacjenci z idiopatyczną chorobą wrzodową. W przypadku braku możliwości doustnego stosowania leków, PPI podawane są dożylnie. W leczeniu dożylnym stosuje się także antagonistów receptora histaminowego H2 w dużych dawkach w ciągłym wlewie dożylnym.

Długodziałające analogi somatostatyny nie są lekami pierwszego rzutu i powinny być użyte jedynie w przypadkach opornych na leczenie PPI złośliwych *gastrinoma* (*poziom dowodów 3).

W zespole MEN1 chirurgiczna resekcja przytarczyc w przypadku pierwotnej nadczynności przytarczyc zmniejsza nadmierne wydzielanie kwasu solnego [16].

Nowotwory neuroendokryne żołądka typu 3 i 4

Nie ma swoistego leczenia farmakologicznego. Nie zaleca się leczenia analogami SST i bioterapii w przypadku tych guzów (*poziom dowodów 5). Zasady chemioterapii w NEC opisano w części pierwszej „Zalecenia ogólne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych)” (patrz str. 2–28).

W przypadku progresji nowotworów neuroendokrynych G1 i G2 stosuje się [15, 48]:

- leczenie krótko lub długodziałającymi analogami somatostatyny (*poziom dowodów 3).
- ewerolimus 10 mg/dobę lub sunitinib 37,5 mg/dobę w przypadku *gastrinoma* (*poziom dowodów 3), pozostałe nowotwory ewerolimus 10 mg/dobę (*poziom dowodów 4).
- chemioterapia cytotoksyczna w przypadku braku innych opcji terapeutycznych — Capecytabina, Dekarbazylna, 5-fluorouracyl, Interferon, Temozolomid lub oparta na kombinacjach zawierających Streptozocynę, 5-fluorouracyl i Doksorubicynę (*poziom dowodów 4).
- PRRT — patrz poniżej.

Objawowo można zastosować loperamid, cholestil, enzymy trzustkowe, cholestyraminę oraz bifosfoniany i kortykosteroidy według wskazań klinicznych [15].

W leczeniu niskozróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych żołądka stosuje się chemioterapię jak w leczeniu raka drobnokomórkowego, tj. schemat oparty na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) oraz etopozydzie, a w przypadku progresji rozważenie chemioterapii drugiej linii (*poziom dowodów 4).

4.2.3. Nowotwory neuroendokryne dwunastnicy

Leczenie *gastrinoma* należy prowadzić analogicznie jak dla NEN typu 2 żołądka, natomiast dla pozostałych guzów — zwłaszcza rozsianych z towarzyszącym zespołem rakowiaka — jak dla guzów żołądka w analogicznym stopniu zaawansowania.

W leczeniu niskozróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych dwunastnicy stosować chemioterapię jak w leczeniu raka drobnokomórkowego.

Minimalny zakres leczenia farmakologicznego**1. Żołądek:**

Typ 1 — eradykacja *H. pylori* (*poziom dowodów 3).

Typ 2 — eradykacja *H. pylori*, PPI, (*poziom dowodów 3).

Rozważenie analogów somatostatyny w przypadku złośliwego *gastrinoma* (*poziom dowodów 5).

Typ 3 — leczenie objawowe, chemioterapia (*poziom dowodów 3).

2. Dwunastnica:

ZES — PPI, blokery H2 (*poziom dowodów 3).

ZES/MEN1 — PPI, leczenie hiperkalcemii (*poziom dowodów 3).

Nowotwory nieczynne hormonalnie — leczenie objawowe (*poziom dowodów 4).

Nowotwory czynne hormonalnie — leczenie specyficzne dla rodzaju aktywności hormonalnej, analogi somatostatyny (*poziom dowodów 3).

*poziom dowodów według CEBM [59]

4.3. Leczenie radioizotopowe

4.3.1. Nowotwory neuroendokrynne żołądka i dwunastnicy

Terapia izotopowa znakowanymi analogami somatostatyny jest formą leczenia paliatywnego, rzadko stosowaną w przypadku NEN żołądka. Podstawową formą terapii w guzach NEN żołądka typu 1, które zazwyczaj mają formę polipów, są zabiegi endoskopowe, podobnie jest w przypadku rzadziej występujących NEN żołądka typu 2 [49, 50].

Guzy neuroendokrynne żołądka typu 1 rzadko dają przerzuty odległe, inaczej niż w grupie NEN żołądka typu 2, gdzie mogą one występować u 10–30% chorych już w momencie postawienia rozpoznania [49, 51]. Guzy NEN G1 mimo niskiego indeksu proliferacyjnego, wykazują tendencje do nawrotowego przebiegu, średni czas wolny od nawrotu (*Median Recurrence Free Survival*) wynosi 24 miesiące, ale opisane są w literaturze przypadki transformacji w NEC u 3% pacjentów [51]. Podstawową formą diagnostyki w NEN żołądka typu 1 i 2 są badania endoskopowe oraz EUS przede wszystkim celem oceny głębokości nacieku śródściennego, głównie w przypadku zmian > 1–2 cm, przed resekcją endoskopową. Badania scyntygrafii receptorowej w tych typach guzów nie wykazują istotnej przydatności klinicznej, wyjątek stanowią rzadziej występujące duże guzy, zwłaszcza inwazyjne w EUS lub guzy NEN typ 2 w zespole MEN1 [50–52].

W nowotworach neuroendokrynnych żołądka typ 3 podstawową formą terapii oprócz leczenia chirurgicznego, w przypadku rozsiewu choroby jest chemioterapia [53]. Informacje na temat wykorzystania możliwości leczenia celowanego znakowanym analogiem somatostatyny są bardzo ograniczone. Leczenie może być prowadzone w przypadku potwierdzenia wysokiej ekspresji receptorów somatostatynowych na komórkach guza nowotworowego za pomocą badania SPECT/PET z analogami somatostatyny przy progresji choroby/ nieoperacyjności wznowy i nieskuteczności innych stosowanych form leczenia. Diagnostyka izotopowa w tej grupie nowotworów pozwala na określenie zaawansowania choroby i kwalifikację do leczenia „gorącymi” analogami somatostatyny, po przeprowadzonej terapii radionuklidowej scyntygrafia receptorowa umożliwia przeprowadzenie oceny jej skuteczności [50, 54].

Wśród guzów neuroendokrynnych dwunastnicy najczęściej występują guzy typu G1, rzadziej G2, natomiast nowotwory G3 są rzadkie (< 3% przypadków). NEN G1 dwunastnicy rzadko dają przerzuty, w przypadku guzów G2 wzrasta ryzyko przerzutów do wątroby i węzłów chłonnych, w nowotworach G3

przerzuty występują w 50–100% przypadków. Podstawową formą terapii w NEN G1 i G2 dwunastnicy jest leczenie chirurgiczne. Celem oceny zaawansowania choroby, w trakcie obserwacji klinicznej, zwykle co 9–12 miesięcy wykonuje się badania obrazowe, w tym badanie receptorowe znakowanym analogiem somatostatyny. W guzach G2 dwunastnicy w przypadku rozsiewu choroby nowotworowej, przy braku możliwości leczenia operacyjnego ogniska pierwotnego czy zmian przerzutowych, przy nieoperacyjności wznowy możliwe jest leczenie gorącymi analogami somatostatyny. Kwalifikacja do leczenia odbywa się na podstawie potwierdzenia ekspresji receptorów somatostatynowych w badaniach izotopowych oraz przy braku przeciwwskazań do tego typu leczenia. Dokładne informacje na temat kwalifikacji i prowadzenia PRRT zawarte są w części pierwszej „Zalecenia ogólne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)” (*patrz str. 2–28*). Istnieje również możliwość zastosowania tej formy terapii w przypadku rozsianego guza typu G1 [9, 10, 18, 50, 51, 55–57]. W guzach objawowych należy ponadto rozważyć leczenie „zimnymi” analogami somatostatyny. W rozsianych nowotworach dwunastnicy typu G3, przy nieskuteczności leczenia chemioterapeutycznego i/lub progresji choroby i/lub braku tolerancji tego typu leczenia można zastosować celowaną terapię radioizotopową pod warunkiem zachowanej, wysokiej ekspresji receptorowej [18, 51, 53].

Podsumowanie

Terapia izotopowa w nowotworach neuroendokrynnych żołądka jest rzadko stosowana. Informacje na ten temat są bardzo ograniczone. Można ją rozważyć w przypadku nowotworów żołądka typu G3 w sytuacji progresji choroby/nieoperacyjności wznowy i nieskuteczności leczenia chemioterapeutycznego i/lub braku tolerancji na tego typu leczenie pod warunkiem potwierdzenia wysokiej ekspresji SSTR (**poziom dowodów 4*).

W guzach dwunastnicy typu G2/G1 leczenie izotopowe można rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu na wypadek progresji, przy braku możliwości leczenia chirurgicznego (**poziom dowodów 3*).

W nowotworach neuroendokrynnych dwunastnicy typu G3, podobnie jak w NEN G3 żołądka terapię radionuklidową można zastosować przy nieskuteczności leczenia chemioterapeutycznego i/lub progresji choroby i/lub braku tolerancji tego typu leczenia pod warunkiem zachowanej wysokiej ekspresji receptorowej (**poziom dowodów 4*).

*poziom dowodów według CEBM [59]

Minimalny zakres leczenia izotopowego:

Podstawową formą terapii w nowotworach żołądka i dwunastnicy jest leczenie chirurgiczne.

W przypadku nowotworów o wysokim stopniu zróżnicowania i wymiarach 1–2 cm, nienaciekających mięśniówki właściwej w badaniu EUS możliwe jest wycięcie endoskopowe (resekcja endoskopowa lub dyssekcja podśluzówkowa)

Terapia izotopowa jako pierwsza linia leczenia, przy progresji choroby, głównie w guzach G2 oraz G1 dwunastnicy.

W nowotworach neuroendokrynych G3 leczenie rozważane jest indywidualnie przy progresji choroby i nieskuteczności innych metod terapii oraz przy potwierdzonej wysokiej ekspresji SSTR (*poziom dowodów 4).

Monitorowanie leczenia

Minimalny zakres badań do monitorowania przebiegu choroby [58]:

Badania biochemiczne**Żołądek:**

— typ 1 i typ 2: 1–3 lat — badanie podmiotowe i przedmiotowe co 6–12 miesięcy; 4–10 lat badanie podmiotowe i przedmiotowe co 12 miesięcy (*poziom dowodów 3).

— typ 3 i 4:

- pierwszy rok: badanie podmiotowe i przedmiotowe co 3–12 miesięcy (*poziom dowodów 3), CgA co 3–12 miesięcy (*poziom dowodów 5);

- 2–10 lat: badanie podmiotowe i przedmiotowe co 12 miesięcy (*poziom dowodów 3), CgA co 12 miesięcy (*poziom dowodów 5).

Dwunastnica:

— pierwszy rok: co 3–12 miesięcy badanie podmiotowe i przedmiotowe, CgA (*poziom dowodów 5);

— 2–10 lat: co 6–12 miesięcy badanie podmiotowe i przedmiotowe (*poziom dowodów 3), CgA (*poziom dowodów 5).

Gastrinoma:

— pierwszy rok: co 3–12 miesięcy badanie podmiotowe i przedmiotowe (*poziom dowodów 3), gastryna (*poziom dowodów 3), CgA (*poziom dowodów 5).

— 2–10 lat: co 6–12 miesięcy badanie podmiotowe i przedmiotowe (*poziom dowodów 3), gastryna (poziom dowodów 3), CgA (*poziom dowodów 5).

Badania obrazowe**Żołądek:**

— typ 1 i typ 2 badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego co 6–12 miesięcy, inne badania obrazowe (CT, MR) w zależności od zaawansowania choroby;

— typ 3 i 4: badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego co 3–6 miesięcy, inne badania obrazowe (CT, MR) co 3–6 miesięcy.

Dwunastnica:

— NEN — badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego co 6–12 miesięcy, inne badania obrazowe (CT, MR) w zależności od zaawansowania choroby co 6–12 miesięcy;

— NEC — badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego co 3–6 miesięcy, inne badania obrazowe (CT, MR) co 3–6 miesięcy.

Piśmiennictwo

1. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K i wsp. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 909–918.
2. O'Toole D, Delle Fave GD, Jensen RT. Gastric and duodenal neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 719–35.
3. Klöppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2007; 21: 15–31.
4. Vannella L, Sbrozzi-Vanni A, Lahner E i wsp. Development of type I gastric carcinoid in patients with chronic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1361–1369.
5. Borch K, Ahren B, Ahlman H i wsp. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg* 2005; 242: 64–73.
6. Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto F i wsp. Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 207–213.
7. Rindi G, Arnold R, Bosman FT i wsp. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. W: Bosman FT i wsp. (red.). WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon, IARC Press, 2010: 13–14.
8. Plöckinger U. Diagnosis and Treatment of Gastrinomas in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN-1). *Cancers* 2012; 4: 39–54.
9. Jensen RT, Rindi G, Arbold R i wsp. Well-differentiated duodenal tumor/carcinoma (excluding gastrinomas). *Neuroendocrinology* 2006; 84: 165–172.
10. Ruzsniowski P, Delle Fave G, Cadiot G i wsp. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 158–164.
11. Ellison EC, Johnson JA. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations. *Curr Probl Surg* 2009; 46: 13–106.
12. Jensen RT, Niederle B, Mitry E i wsp. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84: 173–182.
13. Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T i wsp. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinicopathological and epidemiological features. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5440–5446.
14. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV i wsp. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2990–3011.
15. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J i wsp. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61: 6–32.
16. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML i wsp. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 98–119.
17. Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT. Duodenal neuroendocrine tumors: Classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 675–697.
18. Kos-Kudła B, Bolanowski M, Handkiewicz-Junak D i wsp. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastrointestinal neuroendocrine tumors (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumors). *Endocrinol Pol* 2008; 59: 41–56.
19. de Herder WW. Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 33–41.
20. Grozinsky-Glasberg S, Kaltsas G, Gur C i wsp. Long-acting somatostatin analogues are an effective treatment for type 1 gastric carcinoid tumours. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 475–482.
21. Washington K, Berlin J, Branton P i wsp. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the stomach. W: Reporting on Cancer Specimens: Case Summaries and Background Documentation. Northfield, IL: College of American Pathologists; 2009.

*poziom dowodów według CEBM [59]

22. Washington MK, Tang LH, Berlin J i wsp. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Neuroendocrine Tumors (Carcinoid Tumors) of the Stomach. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 187–191.
23. Gladdy RA, Strong VE, Coit D i wsp. Defining surgical indications for type I gastric carcinoid tumor. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3154–3160.
24. Rindi G, Kloppel G, Alhman H i wsp. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395–401.
25. Nasierowska-Guttmejer A. Nowa klasyfikacja NET. *Onco Review* 2011; 1: 46–50.
26. Oberg K, Akerstrom G, Rindi G i wsp. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (supl. 5): 223–227.
27. Nasierowska-Guttmejer A, Malinowska M. Guzy neuroendokrynne układu pokarmowego (GEP/NET) — dyskusja wokół nazewnictwa i klasyfikacji. *Przegl Gastroenterol* 2006; 1: 1–4.
28. Nasierowska-Guttmejer A. Patomorfologia guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego. *Onkologia po Dyplomie* 2005: 25–30.
29. Solcia E, Kloppel 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.
30. 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.
31. 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.
32. Rindi G, Kloppel 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.
33. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E i wsp. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastroduodenal Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 74–87.
34. Annibale B, Azzoni C, Corleto VD i wsp. Atrophic body gastritis patients with enterochromaffin-like cell dysplasia are at increased risk for the development of type I gastric carcinoid. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1449–1456.
35. Zimmer T, Ziegler K, Liehr RM i wsp. Endosonography of neuroendocrine tumors of the stomach, duodenum, and pancreas. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 733: 425–436.
36. Pilch-Kowalczyk J, Leszczyński S. Układ trawienny. W: Diagnostyka obrazowa. Układ trawienny (red.). Leszczyński S, Pilch-Kowalczyk J. PZWL, Warszawa 2012.
37. Ricke J, Klose KJ. Imaging procedures in neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000; 62 (supl. 1): 39–44.
38. Reinig JW, Dwyer AJ, Miller DL i wsp. Liver metastasis detection: comparative sensitivities of MR imaging and CT scanning. *Radiology* 1987; 162: 43–47.
39. Wilcox CM, Seay T, Arcury JT i wsp. Zollinger-Ellison syndrome: presentation, response to therapy, and outcome. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 439–443.
40. Yoshikane H, Suzuki T, Yoshioka N i wsp. Duodenal carcinoid tumor: endosonographic imaging and endoscopic resection. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 642–644.
41. Zimmer T, Stölzel U, Bader M i wsp. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. *Gut* 1996; 39: 562–568.
42. Khan RN, Bansal VK, Kumar S i wsp. Duodenal gastrinoma: a diagnostic dilemma. *Am J Surg* 2009; 197: e48–50.
43. Acs G, McGrath CM, Gupta PK. Duodenal carcinoid tumor: report of a case diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy with immunocytochemical correlation. *Diagn Cytopathol* 2000; 23: 183–186.
44. Lebtahi R, Cadiot G, Delahaye N i wsp. Detection of bone metastases in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors: bone scintigraphy compared with somatostatin receptor scintigraphy. *J Nucl Med* 1999; 40: 1602–1608.
45. Bordi C, Yu JY, Baggi MT i wsp. Gastric carcinoids and their precursor lesions. A histologic and immunohistochemical study of 23 cases. *Cancer* 1991; 67: 663–672.
46. Hartel W, Wente MN, Sido B i wsp. Carcinoid of the ampulla of Vater. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 676–681.
47. Soga J. Endocrinocarcinomas (carcinoids and their variants) of the duodenum. An evaluation of 927 cases. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22: 349–363.
48. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D i wsp. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2012; 23 (supl.7): vii124–vii 130.
49. La Rosa S, Inzani F, Vanoli A i wsp. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Hum Pathol* 2011; 42: 1373–1384.
50. Rydzewska G, Cichocki A, Ćwikła J i wsp. Guzy endokrynne żołądka i dwunastnicy z uwzględnieniem gastrinoma. *Endokrynol Pol* 2008; 59: 57–67.
51. Fave G, Kwekkeboom D, Van Cutsem E i wsp. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastroduodenal Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 74–87.
52. Scherübel H, Jensen R, Cadiot G i wsp. Management of early gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. *World J Gastrointest Endosc* 2011; 3: 133–139.
53. Pavel M, Baudin E, Couvelard A i wsp. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 157–176.
54. Krenning E, Kwekkeboom E, Valkema R i wsp. Peptide receptor radionuclide therapy. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 2004; 1014: 234–245.
55. Baum RP, Söldner J, Schmücking M i wsp. Intravenous and Intra-arterial Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) Using Y-90-DOTA-TYR3- OCTREOTATE (Y-90 DOTA-TATE) in Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Europ J Nucl Med Mol Imag* 2004; 31: S238.
56. Kwekkeboom D, Teunissen J, Bakker W i wsp. Radiolabeled Somatostatin Analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate in Patients With Endocrine Gastroenteropancreatic Tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2754–2762.
57. Kwekkeboom D, Kam B, van Essen M i wsp. Somatostatin receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrine-Related Cancer* 2010; 17: R53–R73.
58. O'Toole D, Grossman A, Gross D i wsp. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 194–202.
59. OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. *OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson.

Pozostali uczestnicy II Konferencji Okrągłego Stołu:

Elżbieta Andrysiak-Mamos (Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin), **Tomasz Bednarczuk** (Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa), **Jolanta Blicharz-Dorniak** (Klinika Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Marek Bolanowski** (katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław), **Andrzej Deptala** (Klinika Onkologii i Hematologii, Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie, Warszawa, Zakład Profilaktyki Onkologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa), **Daria Handkiewicz-Junak** (Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice), **Marek Hartleb** (Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Michał Jarzab** (Klinika Radioterapii i Chemioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice), **Arkadiusz Jeziorski** (Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź), **Dariusz Kajdaniuk** (Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Aldona Kowalska** (Klinika Endokrynologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce), **Robert Król** (Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Leszek Królicki** (Zakład Medycyny Nuklearnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa), **Jolanta Kunikowska** (Zakład Medycyny Nuklearnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa), **Katarzyna Kuśnierz** (Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Paweł Lampe** (Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Dariusz Lange** (Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice), **Magdalena Londzin-Olesik** (Klinika Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Przemysław Majewski** (Zakład Patomorfologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań), **Bogdan Marek** (Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii

i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Gabriela Meleń-Mucha** (Zakład Immunoendokrynologii, Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź), **Andrzej Nowak** (Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Waldemar Patkowski** (Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa), **Violetta Rosiek** (Klinika Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Marek Ruchała** (Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Poznań), **Sławomir Rudzki** (Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Leczenia Żywieniowego, Uniwersytet

Medyczny, Lublin), **Philippe Ruszniewski** (Department of Gastroenterology, Hospital Beaujon, AP-HP, University Paris VII, Clichy, France), **Teresa Starzyńska** (Katedra i Klinika Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin), **Katarzyna Steinhof-Radwańska** (Katedra Radiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Janusz Strzelczyk** (Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Wojciech Zajęcki** (Klinika Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Piotr Zdunowski** (Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa), **Anna Zemczak** (Klinika Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice).