



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

Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and the appendix — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)

**Marek Bolanowski<sup>1</sup>, Tomasz Bednarczuk<sup>2</sup>, Barbara Bobek-Billewicz<sup>3</sup>, Daria Handkiewicz-Junak<sup>4</sup>, Arkadiusz Jeziorski<sup>5</sup>, Ewa Nowakowska-Duńska<sup>6</sup>, Katarzyna Steinhof-Radwańska<sup>7</sup>, Wojciech Zajęcki<sup>8</sup>, Anna Zemczak<sup>9</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>9</sup>**

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

*Elżbieta Andrysiak-Mamos, Jolanta Blicharz-Dorniak, Andrzej Cichocki, Jarosław B. Cwiłka, Andrzej Deptała, Wanda Foltyn, Marek Hartleb, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Michał Jarzab, Dariusz Kajdaniuk, Grzegorz Kamiński, Aldona Kowalska, Robert Król, Leszek Królicki, Jolanta Kunikowska, Katarzyna Kuśnierz, Paweł Lampe, Dariusz Lange, Anna Lewczuk, Magdalena Londzin-Olesik, Przemysław Majewski, Bogdan Marek, Gabriela Meleń-Mucha, Anna Nasierowska-Guttmejer, Andrzej Nowak, Waldemar Patkowski, Joanna Pilch-Kowalczyk, Violetta Rosiek, Marek Ruchała, Sławomir Rudzki, Philippe Ruszniewski, Grażyna Rydzewska, Anna Sowa-Staszczak, Teresa Starzyńska, Janusz Strzelczyk, Piotr Zdunowski*

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>3</sup>Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice

<sup>4</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice

<sup>5</sup>Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

<sup>6</sup>Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>7</sup>Katedra Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>8</sup>Klinika Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>9</sup>Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2013; 64 (6): 480–493

### Streszczenie

W pracy przedstawiono uaktualnione polskie zalecenia postępowania z chorymi na nowotwory neuroendokrynne (NEN) jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego. Jelito cienkie, a przede wszystkim jelito kręte jest miejscem najczęstszego występowania tych nowotworów. Większość z nich to nowotwory wysokozróżnicowane i wolno rosnące. Rzadko są to nowotwory niskozróżnicowane, szybko rosnące o niekorzystnym rokowaniu. Ich objawy mogą być nietypowe, a rozpoznanie przypadkowe. Typowe objawy zespołu rakowiaka występują w mniej niż 10% przypadków. W diagnostyce laboratoryjnej najbardziej przydatne jest oznaczenie stężenia chromograniny A, badanie stężenia kwasu 5-hydroksyindoloctowego jest pomocne w monitorowaniu zespołu rakowiaka. W obrazowaniu stosuje się ultrasonografię, tomografię komputerową, rezonans magnetyczny, kolonoskopię, wideoendoskopię kapsułkową, enteroskopię dwubalonową, scyntyografię receptorów somatostatynowych. Szczegółowe badanie histologiczne jest kluczowym dla właściwego rozpoznania i leczenia chorych z NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego. Leczeniem z wyboru jest postępowanie chirurgiczne, radykalne lub paliatywne. W leczeniu farmakologicznym czynnych i nieczynnych hormonalnie NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego podstawowe znaczenie mają analogi somatostatyny. Terapia radioizotopowa u chorych z dobrą ekspresją receptorów somatostatynowych stanowi kolejną opcję terapeutyczną. Chemioterapia jest na ogół nieskuteczna. U pacjentów z rozsiałym NEN jelita cienkiego i progresją choroby oraz nieskutecznością innych metod terapii można zastosować ewerolimus. Przedstawiono także zalecenia odnośnie monitorowania chorych z NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego. (**Endokrynol Pol 2013; 64 (6): 444–493**)

**Słowa kluczowe:** nowotwory neuroendokrynne; jelito cienkie; wyrostek robaczkowy; rakowiak; diagnostyka; terapia; zalecenia



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

## Abstract

We present revised Polish guidelines regarding the management of patients harbouring neuroendocrine neoplasms (NENs) of the small intestine and appendix. The small intestine, especially the ileum, is the most common origin of these neoplasms. Most of them are well differentiated with slow growth. Rarely, they are less differentiated, growing fast with a poor prognosis. Since symptoms can be atypical, the diagnosis is often accidental. Typical symptoms of carcinoid syndrome occur in less than 10% of patients. The most useful laboratory marker is chromogranin A; 5-hydroxyindoleacetic acid is helpful in the monitoring of carcinoid syndrome. Ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging, colonoscopy, video capsule endoscopy, balloon enteroscopy and somatostatin receptors scintigraphy are used in the visualisation. A histological report is crucial for the proper diagnostics and therapy of NENs, and it has been extensively described. The treatment of choice is surgery, either radical or palliative. Somatostatin analogues are crucial in the pharmacological treatment of the hormonally active and non-active small intestine NENs and NENs of the appendix. Radioisotope therapy is possible in patients with a good expression of somatostatin receptors. Chemotherapy is not effective in general. Everolimus therapy can be applied in patients with generalised NENs of the small intestine in progression and where there has been a failure or an inability to use other treatment options. Finally, we make recommendations regarding the monitoring of patients with NENs of the small intestine and appendix. (*Endokrynol Pol* 2013; 64 (6): 480–493)

**Key words:** neuroendocrine neoplasms; small intestine; appendix; carcinoid; diagnostics; therapy; guidelines

## Wprowadzenie

Nowotwory neuroendokrynne (NEN, *neuroendocrine neoplasms*) jelita cienkiego wywodzą się ze środkowej części prajelita (*midgut*), jelito cienkie stanowi, po trzustce, najczęstsze miejsce ich występowania. Z klinicznego punktu widzenia dzielone są na nieczynne hormonalnie oraz wydzielające substancje powodujące charakterystyczne objawy zespołu rakowiaka. Większość NEN jelita cienkiego stanowią guzy wysokozróżnicowane i powoli rosnące. Rzadko są to niskozróżnicowane nowotwory cechujące się szybkim wzrostem i złym rokowaniem. Guzy w tej lokalizacji bardzo rzadko wchodzą w skład zespołów MEN [1–3].

Nowotwory neuroendokrynne końcowego odcinka jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego w przeważającej większości zbudowane są z komórek enterochromafinowych (EC, *enterochromaffin cells*) wytwarzających serotoninę. Niektóre NEN wykazują zdolność do sekrecji enteroglukagonu, glukagonu i innych peptydów. Uważa się, że NEN końcowego odcinka jelita cienkiego tego typu zachowują się bardziej agresywnie od neuroendokrynnych guzów dwunastnicy, żołądka zbudowanych z komórek ECL (*enterochromaffin-like*) czy odbytnicy. Wykazują większą zdolność do dawania przerzutów i jest ona w mniejszym stopniu zależna od wielkości guza [1–3].

### 1. Epidemiologia

Jelito cienkie, a w szczególności jelito kręte, należą do najczęstszych miejsc występowania NEN w organizmie człowieka. NEN jelita cienkiego występują z równą częstością u obu płci, w każdym przedziale wiekowym, ze szczytem w 6. i 7. dekadzie życia. Szacunkowe dane mówią o częstości 0,32–1,12 na 100 000 populacji rocznie, w tym złośliwych około 0,29 na 100 000, dotyczą one poza jelitem cienkim także wyrostka robaczkowego i wstępnicy (*midgut*) [4–10]. Badania sekcyjne donoszą

o możliwej częstości ich występowania nawet w 1,22% [11]. Guzy wywodzące się z dalszej części jelita czczego i jelita krętego stanowią 23–38% wszystkich nowotworów endokrynnych układu pokarmowego i są częstsze niż nowotwory endokrynne wyrostka robaczkowego. Aktywne hormonalnie nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego są często wielogniskowe i w 15% skojarzone z innymi nowotworami, takimi jak gruczolakorak układu pokarmowego czy rak piersi [3].

Z terminem rakowiak (*carcinoid*) wciąż związane są pewne niejasności. W przeszłości mianem rakowiaka określano nowotwór neuroendokrynny, niezależnie od umiejscowienia ogniska pierwotnego i stopnia złośliwości. Z czasem w Europie do rakowiaków zaliczano tylko nowotwory wywodzące się ze środkowego odcinka prajelita (*midgut*), wydzielające serotoninę i mogące dawać objawy zespołu rakowiaka. Jednakże w klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2010 roku nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego, termin *carcinoid* został przypisany nowotworom neuroendokrynnym G1. Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych postuluje rezygnację z terminu „rakowiak” i zastąpienie go nazwą guz neuroendokrynny lub nowotwór neuroendokrynny [2–4, 12, 13].

Na przestrzeni ostatnich 30 lat zaobserwowano wzrost częstości występowania nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego o 720%, a jelita cienkiego o 460%. W tym czasie, w obrębie jelita cienkiego, nastąpił także wzrost udziału nowotworów neuroendokrynnych w odcinku krętniczym z 52% do 63,6%. Ma to istotne znaczenie, gdyż nowotwory w tym odcinku w 58% przypadków zachowują się złośliwie, podczas gdy udział tej grupy nowotworów w obrębie całego jelita cienkiego nie przekracza 35% przypadków. Większy wzrost zachorowań zaobserwowano u rasy czarnej i kobiet niż u rasy białej i mężczyźni. O ile wzrost zachorowań na NEN w lokalizacji żołądkowej i odbytniczej można częściowo wytłumaczyć rozwojem technik endoskopowych to

takie wyjaśnienie raczej nie tłumaczy wzrostu zachorowań dla NEN jelita cienkiego [2–4].

Większość guzów znajduje się w końcowym odcinku jelita krętego, w pobliżu zastawki krętniczno-kątniczej. Rokowanie w tych przypadkach jest zwykle niekorzystne, gdyż często dają przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych, a następnie do wątroby, uzależnione jest od oceny stopnia zaawansowania (*staging*, na podstawie klasyfikacji TNM) i zróżnicowania (*grading*, na podstawie wartości Ki-67) [13]. Pięcioletnie przeżycie uzyskuje 100% chorych z NEN jelita cienkiego w stadium I i II, 97,1% — w stadium III oraz 84,8% — w stadium IV. W przypadku oparcia się na stopniu zróżnicowania, przeżycie 5-letnie wynosiło 93,8% dla G1, 83% — dla G2 oraz 50% — dla G3 [14]. W innych opracowaniach donoszono o 5-letnim przeżyciu 72% chorych w przypadku miejscowego zajęcia, zaś 55% przy obecności odległych przerzutów [15]. Inne dane europejskie podają 59–74% przypadków 5-letniego przeżycia chorych z NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego [8, 16]. Wcześniejsze obserwacje donosiły o przeżyciu 10-letnim u 60% chorych nie mających przerzutów do wątroby w chwili rozpoznania i 15–25% z obecnymi przerzutami. Rokowanie polepsza się w przypadku usunięcia guza pierwotnego [3].

## 2. Charakterystyka kliniczna

### 2.1. Objawy hormonalnie czynnych NEN jelita cienkiego — zespół rakowiaka

Zespół rakowiaka występuje u około 4–10% pacjentów z NEN, głównie z rozsianymi nowotworami zlokalizowanymi w okolicy krętniczno-kątniczej. Na zespół rakowiaka składają się objawy spowodowane nadmiernym wydzielaniem przez NEN serotoniny i innych związków o aktywności biologicznej (m.in.: kininy, prostaglandyny, histamina). Serotonina, wydzielana do splotu krążenia wrotnego, podlega metabolizmowi w wątrobie i nie wywołuje objawów klinicznych. Objawy pojawiają się wówczas, gdy serotonina i inne aminy biogenne są wydzielane bezpośrednio do krążenia systemowego — dlatego najczęściej objawy zespołu rakowiaka występują, gdy przerzuty NEN znajdują się w wątrobie (ok. 95% przypadków) [1–4, 17].

Objawami klinicznymi zespołu rakowiaka są: a) ze strony skóry (napadowe zaczerwienienie skóry, teleangiektazje, pelagra — zapalenie skóry spowodowane niedoborem witaminy PP wynikającym ze zużycia tryptofanu do nadmiernej produkcji serotoniny przez nowotwór); b) z przewodu pokarmowego (biegunka wydzielnicza, niecharakterystyczne lub o charakterze kolki bóle brzucha); c) z układu sercowo-naczyniowego (choroby zastawki trójdzielnej, pnia płucnego, rzadziej choroby zastawki mitralnej i aorty); d) z układu odde-

chowego (napadowy skurcz oskrzeli) oraz e) układu ruchu (ból kostno-stawowy, miopatie) [18–19].

Napadowe zaczerwienienie skóry (*flush*) należy do głównych objawów zespołu rakowiaka. W przebiegu NEN jelita cienkiego, wydzielających serotoninę (klasyczny zespół rakowiaka) obecny jest *flush* barwy od bladuróżowej do czerwonej, obejmujący twarz i górną część klatki piersiowej, trwający do 30 minut. Czynniki wyzwalającymi napady mogą być: alkohol, ostre potrawy, stres emocjonalny, leki (inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny).

*Flush* w przebiegu NEN typu *foregut* (atypowa postać zespołu rakowiaka) jest bardziej intensywny, ma purpurowy odcień, utrzymuje się dłużej (nawet dni), obejmuje tułów i kończyny górne, często towarzyszy mu spadek ciśnienia i łzawienie [18].

Główną przyczyną zgonów u pacjentów z zespołem rakowiaka są choroby serca — tak zwana rakowiakowa choroba serca (CHD, *carcinoid heart disease*), która może dotyczyć 50% chorych. Rakowiakowa choroba serca charakteryzuje się głównie występowaniem płytkowych zgrubień tkanki włóknistej na zastawkach prawego serca, doprowadzając do niedomykalności zastawki trójdzielnej (najczęstsza wada) i/lub stenozy/niedomykalności zastawki płucnej. Natomiast lewa połowa serca jest objęta przez proces choroby w mniej niż 10% przypadków i wiąże się z obecnością NEN płuca lub z przeciekiem prawo–do–lewa, na przykład w przebiegu otworu owalnego. Objawy kliniczne CHD są początkowo słabo zaznaczone; następnie pojawiają się objawy narastającej prawokomorowej niewydolności serca: osłabienie, duszność wysiłkowa, obrzęki, wodobrzusze. Rokowanie u chorych z CHD z ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III i IV) jest niepomyślne; mediana przeżycia bez leczenia kardiochirurgicznego wynosi 11 miesięcy. Złotym standardem w diagnostyce CHD jest echokardiografia, która powinna być wykonana u wszystkich chorych z zespołem rakowiaka [19–24].

Przełom rakowiaka jest to rzadkie, zagrażające życiu powikłanie, spowodowane nagłym uwolnieniem substancji biologicznie czynnych do krążenia ogólnego. Objawy obejmują: długotrwałe zaczerwienienie skóry, nasiloną biegunkę lub wymioty, świszczący oddech, wahania ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia czynności układu nerwowego, odwodnienie, wstrząs, ostrą niewydolność nerek lub hiperkalcemię. Przełom może wystąpić samoistnie, w przebiegu infekcji lub w następstwie procedur medycznych: znieczulenia ogólnego, endoskopii, biopsji guza, operacji, embolizacji, terapii radioizotopowej i chemioterapii. W związku z tym zaleca się stosowanie analogów somatostatyny w okresie przedoperacyjnym lub w trakcie operacji u chorych z NEN [25–27].

## 2.2. Objawy hormonalnie nieczynnych NEN jelita cienkiego

Obraz kliniczny hormonalnie nieczynnych NEN jelita cienkiego jest związany z objawami miejscowymi. Małe guzy są zwykle bezobjawowe, bywają stwierdzane przy okazji poszukiwania źródła przerzutów lub przypadkowo w czasie kolonoskopii. Większe guzy, powyżej 1 cm, są zazwyczaj złośliwe i towarzyszą im przerzuty. Wiodącym objawem miejscowym są przemijające bóle brzucha i dyskomfort utrzymujące się latami, często błędnie interpretowane jako zaburzenia czynnościowe. Z upływem czasu dolegliwości nasilają się, mogą prowadzić do przemijających niedrożności jelita cienkiego wywołanych obecnością masy guza lub reakcją desmoplastyczną krezki. Ponadto odczyn desmoplastyczny może upośledzać ukrwienie jelit, a w ciężkich przypadkach prowadzić do martwicy. Rzadko reakcja desmoplastyczna doprowadza do włóknienia zaotrzewnowego lub wodonercza. Wśród innych niespecyficznych objawów należy wymienić utratę masy ciała, osłabienie, rzadko gorączkę. Intensywne krwawienie z przewodu pokarmowego jest rzadkim objawem NEN jelita cienkiego. W wielu przypadkach hormonalnie nieczynnych guzów jelita cienkiego obraz kliniczny jest miernie wyrażony i bardzo niecharakterystyczny; pacjent trafia do diagnostyki z powodu wykrytych (często przypadkowo) przerzutów do wątroby [2–4].

## 2.3. Objawy NEN wyrostka robaczkowego

Zapalenie wyrostka robaczkowego jest najczęściej pierwszą manifestacją rakowiaka o tym umiejscowieniu. Nowotwory neuroendokrynne wyrostka robaczkowego w ponad połowie przypadków wykrywane są przypadkowo po appendektomii. Najnowsze dane wskazują, że przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych występują w 27%, a przerzuty odległe w 8,5% przypadków [2–4].

Symptomatologia nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego, głównie guzów jelita cienkiego, a w szczególności jelita krętego, sprzyja rozpoznawaniu tych guzów na dalszych etapach zaawansowania. O ile nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego wykrywane są w 45,4% jako zmiany miejscowe, to w przypadku jelita cienkiego w 31,3%. Wartości te są znacznie mniejsze niż w grupie lepiej rokujących NEN żołądka, wyrostka robaczkowego i odbytnicy [2–4].

Większość NEN wyrostka robaczkowego jest wykrywana na wcześniejszym etapie zaawansowania. Sprzyja to wysokiej przeżywalności dla guzów w tej lokalizacji,

co szczególnie widać w grupie dzieci, gdzie ponad 80% rozpoznawanych guzów ma mniej niż 1 cm. Wielkość guza ma zasadnicze znaczenie dla wystąpienia przerzutów, i tak dla zmian o średnicy mniejszej niż 1 cm przerzuty występują u 2%, dla zmian o średnicy 1–2 cm u 50%, a dla zmian większych niż 2 cm — u 80–90% pacjentów [2–4].

## 3. Diagnostyka

### 3.1. Diagnostyka biochemiczna

W diagnostyce laboratoryjnej nowotworów neuroendokrynnych jelita cienkiego przydatne jest oznaczenie stężenia chromograniny A (CgA, *chromogranin A*) — markera czulego, lecz niezbyt specyficznego [2–4, 17, 28]. Oznaczanie i interpretację wyników opisano w części pierwszej poświęconej ogólnej diagnostyce nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (GEP NEN, *gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*). Znacznie zwiększone stężenie CgA (> 1000 ng/ml) można traktować jako wskaźnik niekorzystnego rokowania.

U chorych z zespołem rakowiaka czułym wskaźnikiem guza przydatnym dla rozpoznania i monitorowania postępu choroby lub leczenia jest ocena wydalania kwasu 5-hydroksyindoloocetowego (5-HIAA, *5-hydroxyindoleacetic acid*) w moczu. Czułość i specyficzność oznaczania 5-HIAA w celu potwierdzenia zespołu rakowiaka wynosi odpowiednio około 70% i 90% (szczegóły opisano w części pierwszej poświęconej ogólnej diagnostyce GEP NEN) [2–4, 29]. Oznaczenia stężeń serotoniny we krwi mogą być pomocne, gdy oznaczenia 5-HIAA są niejednoznaczne.

W diagnostyce i ocenie zaawansowania rakowiakowej choroby serca przydatne może być oznaczenie 5-HIAA i N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (NT-proBNP, *N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide*) [2–4, 17, 30, 31].

#### *Minimalny zakres badań biochemicznych:*

- CgA i 5-HIAA — u chorych z podejrzeniem zespołu rakowiaka (\*poziom dowodów 3);
- CgA i 5-HIAA u wszystkich chorych z rozpoznaniem NEN jelita cienkiego przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie dalszego monitorowania (\*poziom dowodów 3);
- NT-proBNP — w przypadku rakowiakowej choroby serca (\*poziom dowodów 4).

### 3.2. Diagnostyka lokalizacyjna

Celem diagnostyki obrazowej NEN jelita cienkiego jest: — uwidocznienie ogniska pierwotnego;

\*poziom dowodów według CEBM [77]

- określenie rozległości miejscowej i obecności przerzutów;
- ocena odpowiedzi na leczenie [32–34].

W diagnostyce lokalizacyjnej GEP NEN największą rolę odgrywa badanie tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) jako prosta, łatwo dostępna, obiektywna metoda obrazowania pozwalająca na precyzyjną lokalizację guza i jednocześnie umożliwiającą ocenę ewentualnego rozprzestrzenienia się guza: naciek na struktury sąsiadujące, przerzuty do węzłów chłonnych czy wątroby.

Wstępna diagnostyka chorób jelita cienkiego powinna obejmować enterografię CT lub enterografię rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*). Do badań kontrolnych (*follow-up*) chorób jelita cienkiego powinno się stosować enterografię MR. Natomiast enteroklizę MR powinno się wykonać u pacjentów z klinicznym podejrzeniem patologii jelita cienkiego i negatywnym wynikiem badania enterografii MR/CT [35–37].

Wielo-, najczęściej 3-fazowe badanie CT lub MR po dożylnym podaniu środka kontrastowego są metodami oceny stopnia zaawansowania choroby nowotworowej, umożliwiają monitorowanie przebiegu choroby oraz ocenę odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST [38, 39].

W części przypadków NEN widoczne są tylko w fazie tętnicznej badania, czyli maksymalnie przez około 30 sekund po podaniu kontrastu, dlatego badanie CT i/lub MR powinno być wielofazowe, z opóźnieniem 15 s, 30 s, 80 s, grubością warstwy 1–2,5 mm. Kontrast podaje się dożylnie w ilości około 1,5 ml/kg masy ciała. W przypadku badania MR wykonuje się obrazy T1, T2-zależne, T2 z saturacją tkanki tłuszczowej, obrazy DWI wraz z mapami ADC oraz badanie dynamiczne po dożylnym podaniu środka kontrastowego. Zarówno badanie CT, jak i MR charakteryzują się wysoką czułością w rozpoznawaniu ognisk przerzutowych w wątrobie (88–90%).

Badanie MR jest uważane za badanie drugiego rzutu w ocenie przerzutów do wątroby, odgrywa szczególną rolę w ocenie ognisk o niecharakterystycznym wzmocnieniu w badaniu CT oraz małych poniżej 10 mm. Zalecane jest także u chorych uczulonych na jodowe środki kontrastowe stosowane w CT.

Tomografia komputerowa i MR są również szeroko stosowane w diagnostyce przerzutów do innych niż wątroba narządów: do węzłów chłonnych, płuc i kości. W kompleksowej ocenie stopnia zaawansowania procesu nowotworowego zastosowanie ma badanie MR całego ciała, zawierające oprócz standardowych obrazów T1, T2-zależnych, T2 z saturacją tkanki tłuszczowej obrazy DWI wraz z mapami ADC.

Ultrasonografia (USG, *ultrasonography*) ma ograniczone zastosowanie w wykrywaniu ogniska pierwotne-

go. Jej czułość w rozpoznawaniu ognisk przerzutowych do wątroby ocenia się nawet na około 80%, jednak jest badaniem subiektywnym i dlatego nie jest zalecana do oceny odpowiedzi na leczenie.

Standardem w diagnostyce oraz w ocenie odpowiedzi na leczenie NEN jest stosowanie metod anatomicznych i czynnościowych łącznie, ze względu na niewystarczającą czułość i swoistość pojedynczych badań, a także na ocenę ekspresji receptorów somatostatynowych [40–42].

### 3.2.1. Diagnostyka endoskopowa

Zazwyczaj diagnostyka endoskopowa jelita cienkiego jest podejmowana w poszukiwaniu ogniska pierwotnego w przypadku obecności przerzutów o nieznanym punkcie wyjścia (często znacznie większych niż punkt wyjścia), w przypadku niecharakterystycznych objawów ze strony jamy brzusznej lub w poszukiwaniu przyczyny krwawienia do światła przewodu pokarmowego [43].

Klasyczna endoskopia ma małe znaczenie w diagnostyce NEN jelita cienkiego. Wprawdzie bezpośrednie uwidocznienie NEN zlokalizowanego w jelicie cienkim jest możliwe podczas kolonoskopii, gdy zmiana guzowata wpukla się przez zastawkę krętniczo-kątniczą do światła kątnicy, ale są to sytuacje bardzo rzadkie. Kolonoskopia jest natomiast istotna dla wykluczenia synchronicznej choroby nowotworowej (głównie raka jelita grubego). Ultrasonografia endoskopowa (EUS, *endoscopic ultrasonography*) w odróżnieniu od innych lokalizacji zmian o charakterze GEP NEN nie ma zastosowania w diagnostyce zmian w jelicie cienkim [35–37].

Do bezpośredniej oceny błony śluzowej jelita czczego i krętego może być wykorzystana endoskopia kapsułkowa (VCE, *video capsule endoscopy*) oraz enteroskopia wspomaganą balonem lub enteroskopia spiralna, jednak badania te nie są szeroko rozpowszechnione [35–37]. Pełną ocenę jelita cienkiego uzyskuje się u około 80% pacjentów, a ogólna wydolność diagnostyczna badania wynosi około 55% [44]. Czuość VCE w rozpoznawaniu guzów neuroendokrynych jest stosunkowo niska i w porównaniu z enterografią CT wynosi 29–37,5% v. 50–92%. Ujemną stroną VCE jest również brak możliwości precyzyjnej lokalizacji zmiany [45–47]. Enteroskopia wspomaganą balonem czy enteroskopia spiralna są wprawdzie pozbawione tej wady, ale i ich wydolność diagnostyczna nie jest zbyt wysoka [48, 49]. Należy podkreślić, że nowotwory neuroendokryne jelita cienkiego ze względu na wydzielane czynniki wzrostowe prowadzące do odczynów desmoplastycznych krezki często powodują istotne zwężenia jelita, które stanowi bezwzględne przeciwwskazanie do wykonania endoskopii kapsułkowej z powodu ryzyka uwięzienia kapsułki [50, 51].

### 3.3. Diagnostyka izotopowa

W porównaniu z badaniami radiologicznymi scyntygrafia receptorów somatostatynowych (SRS, *somatostatin receptor scintigraphy*) z zastosowaniem analogów somatostatyny (SSA, *somatostatin analogues*) znakowanych radioizotopowo jest metodą czulszą, zwłaszcza w poszukiwaniu ogniska pierwotnego [52]. Wskazania do SRS obejmują:

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

W poszukiwaniu ogniska pierwotnego czułość badania wynosi ponad 80% [53], natomiast w diagnostyce przerzutów odległych ponad 90% [54]. Preferowanym badaniem jest PET/CT z SSA znakowanymi 68-Ga [55], zwłaszcza w wykrywaniu drobnych zmian poniżej 1 cm [56].

#### *Minimalny zakres badań obrazowych:*

- Wielorzędowa CT i/lub MR oraz SRS ze znakowanym analogiem somatostatyny (SPECT/CT, PET/CT) u wszystkich chorych z NEN jelita cienkiego (\*poziom dowodów 3);
- Enterografia CT/MR, enterokliza CT/MR lub techniki endoskopowe mogą być wymagane w lokalizacji ogniska pierwotnego (\*poziom dowodów 3).
- Kolonoskopia celem wykluczenia współistniejącej choroby nowotworowej (rak jelita grubego) (\*poziom dowodów 4).

### 3.4. Diagnostyka patomorfologiczna

#### 3.4.1. NEN jelita cienkiego

##### Patogeneza

W jelicie cienkim częściej rozpoznawane są wysokozróżnicowane nowotwory neuroendokrynne (NEN G1, NEN G2) niż raki (NEC). Większość, 95% NEN jelita cienkiego, rozwija się z komórek enterochromafinowych (EC) produkujących serotoninę. Z klinicznego punktu widzenia guzy te dzielą się na nowotwory czynne i nieczynne hormonalnie. Historycznie określane one były terminem rakowiaka. Nazwa ta odnosiła się do wysokozróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych przebiegających z kłycznym zespołem rakowiaka. Zespół rakowiaka rozpoznawany jest zwykle (95%) u chorych z przerzutami do wątroby. Nowotwory neuroendokrynne nieczynne hormonalnie są wykrywane zwykle

przypadkowo w czasie operacji z powodu objawów niedrożności (35%) lub krwawienia z przewodu pokarmowego (14%). Ostre objawy brzuszne pojawiają się nagle u pacjentów z wieloletnimi objawami dyspeptycznymi i bólowymi w jamie brzusznej (50%), biegunką lub utratą masy ciała (24–25%).

U chorych operowanych z powodu NEN jelita cienkiego badaniami obrazowymi lub w czasie operacji zwykle stwierdza się duży guz krezki będący konglomeratem węzłów chłonnych z przerzutami oraz mniejszy guz pierwotny w jelicie. Rzadko umiejscowiony bywa on w uchyłku Meckela. Może on również naciekać kątnicę.

Ryzyko przerzutów NEN jelita cienkiego wzrasta wraz ze średnicą guza > 2 cm, naciekaniem mięśniówki właściwej i aktywnością proliferacyjną. Na uwagę zasługuje fakt, że guzy jelita cienkiego, w porównaniu z nowotworami innej lokalizacji, ale tej samej wielkości, wykazują gorsze rokowanie [14]. Tendencja do powstawania przerzutów do węzłów chłonnych i wątroby znacznie pogarsza rokowanie chorych z NEN jelita cienkiego.

Diagnostyka NEN jelita cienkiego, z uwagi na specyfikę przebiegu klinicznego, opiera się na ocenie biopsji igłowej (wycinka pobranego do badania histopatologicznego) z przerzutu nowotworu do wątroby, który często bywa pierwszym objawem klinicznym lub badania materiału operacyjnego usuniętego jelita cienkiego wraz z guzem. Biopsja cienkoigłowa nie jest wskazana do oceny zmian w wątrobie, zwłaszcza jako pierwsze badanie przy nieznanym rozpoznaniu guza pierwotnego.

#### Algorytm diagnostyczny

Ocena makroskopowa NEN jelita cienkiego uwzględnia następujące elementy:

- Długość przesłanego do badania odcinka jelita z opisem położenia guza w stosunku do marginesów resekcji jelita oraz szerokość usuniętej krezki jelita.
- Ocenę guza: liczbę, wielkość w trzech wymiarach, stosunek guzów względem siebie, wygląd na przekroju ze zwróceniem uwagi na wylewy krwi i ogniska martwicy, stosunek guza do warstw ściany jelita i krezki.
- Stan śluzówki na wysokości guza (owrzodzenie obecne/nieobecne).
- Stan surowicówki na wysokości guza.
- Obecność i wielkość węzłów chłonnych (w przypadku konglomeratu węzłów chłonnych zmiana przyjmuje wygląd guza krezki).
- Obecność innych guzów w ścianie jelita.

\*poziom dowodów według CEBM [77]

Tabela I. Klasyfikacja TNM UICC/AJCC i ENETS [60]

Table I. TNM UICC/AJCC and ENETS classification systems [60]

Cecha T — guz pierwotny x	Komentarz
TX	Nie można oceniać guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego
T1	Guz nacieka błonę śluzową i podśluzową o średnicy ≤ 1 cm
T2	Guz nacieka błonę mięśniową i/lub średnicę > 1 cm
T3	Guz przekracza błonę mięśniową właściwą i nacieka tkanki przedsurowicówkowe
T4	Guz nacieka surowicówkę lub narządy sąsiadujące
N — okoliczne węzły chłonne	Komentarz
NX	Nie można oceniać węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych
N1	Przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych
M — przerzuty odległe xx	Komentarz
MX	Nie można określić obecności przerzutów
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecne przerzuty odległe

x — jeśli występuje więcej niż jeden guz, wówczas niezależnie od wielkości do litery T dodajemy „m”; xx — w przypadku stwierdzenia obecności przerzutów odległych należy podać w nawiasie lokalizację według schematu: PUL do płuc, HEP do wątroby i OSS do kości

Tabela II. Stopień klinicznego zaawansowania (staging) GEP NEN jelita cienkiego

Table II. Small intestinal GEP NENs staging

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

### Ocena mikroskopowa NEN:

- Typ histologiczny NEN według klasyfikacji WHO z 2010 roku [13].
  - Stopień histologicznej dojrzałości G według ENETS/WHO 2010 [13, 57–59].
  - Stopień zaawansowania patomorfologicznego pTNM według ENETS [58, 59] i AJCC/UICC [61] i klinicznego (S, *staging*).
  - Ocenę marginesów chirurgicznych.
  - Ocenę immunohistochemiczną ekspresji markerów neuroendokrynnych: chromograniny A i synaptofizyny oraz aktywności proliferacyjnej Ki-67/MIB1 (obowiązkowo).
  - Ocenę immunohistochemiczną markerów: NSE, CD56, CDX2, serotoniny (warunkowo).
- Ad. 1, Ad.2: typ histologiczny NEN jelita cienkiego według klasyfikacji WHO 2010 oraz stopień histo-

logicznej dojrzałości NEN według zintegrowanego systemu ENETS/WHO 2010 przedstawiono w części I „Zalecenia ogólne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)” (*patrz* str. 2–28).

Ad. 3: Stopień zaawansowania pTNM NEN jelita cienkiego przedstawiono w tabelach I i II.

Stopień klinicznego zaawansowania (*staging*) NEN jelita cienkiego według ENETS [58, 59] i AJCC/UICC (2010) [60] przedstawiono w tabeli II.

### 3.4.3. Nowotwory neuroendokrynne wyrostka robaczkowego Patogeneza

Przeważająca większość NEN wyrostka robaczkowego wykrywana jest w czasie operacji z powodu ostrego

Tabela III. Charakterystyka podtypów morfologicznych NEN wyrostka robaczkowego

Table III. Characteristics of the morphological subtypes of NENs of the appendix

Typ	Podtyp i charakterystyka
Nowotwór neuroendokryny (NEN)	Z komórek enterochromafinowych (EC cell NEN) Większość przypadków NEN wyrostka robaczkowego Tworzą charakterystyczne lite gniazda, wyspy otoczone palisadą komórek na obwodzie Komórki są monomorficzne, bez cech polimorfizmu, bez aktywności mitotycznej i z indeksem Ki-67 < 2%, są wysokodojrzałe G1. Naciekają w sposób rozproszony mięśniówkę ściany wyrostka, pnie nerwowe i wykazują angioinwazję W 10–40% przypadków zajmują tkankę tłuszczową podsurowicówkową Mimo agresywnego charakteru wzrostu, w odróżnieniu od NEN kątnicy, rzadko dają przerzuty do węzłów chłonnych lub przerzuty odległe Produkują serotoninę, substancję P, S100+ Wykazują pozytywną reakcję z chromograniną A, synaptofizyną, keratyną 8 i 19, CD56, cdx2 i zwykle negatywne reakcje z keratyną 7 i 20, CEA i TTF1
	Z komórek L (L cell NEN) Rzadko występujące guzy Produkują peptydy glukagonopodobne, PP/PYYY Tworzą charakterystyczny typ wzrostu w postaci struktur beleczkowych Głównie średnicy 2–3 mm Rakowiak cewkowy Występuje u młodych chorych (ok. 29 rz.) Ten podtyp NEN bywa mylnie rozpoznawany jako rak gruczolowy. Tworzy małe cewki z zawartością śluzu, krótkie struktury beleczkowe, ale nie występują lite gniazda z komórek nowotworu Rozwijają się u podstawy krypt Produkują glukagon, serotoninę, S100–
Mieszany rak gruczolowy — neuroendokryny (MANEC, mixed adenoneuroendocrine carcinoma)	cdx2 Przeważnie występuje u starszych osób (śr. wieku 52 lata) Dominuje naciek w błonie podśluzowej Stwierdza się pozytywną reakcją na śluz Produkują serotoninę, somatostatynę, antygen karcinoembrionalny (CEA, <i>carcinoembryonic antigen</i> ) Raportowany jest jak rak gruczolowy wyrostka robaczkowego
Rak neuroendokryny (NEC, neuroendocrine carcinoma)	Drobnokomórkowy NEC Występuje bardzo rzadko Zwykle jest składnikiem nowotworu obok gruczolakoraka

zapalenia narządu. W tabeli III przedstawiono charakterystykę podtypów NEN wyrostka robaczkowego.

Umieszczenie wysokozróżnicowanych NEN wiąże się z anatomicznym odcinkiem narządu. Najczęściej nowotwory te spotykane są w końcowej części wyrostka (75%), rzadziej w części środkowej (15%) i w marginesie proksymalnym (10%). Makroskopowo tworzą twarde, białe-żółte, nieotorebkowane guzki, ale zwykle mają rozprężający margines wzrostu. Natomiast guzy mieszane typu MANEC, w tym również *goblet cell carcinoid*, są barwy białej, niekiedy mają charakter śluzowy, średnicę 1–5 cm (śr. 2 cm) oraz naciekający charakter wzrostu. Nowotwory te mają charakter

złośliwy, klasyfikowane i leczone są jak klasyczne raki gruczolowe wyrostka robaczkowego.

#### Algorytm diagnostyczny

W przeciwieństwie do guzów NEN jelita czczego i krętego, w których opracowano podobny konsensus w zakresie oceny stopnia zaawansowania cech T, to w przypadku guzów NEN wyrostka robaczkowego zalecane są dwie klasyfikacje Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynych (ENETS, European Neuroendocrine Tumor Society) i towarzystw amerykańskich: American Joint Committee on Cancer/*Union for International Cancer Control* (AJCC/UICC). Wskazane jest stosowanie obu klasyfikacji. Po pierwsze dlatego, że



Tabela IV. pTNM NEN wyrostka robaczkowego według klasyfikacji ENETS i AJCC/UICC

Table IV. pTNM of NENs of the appendix according to the ENETS and AJCC/UICC classifications

Cecha T	pTNM według ENETS	pTNM według AJCC/UICC
T1	≤ 1cm naciekający błonę podśluzówką i mięśniową właściwą	1A — guz ≤ 1cm w największym wymiarze 1B — guz > 1cm i ≤ 2cm
T2	Guz ≤ 2cm i/lub naciekający mesoappendix na głębokość nie większą niż 3 mm	Guz > 2cm i ≤ 4cm lub guz naciekający kątnicę
T3	Guz > 2cm i/lub naciekający tkanki przedsurowicówkowe lub mesoappendix na głębokość większą niż 3 mm	Guz > 4 cm lub naciekający jelito kręte
T4	Guz naciekający surowicówkę lub okoliczne narządy	Guz naciekający otrzewną lub naciekający inne narządy lub tkanki, np. ścianę brzucha lub mięśnie szkieletowe

Tabela V. Stopień klinicznego zaawansowania (staging) NEN wyrostka robaczkowego według ENETS [58, 59]

Table V. Staging of NENs of the appendix according to ENETS [58, 59]

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

obecnie brak jest dowodów przemawiających za większą przydatnością jednej z nich. Po drugie, w przypadkach, w których istnieją wątpliwości co do zakresu postępowania terapeutycznego na podstawie jednej klasyfikacji to zastosowanie drugiej może te wątpliwości rozstrzygnąć. **Ocena makroskopowa NEN wyrostka robaczkowego** Dość rzadkie występowanie NEN wyrostka robaczkowego powinno być w każdym przypadku przyczyną bardzo dokładnego badania makroskopowego i uważnego pobierania wycinków według standardu. Należy pobrać wycinki z końca wyrostka, jego części środkowej i podstawy (margines proksymalny od strony jelita grubego) oraz podać wielkość guza.

W opisie makroskopowym należy uwzględnić następujące dane:

- Długość przesłanego do badanego wyrostka robaczkowego z opisem położenia guza w stosunku do marginesu resekcji.
- Ocena guza: wielkość w trzech wymiarach, wygląd na przekroju.
- Stan surowicówki i krezki na wysokości guza — konieczność pobrania licznych wycinków.

Ocena mikroskopowa NEN wyrostka robaczkowego:

- 1. Typ histologiczny NEN według klasyfikacji WHO z 2010 roku [57].
- 2. Stopień histologicznej dojrzałości G według ENETS [13, 57–59].

— 3. Stopień zaawansowania patomorfologiczne pTNM według ENETS [58, 59] i AJCC/UICC [60].

— 4. Ocena immunohistochemicznej ekspresji markerów neuroendokrynnych chromograniny A i synaptofizyny oraz aktywności proliferacyjnej Ki-67/MIB1 jest obowiązkowa. Ocenę immunohistochemiczną markerów NSE, CD56, CDX2, serotoninę zaleca się warunkowo w przypadku różnicowania przerzutów, zwłaszcza gdy nieznan jest punkt wyjścia nowotworu. Pozytywna reakcja z cdx-2 i/lub serotoniną wskazują na jelitowe, zwłaszcza w regionie krętniczno-kątnicznym, pochodzenie nowotworu.

Ad. 1, Ad. 2: Typy histologiczne NEN według klasyfikacji WHO oraz kryteria oceny stopnia dojrzałości nowotworu przedstawiono powyżej dla NEN jelita cienkiego.

Ad. 3 Stopień zaawansowania histopatologicznego NEN według ENETS i AJCC/UICC w zakresie cechy T NEN wyrostka robaczkowego przedstawiono w tabeli IV oraz stopień klinicznego zaawansowania (staging) zawarto w tabeli V.

**Czynniki prognostyczne NEN wyrostka robaczkowego.** Wielkość guza i naciekanie krezki są istotnymi czynnikami ryzyka NEN wyrostka robaczkowego według wytycznych europejskich i amerykańskich, stanowią kryterium podziału na stopnie klasyfikacji pTNM. Przypadki, w których stwierdza się średnicę nowotworu

powyżej 1 cm i poniżej 2 cm oraz naciekanie tkanek krezki (*extension into mesoappendix*), według raportu *College of American Pathologists*, należy traktować jako o niepewnym potencjale rokowania. Guzy o potencjalnie łagodnym przebiegu mają wielkość poniżej 1 cm i nie naciekają krezki. Podkreślenia wymaga, że według klasyfikacji pTNM z 2010 roku raki NEC wyrostka robaczkowego oraz nowotwory mieszane typu MANEC, złożone z komponenty klasycznego i neuroendokrynnego raka, również *goblet-cell carcinoid*, są diagnozowane według kryteriów jak dla klasycznych raków, a nie dla NEN.

Poza wyżej wymienionymi cechami, raport histopatologiczny powinien uwzględniać ocenę marginesów: proksymalnego, dystalnego, od strony krezki (*mesoappendiceal*) i obwodowego (*radial*) i angioinwazje naczyń. Podkreślenia wymaga konieczność zbadania marginesu proksymalnego od strony jelita grubego, nasady wyrostka robaczkowego. Naciekanie ściany kątnicy/okrężnicy determinuje wybór metody leczenia. Szczególnej uwagi przy ocenie preparatów wymagają również drobne naczynia okołosurowicówkowe, które mogą być pominięte, zwłaszcza przy niedokładnym pobieraniu wycinków z obwodu guza.

#### **Minimalny zakres badań patomorfologicznych:**

- Minimalny raport histopatologiczny NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego powinien zawierać:
  - typ histologiczny nowotworu według klasyfikacji WHO z podziałem na wysokozróżnicowane nowotwory neuroendokrynnne (NEN) oraz raki neuroendokrynnne (NEC) lub nowotwory mieszane (MANEC);
  - stopień histologicznej dojrzałości G odnoszący się do nowotworów wysokozróżnicowanych (NEN G1, NEN G2);
  - stopień histopatologicznego zaawansowania pTNM według klasyfikacji ENETS i AJCC/UICC (ważne jest, aby w każdym przypadku podać afiliację klasyfikacji);
  - ocenę marginesów chirurgicznych.
- Rozpoznanie histopatologiczne NEN należy obowiązkowo potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi, oceniając ekspresję markerów neuroendokrynnnych synaptofizyny i chromograniny A oraz aktywność proliferacyjną Ki-67 przy użyciu przeciwciała MIB1 (\*poziom dowodów 3).

## **4. Leczenie**

### **4.1. Leczenie chirurgiczne**

Nowotwory neuroendokrynnne części przewodu pokarmowego, określanego jako *midgut*, lokalizują się najczęściej w końcowym odcinku jelita cienkiego lub

wyrostku robaczkowym. Często występują w postaci wieloogniskowej. Leczeniem z wyboru NEN w lokalizacji jelitowej jest odcinkowa lub wieloodcinkowa resekcja jako postępowanie radykalne lub operacja paliatywna, cytoredukcyjna zmniejszająca masę guza o około 90%.

Polskie zalecenia dotyczące leczenia w przypadku NEN wyrostka robaczkowego przedstawiają się następująco:

- Dla guzów o średnicy równej i mniejszej niż 1 cm zlokalizowanych w dystalnej części wyrostka, bez istniejących czynników pogarszających rokowanie, jest prosta appendektomia [61–63].
- Wskazaniem do wykonania prawostronnej hemikolektomii są następujące cechy guza:
  - średnica większa niż 1 cm;
  - położenie guza u podstawy wyrostka;
  - guz każdej wielkości naciekający kreskę wyrostka;
  - obecność guza w marginesie resekcji;
  - guz mieszany egzo- i endokrynnny;
  - cecha G2 (potwierdzona przez dwóch patomorfologów);
  - rakowiak śluzowo-komórkowy (*goblet cell carcinoid*)
  - brak możliwości oceny doszczętności wycięcia guza lub wątpliwości co do doszczętności wycięcia nowotworu.

W NEC postępowanie jest takie samo jak w rakach. W przypadku NEN wyrostka robaczkowego z przerzutami do wątroby rekomendowanym postępowaniem jest prawostronna hemikolektomia z usunięciem przerzutów (resekcje nieanatomiczne i anatomiczne). W przypadku przerzutów mnogich należy rozważyć operację paliatywnego usunięcia przerzutów (wycięcie, termoablacja, chemoembolizacja) [64, 65]. U wybranych chorych można rozważyć przeszczepienie wątroby; decyzja ta powinna być poprzedzona staranną diagnostyką radioizotopową, wykluczającą istnienie innych, odległych ognisk nowotworu [4].

#### **Minimalny zakres leczenia chirurgicznego:**

Leczeniem chirurgicznym w guzach odcinka *midgut* jest doszczętne usunięcie guza w granicach zdrowych tkanek (\*poziom dowodów 3).

### **4.2. Leczenie farmakologiczne**

W farmakoterapii NEN jelita cienkiego możliwa jest bioterapia oraz chemioterapia. Na czoło bioterapii wysuwa się możliwość leczenia SSA (*lanreotyd* i *oktreotyd*), które są wskazane w terapii objawowej czynnych wy-

\*poziom dowodów według CEBM [77]

dzielniczo NEN jelita cienkiego. SSA stanowią leczenie z wyboru przełomu rakowiaka [18, 25]. W przypadku oporności na standardowe leczenie zespołu rakowiaka, trwają badania kliniczne nad zastosowaniem nowych SSA — pasyreotydu [66].

Interferon alfa może być podawany z tych samych wskazań co SSA z wyjątkiem przełomu rakowiaka. Skuteczność leczenia jest podobna jak w przypadku zastosowania SSA, odpowiedź terapeutyczną obserwuje się z pewnym opóźnieniem. Nie zaleca się łącznego leczenia interferonem i SSA [2, 4, 67]. Dotychczas w Polsce nie ma doświadczeń własnych ze stosowaniem INF- $\alpha$  w GEP NEN.

Wstępne dane sugerują skuteczność łącznego zastosowania schematu ewerolimus plus oktreotyd LAR w terapii zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych przebiegających z objawami zespołu rakowiaka (RADIANT-2) [68]. Terapię ewerolimusem można rozważyć u chorych z uogólnionym NEN jelita cienkiego w okresie progresji po nieskutecznym leczeniu SSA i nieskuteczności lub niemożności zastosowania innych metod leczenia (w tym PRRT — patrz niżej).

Z racji małej skuteczności, chemioterapia nie jest zalecana jako leczenia pierwszego rzutu chorych z wysokozróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi jelita cienkiego z przerzutami. Stosuje się ją wyłącznie w przypadkach zaawansowanych NEN jelita cienkiego przy nieskuteczności innych metod leczenia [2, 4, 17, 69].

Obecność niewydolności serca w następstwie zajęcia procesem chorobowym jam serca wiąże się ze skróceniem życia chorych i wymaga zastosowania odpowiedniego leczenia kardiologicznego i/lub kardiologicznego [21, 31].

#### 4.2.1. Leczenie SSA chorych z NEN jelita cienkiego

##### Leczenie objawowe w zespole rakowiaka

- W leczeniu przewlekłym stosujemy oktreotyd LAR (10–30 mg i.m. co 4 tygodnie, ale najmniejsza dawka jest rzadko stosowana), lanreotyd Autogel (60–120 mg s.c. co 4–8 tygodni, ale najmniejsza dawka jest rzadko stosowana).
- W przypadku nawrotu objawów zespołu rakowiaka przed kolejną iniekcją SSA można skrócić okres pomiędzy podaniami do 3 tygodni.
- W trakcie leczenia obserwuje się istotne zmniejszenie częstości objawów zespołu rakowiaka (biegunka u 60–70% chorych, napadowe zaczerwienienie u 70–80% chorych) oraz zmniejszenie stężenia markerów biochemicznych (5-HIAA u 40–60% pacjentów).
- Przewlekłe leczenie SSA znacząco poprawia jakość życia chorych z zespołem rakowiaka.

##### Leczenie przełomu rakowiaka

- Nie ma jednoznacznych zaleceń postępowania w trakcie przełomu rakowiaka opartych na EBM.
  - Podstawowe znaczenie ma jak najszybsza terapia analogiem somatostatyny; najczęściej stosuje się krótkodziałający SSA w dużej dawce dożylnie (oktreotyd: od 25–500  $\mu\text{g/h}$  i.v.; średnio 100–200  $\mu\text{g/h}$  i.v.) [70].
  - W przełomie rakowiaka (zwłaszcza w przebiegu NEN typu *foregut*) można również rozważyć stosowanie glukokortykosteroidów oraz leków przeciwhistaminowych.
  - Konieczne jest intensywne leczenie objawowe: odwodnienia, ostrej niewydolności nerek, hiperkalcemii, nadciśnienia tętniczego lub hipotonii, niewydolności serca, infekcji [27].
- Przygotowanie do operacji chorych z NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego
- Nie ma jednoznacznych zaleceń postępowania dotyczących przygotowania do operacji chorych z NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego [71].
  - U chorych z zespołem rakowiaka należy rozważyć zastosowanie przedoperacyjne krótkodziałających SSA bez względu na terapię długodziałającymi SSA (np. oktreotyd 200–300  $\mu\text{g}$  s.c. przed operacją i/lub ciągły wlew 50–100  $\mu\text{g/h}$  w trakcie operacji i/lub 24–48 h po operacji).
  - U chorych z nieczynnymi hormonalnie NEN — zaleca się, aby krótkodziałający SSA był dostępny podczas operacji z możliwością podania w niestabilnej sytuacji hemodynamicznej.

**Stabilizacja choroby nowotworowej u chorych z wysoko zróżnicowanym NEN jelita cienkiego w okresie uogólnienia (patrz „Zalecenia ogólne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)“ (str. 2–28))**

- Na podstawie badania PROMID oktreotyd LAR (30 mg i.m. co 4 tygodnie) uzyskał rejestrację do leczenia pacjentów z zaawansowanymi NEN wywodzącymi się z środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym.
- Badania kliniczne III fazy (CLARINET) wskazują, że lanreotyd Autogel (120 mg co 4 tygodnie) wywiera działanie antyproliferacyjne w NEN typu *midgut*.

##### Inne uwagi dotyczące leczenia SSA:

- Zaleca się odstawienie SSA przed planowanym badaniem receptorowym SPECT lub PET-CT na 4 tygodnie w przypadku stosowania preparatów

\*poziom dowodów według CEBM [77]

długodziałających oraz 24–48 godzin dla krótkodziałających.

- Należy zakończyć leczenie SSA przed planowanym podaniem PRRT, zaleca się przerwę 6-tygodniową dla form długodziałających oraz 24-godzinną dla krótkodziałających [3].

#### Leczenie objawowe:

U chorych mających wydzielniczą biegunkę w przebiegu NEN jelita cienkiego stosuje się loperamid i ondasetron, cholestyraminę w celu związania kwasów żółciowych oraz enzymy trzustkowe, witaminy z grupy B przy ich niedoborach [16].

#### 4.3. Terapia izotopowa

W przypadku zaawansowanych, nieresekcyjnych NEN jelita cienkiego chemioterapia jest mało skuteczna, dlatego w każdym przypadku należy rozważać terapię radioizotopową. Kwalifikacja do leczenia odbywa się zgodnie z zasadami opisanymi w części pierwszej poświęconej ogólnej diagnostyce GEP NEN (*patrz str. 2–28*). Częściową remisję choroby można uzyskać u około 18–22% chorych z nowotworami wywodzącymi się ze środkowej części prajelita [72, 73]. U chorych z NEN jelita cienkiego z objawami zespołu rakowiaka istnieje ryzyko zaostrzenia objawów zespołu rakowiaka lub przełomu rakowiakowego. W tym przypadku istotne jest odpowiednie przygotowanie chorego — intensywne nawadnianie pozajelitowe oraz stosowanie krótkodziałających SSA [74].

U chorych, u których scyntygrafia receptorowa jest ujemna, a stwierdza się gromadzenie mIBG w guzie lub przerzutach, można rozważać leczenie 131I-mIBG [75] (\*poziom dowodów 3).

#### Minimalny zakres leczenia NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego:

- Leczeniem z wyboru NEN w lokalizacji jelitowej jest odcinkowa lub wieloodcinkowa resekcja oraz usunięcie ewentualnych przerzutów jako postępowanie radykalne lub operacja paliatywna, cytoredukcyjna (\*poziom dowodów 3).
- SSA stanowią leczenie z wyboru w przypadku hormonalnie czynnych NEN jelita cienkiego (zespołu rakowiaka i przełomu rakowiaka), a w przypadku NEN hormonalnie nieczynnych mogą być stosowane jako leczenie antyproliferacyjne (\*poziom dowodów 1).
- W przypadku zaawansowanych, nieresekcyjnych NEN jelita cienkiego należy rozważać terapię radioizotopową (\*poziom dowodów 2).
- Terapię ewerolimusem można rozważyć u chorych z uogólnionym NEN jelita cienkiego w okresie progresji

po nieskutecznym leczeniu SSA i nieskuteczności lub niemożności zastosowania innych metod leczenia (\*poziom dowodów 4).

#### Kolejność postępowania terapeutycznego:

- leczenie operacyjne,
- SSA w czynnych i nieczynnych hormonalnie NEN,
- terapia radioizotopowa,
- terapie celowane (ewerolimus),
- i/lub leczenie objawowe (w tym terapie loko-regionalne przerzutów do wątroby).

#### 4.4. Monitorowanie leczenia

W ocenie przebiegu i skuteczności leczenia chorych z rakowiakiem przydatne może być oznaczenie CgA i 5-HIAA. U chorych z rakowiakiem leczonych SSA obniżenie wydalania 5-HIAA oraz stężenia chromograniny A idą w parze ze zmniejszeniem intensywności i częstości objawów klinicznych (zaczerwienienie skóry, biegunka). Tym niemniej uważa się, że wydalanie 5-HIAA nie odzwierciedla tak precyzyjnie progresji zmian czy odpowiedzi na leczenie, jak ma to miejsce w przypadku monitorowania stężenia CgA. Obserwowano dużą zgodność (80%) między zmianą wielkości guza a zmianą stężenia chromograniny A. Jeszcze większą zgodność (88%) stwierdzono w grupie chorych z guzami niewydzielającymi, gdzie nie ma możliwości wykorzystania innego markera [29]. Jednakże u niektórych chorych obserwowano bardzo dobrą odpowiedź kliniczną na leczenie zespołu rakowiaka SSA czemu nie towarzyszyło obniżenie stężeń CgA [76].

Przebieg kliniczny, obrazowanie wielkości zmian oraz zachowanie się stężenia chromograniny A mogą być przydatne do oceny skuteczności zastosowanego leczenia NEN jelita cienkiego. Częstość badań kontrolnych zależy od stopnia zróżnicowania i zaawansowania NEN oraz zastosowanego leczenia (*patrz „Zalecenia ogólne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)” [str. 2–28]*). Badanie przedmiotowe i podmiotowe powinno być przeprowadzane co 3 miesiące, a badania obrazowe (trójfazowe badanie CT jamy brzusznej) i wskaźniki biochemiczne (CgA i 5-HIAA) powinny być kontrolowane:

- Po radykalnym leczeniu z intencją wyleczenia:
  - u chorych z NEN G1 i G2 co 6–12 miesięcy,
  - u chorych z NEC co 3–6 miesięcy.
- Po leczeniu paliatywnym:
  - u chorych z NEN G1 co 6 miesięcy,
  - u chorych z NEN G2 co 3 miesiące,
  - u chorych z NEC co 3 miesiące.

\*poziom dowodów według CEBM [77]

### **Minimalny zakres badań obejmuje: CgA, 5-HIAA i trójfazową CT.**

U chorych z rakowiakową chorobą serca badanie echokardiograficzne i ocenę stężenia NT-pro BNP należy powtarzać co 6–12 miesięcy. W przypadku progresji choroby kontrolne badania obrazowe i biochemiczne należy wykonywać częściej, co 3 miesiące.

### **Minimalny zakres badań do monitorowania przebiegu choroby i monitorowania leczenia:**

- monitorowanie przebiegu choroby i leczenia powinno być indywidualne dla każdego pacjenta, biorąc pod uwagę obraz kliniczny, stopień zaawansowania histologicznego i klinicznego choroby oraz zastosowane leczenie. Chorzy z NEN-G1 powinni być monitorowani co 6–12 miesięcy, NEN-G2 — co 3–12 miesięcy, a NEN-G3 — co 3 miesiące;
- minimalny zakres badań obejmuje: CgA, 5-HIAA i trójfazowe badanie CT;
- echokardiografia i NT-proBNP co 6–12 miesięcy u chorych z rakowiakową chorobą serca.

## **Piśmiennictwo**

1. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25: 458–511.
2. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 394–424.
3. Bolanowski M, Jarzab B, Handkiewicz-Junak D i wsp. Neuroendocrine tumors of the small intestine and the appendix — management guidelines (recommended by The Polish Network of Neuroendocrine Tumors). *Endokrynol Pol* 2008; 59: 87–96.
4. Pape U-F, Perren A, Niederle B i wsp. ENETS consensus guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 135–156.
5. Ellis L, Shale MJ, Coeman MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2563–2569.
6. Yao JC, Hassan M, Phan A i wsp. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063–3072.
7. Ito T, Sasano H, Tanaka M i wsp. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 2010; 45: 234–243.
8. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M i wsp. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008; 113: 2655–2664.
9. Landerholm K, Falkmer S, Jarhult J. Epidemiology of small bowel carcinoids in a defined population. *World J Surg* 2010; 34: 1500–1505.
10. 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.
11. Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1976; 84: 322–330.
12. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dunndarms. *Frankf Z Pathol* 1907; 1: 426–429.
13. Klimstra DS, Arnold R, Capella C i wsp. W. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds). WHO Classification of the tumors of the Digestive System. Lyon, IARC 2010.
14. Jann H, Roll S, Couvelard A i wsp. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer* 2011; 117: 3332–3341.
15. Bordeaux JP, Klimstra DS, Hassan MM i wsp. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the jejunum, ileum, appendix, and caecum. *Pancreas* 2010; 39: 753–766.
16. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J i wsp. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61: 6–32.
17. Bolanowski M., Kos-Kudła B. Diagnostic and therapeutic opportunities in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Post Hig Med Dosw (online)* 2005; 59: 48–55.
18. Vinik AI, Thompson N, Eckhauser F i wsp. Clinical features of carcinoid syndrome and the use of somatostatin analogue in its management. *Acta Oncol* 1989; 28: 389–402.
19. Walsh JS, Newell-Price JD, Debono M i wsp. Circulating serotonin and bone density, structure and turnover in carcinoid syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2902–2907.
20. Moller JE, Pellikka PA, Bernheim AM i wsp. Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades. *Circulation* 2005; 112: 3320–3327.
21. Bernheim AM, Connolly HM, Hobday TJ i wsp. Carcinoid heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2007; 49: 439–451.
22. Plockinger U, Gustafsson B, Ivan D i wsp. ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: echocardiography. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 190–193.
23. Komoda S, Komoda T, Pavel ME i wsp. Cardiac surgery for carcinoid heart disease in 12 cases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 59: 780–785.
24. Palaniswamy C, Frishman WH, Aronow WS. Carcinoid heart disease. *Cardiol Rev* 2012; 20:167–176.
25. Garland J, Buscombe JR, Bouvier C i wsp. Sandostatin LAR (long-acting octreotide acetate) for malignant carcinoid syndrome: a 3-year experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 437–444.
26. Junik R, Kamińska A, Kamiński M i wsp. Somatostatin analogs in the treatment of carcinoid syndrome: a case report and review of literature. *Pol Arch Med Wewn* 2003; 110: 997–1001.
27. Bednarczuk T, Dębski M, Chojnowski K i wsp. Carcinoid crisis. *Med Prakt* 2009; 2: 164–169.
28. Bolanowski M, Kos-Kudła B, Rzeszutko M i wsp. Five year remission of GHRH secreting bronchial neuroendocrine tumor with symptoms of acromegaly. Utility of chromogranin A in the monitoring of the disease. *Endokrynol Pol* 2006; 57: 32–36.
29. Kanakis G, Kaltsas G. Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 791–802.
30. Lim TK, Hayat SA, Gaze D i wsp. : panel of biomarkers with the presence and severity of carcinoid heart disease: a cross-sectional study. *PLoS One* 2013; 8: e73679.
31. Masselli G, Poletini E, Casciani E i wsp. Small-bowel neoplasms: prospective evaluation of MR enteroclysis. *Radiology* 2009; 251: 743–750.
32. Van Weyenberg SJ, Meijerink MR, Jacobs MA i wsp. MR enteroclysis in the diagnosis of small-bowel neoplasms. *Radiology* 2010; 254: 765–773.
33. Masselli G, Gualdi G. MR imaging of the small bowel. *Radiology* 2012; 264: 333–348.
34. Van Tuyt SAC, van Noorden JT, Timmer J i wsp. Detection of small-bowel neuroendocrine tumors by video-capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 66–72.
35. Bailey AA, Debinski HS, Appleyard MN i wsp. Diagnosis and outcome of small bowel tumors found by capsule endoscopy: a three-center Australian experience. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2237–2243.
36. Belluti M, Fry LC, Schmitt J i wsp. Detection of neuroendocrine tumors of the small bowel by double balloon enteroscopy. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1050–1058.
37. Ricke J, Klose KJ, Mignon M i wsp. Standardisation of imaging in neuroendocrine tumors: results of a European delphi process. *Eur J Radiol* 2001; 37: 8–17.
38. Bader TR, Semelka RC, Chiu VC i wsp. MRI of carcinoid tumors: spectrum of appearances in gastrointestinal tract and liver. *J Magn Reson Imaging* 2001; 14: 261–269.
39. Negaard A, Paulsen V, Sandvik L i wsp. A prospective randomized comparison between two MRI studies of the small bowel in Crohn's disease, the oral contrast method and MR enteroclysis. *Eur Radiol* 2007; 17: 2294–2301.
40. Soyer P, Aout M, Hoeffel C i wsp. Helical CT-enteroclysis in the detection of small-bowel tumours: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2013; 23: 388–399.
41. Sinha R. Recent advances in intestinal imaging. *Indian J Radiol Imaging* 2011; 21: 170–175.
42. Wang SC, Parekh JR, Zuraek MB i wsp. Identification of unknown primary tumors in patients with neuroendocrine liver metastases. *Arch Surg* 2010; 145: 276–280.
43. Leszczyński S, Pilch-Kowalczyk J (eds). Imaging diagnostics. Digestive system. PZWL 2012.
44. Hakim FA, Alexander JA, Huprich JE i wsp. CT-enterography may identify small bowel tumors not detected by capsule endoscopy: eight years experience at Mayo Clinic Rochester. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2914–2919.
45. Johansen S, Boivin M, Lochs H i wsp. The yield of wireless capsule endoscopy in the detection of neuroendocrine tumors in comparison with CT enteroclysis. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 660–665.

46. Rondonotti E, Pennazio M, Toth E i wsp. Small bowel neoplasms in patients undergoing video capsule endoscopy: a multicenter European study. *Endoscopy* 2008; 40: 488–495.
47. Yamamoto H, Kita H, Sunada K i wsp. Clinical outcomes of double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1010–1016.
48. Pasha SF, Leighton JA, Das A i wsp. Double balloon enteroscopy and capsule endoscopy have comparable diagnostic yield in small-bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 671–676.
49. Chen J, Zhang L, Zhang W i wsp. A case of neuroendocrine malignant-tumor with capsule retention diagnosed by double-balloon enteroscopy. *Case Rep Gastroenterol* 2010; 4: 52–56.
50. Strosberg JR, Shibata D, Kvols LK. Intermittent bowel obstruction due to a retained wireless capsule endoscope in a patient with a small bowel carcinoid tumour. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 113–115.
51. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Oei HY i wsp. Somatostatin-receptor scintigraphy in gastroenteropancreatic tumors. An overview of European results. *Ann NY Acad Sci* 1994; 15: 416–424.
52. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH i wsp. Somatostatin receptor scintigraphy with [<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe 1]- and [<sup>123</sup>I-Tyr 3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1,000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 716–731.
53. Binderup T, Knigge U, Loft A i wsp. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy, and <sup>18</sup>F-FDG PET. *J Nucl Med* 2010; 51: 704–712.
54. Ambrosini V, Campana D, Bodei L i wsp. <sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010; 51: 669–673.
55. Oberg K. Molecular imaging radiotherapy: Theranostics for personalized patient management of neuroendocrine tumors (NETs). *Theranostics* 2012; 2: 448–458.
56. Kilmstra DS, Modlin IR, Coppola D i wsp. The pathologic classification of neuroendocrine tumors. A review of nomenclature, grading, and staging system. *Pancreas* 2010; 39: 707–712.
57. Rindi G, Klöppel G, Cuvelard A i wsp. TNM staging of midgut et hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451: 757–762.
58. Foltyn W, Zajęcki W, Marek B i wsp. The value of the Ki-67 proliferation marker as a prognostic factor in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endokrynol Pol* 2012; 63: 362–366.
59. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. Chichester, Wiley & Blackwell 2009.
60. Groth SS, Virnig BA, Al-Refaie WB i wsp. Appendiceal carcinoid tumors: predictors of lymph node metastasis and the impact of right hemicolectomy on survival. *J Surg Oncol* 2011; 103: 39–45.
61. Alexandraki KI, Griniatsos J, Bramis KI i wsp. Clinical value of right hemicolectomy for appendiceal carcinoids using pathologic criteria. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 255–259.
62. Jiang Y, Long H, Wang W i wsp. Clinicopathological features and immunoprotein profiles of goblet cell carcinoid and typical carcinoid of the appendix. *Pathol Oncol Res* 2011; 17: 127–132.
63. Chetty R, Klimstra DS, Henson DE i wsp. Combined classical carcinoid and goblet cell carcinoid tumor: a new morphologic variant of carcinoid tumor of the appendix. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 163–1167.
64. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R i wsp. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumours: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 220–226.
65. Kvols LK, Oberg KE, O'Dorisio TM i wsp. Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a phase II study. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: 657–666.
66. Óberg K, Kvols L, Caplin M i wsp. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15: 966–973.
67. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E i wsp. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378: 2005–2012.
68. Kaltsas G, Mukherjee JJ, Plowman PN i wsp. The role of chemotherapy in the nonsurgical management of malignant neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 575–587.
69. Seymour N, Sawh SC. Mega-dose intravenous octreotide for the treatment of carcinoid crisis: a systematic review. *Can J Anaesth* 2013; 60: 492–499.
70. Massimino K, Harrskog O, Pommier S i wsp. Octreotide LAR and bolus octreotide are insufficient for preventing intraoperative complications in carcinoid patients. *J Surg Oncol* 2013; 107: 842–846.
71. Cwikla JB, Sankowski A, Seklecka N i wsp. Efficacy of radionuclide treatment DOTATATE Y-90 in patients with progressive metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas (GEP-NETs): a phase II study. *Ann Oncol* 2010; 21: 787–794.
72. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL i wsp. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [<sup>177</sup>Lu-DOTA 0, Tyr 3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124–2130.
73. de Kaizer B, van Aken MO, Feelders RA i wsp. Hormonal crises following receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogue [<sup>177</sup>Lu-DOTA 0, Tyr 3]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 749–755.
74. Buscombe JR, Cwikla JB, Caplin ME i wsp. Long-term efficacy of low activity meta-[<sup>131</sup>I]iodobenzylguanidine therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumours depends on initial response. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 969–976.
75. Melań-Mucha G, Niedziela A, Mucha S i wsp. Elevated peripheral blood plasma concentrations of Tie-2 and angiopoietin 2 in patients with neuroendocrine tumors. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 1444–1460.
76. 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), **Jolanta Blicharz-Dorniak** (Klinika Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Andrzej Cichocki** (Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa), **Jarosław B. Cwikła** (Katedra Radiologii, Wydział Nauk Medycznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn), **Andrzej Deptała** (Klinika Onkologii i Hematologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych, Warszawa; Zakład Profilaktyki Onkologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa), **Wanda Foltyn** (Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Marek Hartleb** (Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Alicja Hubalewska-Dydejczyk** (Katedra Endokrynologii Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków), **Michał Jarzab** (Klinika Radioterapii i Chemioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice), **Dariusz Kajdaniuk** (Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Grzegorz Kamiński** (Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa), **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 Lamp** (Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Dariusz Lange** (Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice), **Anna Lewczuk** (Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk), **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 Melań-Mucha** (Zakład Immunoendokrynologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź), **Anna Nasierowska-Guttmejer** (Zakład Patomorfologii Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych, Warszawa; Uniwersytet J. Kochanowskiego, Kielce), **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), **Joanna Pilch-Kowalczyk** (Katedra Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **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), **Grażyna Rydzewska** (Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych, Warszawa), **Anna Sowa-Staszczak** (Zakład Medycyny Nuklearnej, Szpital Uniwersytecki, Kraków), **Teresa Starzyńska** (Katedra i Klinika Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin), **Janusz Strzelczyk** (Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Piotr Zdunowski** (Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa).