



## Zalecenia ogólne dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych)

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Kos-Kudła B., Blicharz-Dorniak J., Strzelczyk J. i wsp. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol* 2017; 68 (2): 79–110.

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronach 104–110

**Beata Kos-Kudła<sup>1</sup>, Jolanta Blicharz-Dorniak<sup>2</sup>, Janusz Strzelczyk<sup>1</sup>, Agata Bałdys-Waligórska<sup>3\*</sup>, Tomasz Bednarczuk<sup>4</sup>, Marek Bolanowski<sup>5\*</sup>, Agnieszka Boratyn-Nowicka<sup>6\*</sup>, Małgorzata Borowska<sup>2\*</sup>, Andrzej Cichoński<sup>7\*</sup>, Jarosław B. Cwikła<sup>8\*</sup>, Massimo Falconi<sup>9\*</sup>, Wanda Foltyn<sup>1\*</sup>, Daria Handkiewicz-Junak<sup>10\*</sup>, Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>11\*</sup>, Barbara Jarząb<sup>10\*</sup>, Roman Junik<sup>12\*</sup>, Dariusz Kajdaniuk<sup>13\*</sup>, Grzegorz Kamiński<sup>14\*</sup>, Agnieszka Kolasińska-Cwikła<sup>15\*</sup>, Aldona Kowalska<sup>16\*</sup>, Robert Król<sup>17\*</sup>, Leszek Królicki<sup>18\*</sup>, Maciej Krzakowski<sup>19\*</sup>, Jolanta Kunikowska<sup>18\*</sup>, Katarzyna Kuśnierz<sup>20\*</sup>, Paweł Lampe<sup>20\*</sup>, Dariusz Lange<sup>21\*</sup>, Anna Lewczuk-Mysłicka<sup>22\*</sup>, Andrzej Lewiński<sup>23\*</sup>, Michał Lipiński<sup>24\*</sup>, Magdalena Londzin-Olesik<sup>2\*</sup>, Bogdan Marek<sup>13\*</sup>, Anna Nasierowska-Guttmejer<sup>25\*</sup>, Sergiusz Nawrocki<sup>26\*</sup>, Ewa Nowakowska-Duńska<sup>27\*</sup>, Joanna Pilch-Kowalczyk<sup>28\*</sup>, Violetta Rosiek<sup>1\*</sup>, Marek Ruchała<sup>29\*</sup>, Lucyna Siemińska<sup>13\*</sup>, Anna Sowa-Staszczak<sup>11\*</sup>, Teresa Starzyńska<sup>30\*</sup>, Katarzyna Steinhof-Radwańska<sup>28\*</sup>, Krzysztof Sworczak<sup>22\*</sup>, Anhelli Syrenicz<sup>31\*</sup>, Andrzej Szawłowski<sup>32\*</sup>, Marek Szczepkowski<sup>33\*</sup>, Ewa Wachuła<sup>6\*</sup>, Wojciech Zajęcki<sup>2\*</sup>, Anna Zemczak<sup>2\*</sup>, Wojciech Zgliczyński<sup>34\*</sup>, Krzysztof Zieniewicz<sup>35\*</sup>**

<sup>1</sup>Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynych, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>2</sup>Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>5</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wrocław

<sup>6</sup>Katedra Onkologii i Radioterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>7</sup>Oddział Chirurgii Kliniki Onkologicznej, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

<sup>8</sup>Katedra Radiologii, Wydział Nauk Medycznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn

<sup>9</sup>Pancreas Translational & Clinical Research Center, Università Vita e Salute, Milano (Italy)

<sup>10</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

<sup>11</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

<sup>12</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

<sup>13</sup>Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>14</sup>Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

<sup>15</sup>Oddział Chemioterapii Kliniki Onkologicznej, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Warszawa

<sup>16</sup>Klinika Endokrynologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

<sup>17</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>18</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>19</sup>Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

<sup>20</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>21</sup>Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

<sup>22</sup>Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>23</sup>Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>24</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa

<sup>25</sup>Zakład Patologii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

\*pozostali autorzy zaleceń ułożeni w kolejności alfabetycznej



prof. Beata Kos-Kudła M.D., Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynych, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Ceglana 35, 40-952 Katowice, Poland, tel./fax: +48 32 358 13 66, e-mail: endoklin@sum.edu.pl

<sup>26</sup>Katedra Onkologii i Radioterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>27</sup>Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>28</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej i Diagnostyki Obrazowej, Katedra Radiologii i Medycyny Nuklearnej Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>29</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

<sup>30</sup>Katedra i Klinika Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

<sup>31</sup>Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

<sup>32</sup>Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>33</sup>Klinika Chirurgii Kolorektalnej, Ogólnej i Onkologicznej, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

<sup>34</sup>Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

<sup>35</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawski Uniwersytet Medyczny

## Streszczenie

Postęp w diagnostyce i leczeniu nowotworów neuroendokrynych (NEN), opublikowanie wyników nowych randomizowanych badań klinicznych oraz powstanie nowych zaleceń ENETS skłoniło ekspertów skupionych w Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynych do uaktualnienia opublikowanych w 2013 roku zaleceń dotyczących postępowania w nowotworach neuroendokrynych.

W niniejszym artykule przedstawiono zalecenia ogólne postępowania w NEN będące wynikiem ustaleń ekspertów uczestniczących w III Konferencji Okrągłego Stołu pt. „Diagnostyka i leczenie nowotworów neuroendokrynych układu pokarmowego: rekomendacje polskie w świetle aktualnych zaleceń europejskich”, która odbyła się w Żelechowie koło Warszawy w grudniu 2016 roku. Korzystając z bogatego doświadczenia ośrodków zajmujących się tymi nowotworami, mamy nadzieję, że udało nam się wypracować najbardziej optymalny sposób postępowania u chorych z NEN, uwzględniający najnowsze osiągnięcia medycyny, który będzie mógł być skutecznie realizowany w naszym kraju.

W kolejnych częściach tego opracowania przedstawiono zasady postępowania w: NEN żołądka i dwunastnicy (z uwzględnieniem *gastrinoma*), trzustki; jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego oraz jelita grubego.

**Słowa kluczowe:** nowotwory neuroendokryne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe; diagnostyka; leczenie

## 1. Epidemiologia

Nowotwory/guzy neuroendokryne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP NEN/NET, *gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*) wywodzą się z komórek rozproszonego systemu neuroendokrynnego (DES, *diffuse endocrine system*) obecnego w układzie pokarmowym i trzustce. Wykrywalność nowotworów neuroendokrynych (NEN, *neuroendocrine neoplasms*) w ostatnich latach wzrasta [1, 2]. Od 1973 do 2004 roku zapadalność na NEN zwiększyła się z 2,1 do 5,25 nowych przypadków na 100 000 osób/rok z najczęściej opisywanym ogniskiem pierwotnym w jelicie cienkim (37,4%). Od roku 2000 NEN odbytnicy rozpoznawane są częściej niż NEN jelita cienkiego [1–4].

Częstość występowania NEN w latach 1994–2009 wzrosła z 2,48 do 5,86 na 100000/rok [4]. Na podstawie badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych (SEER, *The Surveillance, Epidemiology and Results*) i Norwegii (NRC, *the Norwegian Registry of Cancer*) zaobserwowano wzrost częstości występowania NEN żołądka i odbytnicy, natomiast zmniejszenie częstości występowania NEN wyrostka robaczkowego [3]. Obecnie ogólny wskaźnik występowania tych nowotworów wynosi średnio 35 przypadków/100 000. Zauważono niewielką przewagę wśród mężczyzn (5,35/100 000/rok) w porównaniu z kobietami (4,76/100 000/rok) [1, 3, 5]. Około 70% nowotworów neuroendokrynych to GEP NEN, które stanowią około 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego [1, 4]. Są one rzad-

ką heterogenną grupą nowotworów [6, 7]. Nowotwory te mogą wykazywać czynność hormonalną i definiuje się je wówczas jako hormonalnie czynne. Znaczna część z nich nie produkuje wystarczającej ilości hormonów i/lub amin biogennych, aby dawać objawy kliniczne, dlatego nazywa się je nieczynnymi hormonalnie. Ponad 50% GEP NEN stanowią nowotwory znajdujące przypadkowo podczas zabiegu operacyjnego w jelicie cienkim i w wyrostku robaczkowym oraz w momencie rozpoznania przerzutów odległych, głównie do wątroby [1].

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

## 2. Diagnostyka

### 2.1. Diagnostyka biochemiczna

W diagnostyce biochemicznej NEN uwzględniamy:

#### A. Markery nieswoiste

Najczęściej stosowane jest oznaczenie stężenia chromograniny A (CgA, *chromogranin A*) w surowicy (rzadziej w osoczu) [1, 8, 9]. We krwi CgA jest stosunkowo stabilnym białkiem. Jednakże istnieją różne metody oznaczania stężenia CgA: radioimmunologiczne (RIA, *radioimmuno assays*) lub enzymatyczne (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay test*) w surowicy lub osoczu [10]. Niestety, nie ma międzynarodowych standardów CgA

i różnice pomiędzy dostępnymi testami są znaczące. Do monitorowania przebiegu choroby wskazane jest oznaczanie CgA tą samą metodą [1]. Eksperti Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynnych (ENETS, *European Neuroendocrine Tumor Society*) podkreślają w swoich ostatnich zaleceniach, że CgA może być użyteczna w rozpoznaniu, ocenie odpowiedzi na leczenie oraz wykrywaniu postępu i wznowy we wczesnym stadium. Wskazują jednak na pilną potrzebę standaryzacji oznaczania CgA [4].

Oznaczenie CgA jest pomocne:

1. **W rozpoznaniu NEN.** Jej wartości są często podwyższone w przebiegu większości NEN przewodu pokarmowego i układu oddechowego, zwłaszcza w fazie uogólnienia, jednak wynik w zakresie referencyjnym nie wyklucza rozpoznania NET. Czułość badania stężenia CgA jest różna w różnych nowotworach i waha się między 10% a 100%, a swoistość wynosi 68–100%. Najwyższą czułość zaobserwowano w przypadkach *gastrinoma*, *glukagonoma* i NET jelita cienkiego. Szczególnie wysokie stężenia CgA obserwuje się w NET jelita cienkiego z przerzutami do wątroby i objawami zespołu rakowiaka, w tych przypadkach stężenie CgA może być podwyższone kilkanaście, a nawet kilkadziesiąt razy. Z kolei w łagodnych guzach typu *insulinoma* stężenia CgA są często w granicach wartości referencyjnych. W rakach neuroendokrynnych (NEC, *neuroendocrine carcinoma*) stężenia CgA są często niższe niż w guzach wysokozróżnicowanych NET. Stężenie przekraczające wartości referencyjne nie zawsze wynika z obecności NEN i nie jest równoznaczne z postawieniem rozpoznania [1, 11, 12]. Dlatego przy interpretacji wyniku CgA konieczna jest znajomość używanego testu oraz możliwych przyczyn wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych (tab. I) [1].

2. **Jako czynnik prognostyczny przeżycia i marker w monitorowaniu przebiegu choroby i leczenia GEP NEN.** Stężenie CgA stanowi niezależny czynnik prognostyczny przeżycia u chorych z NEN jelita cienkiego i trzustki [1, 13]. Stosowanie analogów somatostatyny (SSA, *somatostatin analogues*) znacząco zmniejsza stężenia CgA, w przypadku postępującej choroby podczas leczenia SSA podwyższone stężenie CgA może odzwierciedlać brak kontroli czynności wydzielniczej guza i/lub jego wzrost. Wczesne zmniejszenie stężenia CgA u chorych z NET trzustki w trakcie leczenia ewerolimusem jest również korzystnym czynnikiem prognostycznym dla czasu bez progresji nowotworu [1, 13].

Innym nieswoistym markerem NEN jest neuronospecyficzna enolaza (NSE, *neuron-specific enolase*). Cha-

**Tabela I. Inne niż GEP NEN przyczyny podwyższonego stężenia CgA w surowicy [1]**

Przyjmowanie inhibitorów pompy protonowej i leków blokujących receptory histaminowe H <sub>2</sub> (jeśli to możliwe, należy odstawić je min. 7–14 dni przed badaniem!)
Zanikowe zapalenie żołądka
Niewydolność nerek
Posilek lub wysiłek fizyczny 2–4 h przed pobraniem krwi
Inne nowotwory: rak stercza, rak drobnokomórkowy płuca, rak rdzeniasty tarczycy, guz chromochłonny, rak wątroby, gruczolakorak trzustki
Inne nienowotworowe przyczyny podwyższonego stężenia CgA (najczęściej mniejszy wpływ na stężenie CgA):
— przewlekłe zapalenia, m.in.: reumatoidalne zapalenie stawów (obecność czynnika reumatoidalnego IgM), przewlekła obturacyjna choroba płuc
— choroby przewodu pokarmowego, m.in.: choroby zapalne jelit, marskość i zapalenie wątroby, zapalenie trzustki
— choroby sercowo-naczyniowe, m.in. niewydolność serca, zawał serca
— choroby endokrynologiczne, m.in. nadczynność tarczycy lub przytarczyc, terapia glikokortykosteroidami
— inne, np. choroba Parkinsona

rakteryzuje się ona mniejszą czułością i specyficznością (30–50%) w diagnozowaniu GEP NEN w porównaniu z CgA [10]. Jej podwyższone stężenie obserwuje się w rakach neuroendokrynnych. Jej czułość wynosi 63% w LCNEC (*large cell NEC*) i 62% w SCNEC (*small cell NEC*). Stężenie NSE jest także niezależnym czynnikiem prognostycznym NEC. Znacznie niższa jest jego czułość w NET G1 i G2, wynosi odpowiednio 19% i 54%. Jednoczesne oznaczenie CgA i NSE wykazuje większą czułość i specyficzność rozpoznania NEN [13, 14].

Polipeptyd trzustkowy (PP, *pancreatic polypeptide*) może być użytecznym markerem nieczynnych hormonalnie NEN trzustki, szczególnie wchodzących w skład zespołu wielogruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (MEN-1, *multiple endocrine neoplasia type 1*) [9].

Wśród innych nieswoistych markerów wymienia się również chromograninę B (CgB, *chromogranin B*), której zwiększone stężenie może występować w *insulinoma*, NET odbytnicy i NET jajników. Pankreostatyna stanowi fragment CgA i wyniki badań sugerują, że inhibitory pompy protonowej (PPI, *proton pump inhibitors*) nie wpływają na stężenie pankreostatyny. Dostępność obu testów w warunkach polskich jest ograniczona [1, 9].

Duże nadzieje pokłada się w nowych markerach molekularnych, z których najbardziej obiecującym jest NETest. Za jego pomocą analizuje się profil ekspresji wybranych transkryptów genowych, charakterystycznych dla NEN. Wykonywanie tego testu jest

**Tabela II. Wybrane markery biochemiczne w diagnostyce GEP NEN [1, 6, 12, 19, 20]**

Ognisko pierwotne NEN	Markery biochemiczne
Żołądek — typ I, II	Gastryna
Dwunastnica,	Gastryna
Dwunastnica, trzustka	SST (somatostatyna)
Jelito cienkie, kręte, proksymalna część jelita grubego	5-HIAA
Trzustka	Glukoza, insulina, peptyd C
	Gastryna
	Glukagon
	VIP

uzasadnione zarówno na etapie rozpoznania NEN, jak i w celu monitorowania przebiegu choroby, odpowiedzi na leczenie i wczesnego wykrywania progresji [15–17].

Ponadto krążące mikroRNA stanowią obiecujące biomarkery NEN, między innymi dzięki występowaniu i stabilności w płynach ustrojowych oraz swoistości dla danego nowotworu [18].

### B. Markery swoiste

Wybór oznaczanych specyficznych markerów GEP NEN zależy od obrazu klinicznego i typu podejrzanego nowotworu (tab. II) [6, 12, 19, 20]. Bezpośredni pomiar stężeń specyficznych peptydów, amin biogenych i hormonów produkowanych przez komórki NET pomaga nie tylko ustalić rozpoznanie, ale jest również użyteczny w monitorowaniu leczenia [12]. Szczegółową diagnostykę biochemiczną poszczególnych zespołów klinicznych omówiono w kolejnych częściach niniejszego opracowania.

Najczęstszym zespołem objawów klinicznych związanych z czynnością hormonalną NET jest zespół rakowiaka. Obraz kliniczny omówiono w części poświęconej NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego (patrz s. 237–249). Postać klasyczna jest zależna głównie od nadmiernego wydzielania serotoniny. Postać atypowa jest obserwowana w rakowiakach płuc oraz w NEN żołądka i zależy od nadmiernego wydzielania serotoniny, 5-hydroksytryptofanu (5-HT; prekursor serotoniny) i/lub histaminy.

Serotonina produkowana jest przez 70% NET, głównie pochodzących z jelita cienkiego, w tym krętego, proksymalnej części jelita grubego, wyrostka robaczkowego oraz przez 10–35% NEN pochodzących z żołądka i płuc. Badaniem przesiewowym w kierunku zespołu rakowiaka jest 2-krotne oznaczenie dobowego wydalania metabolitu serotoniny — kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA, *5-hydroxyindoleacetic acid*) w moczu, przy zachowaniu odpowiedniej diety. Należy również pamiętać o konieczności zakwaszenia moczu

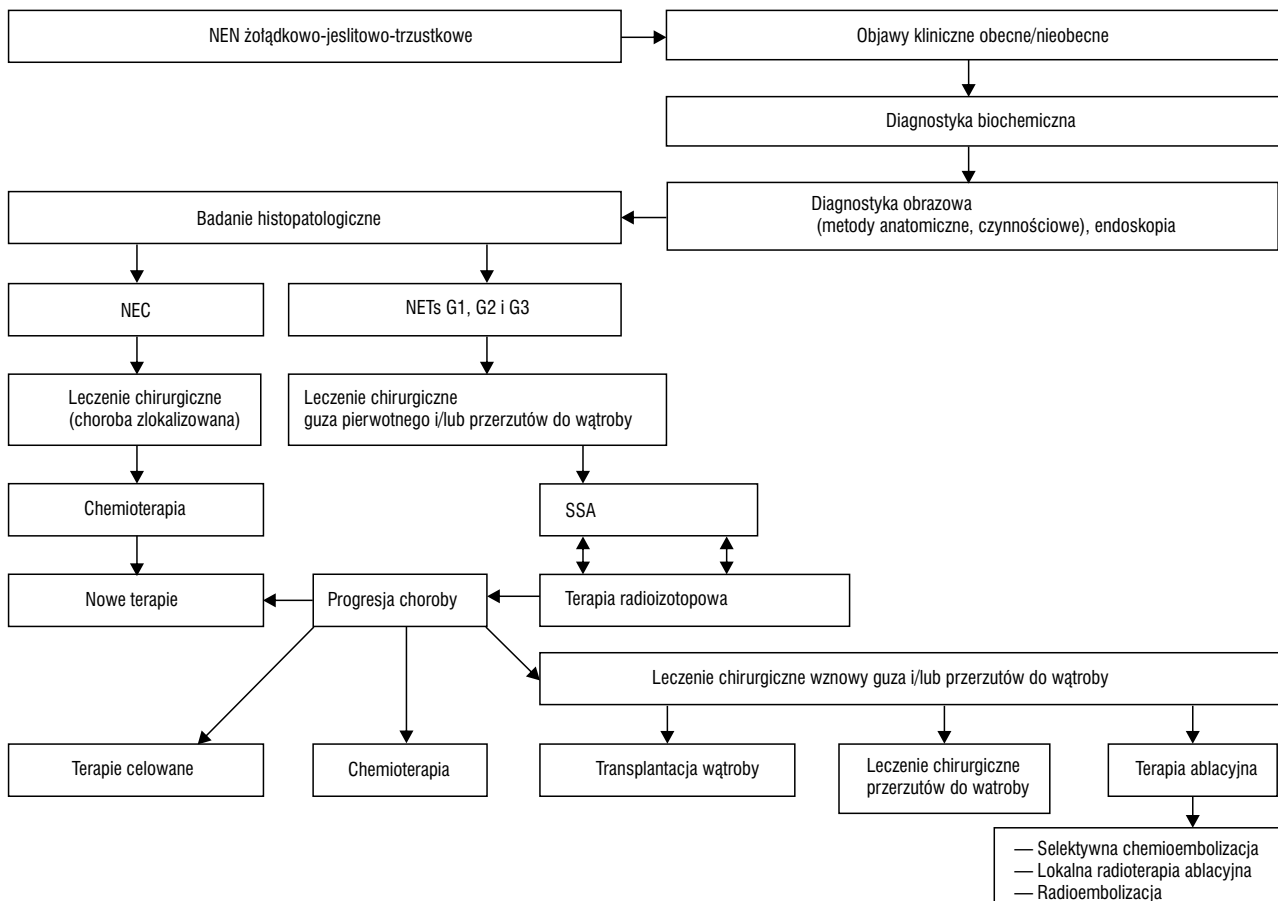
**Tabela III. Falszywie dodatnie i falszywie ujemne wyniki oznaczenia dobowego wydalania 5-HIAA w moczu [1, 11, 12, 21]**

Wartości fałszywie dodatnie	Wartości fałszywie ujemne
Produkty spożywcze bogate w tryptofan: awokado, banany, kiwi, ananasy, orzechy włoskie, śliwki, bakłażan, ser — odstawić na 3 dni przed zbiórką	Produkty spożywcze: etanol
Leki: paracetamol, fenobarbital, efedryna, niektóre cytostatyki (cisplatyna, 5-fluorouracyl) — odstawić na 3 dni przed zbiórką	Leki: neuroleptyki, inhibitory MAO, metyldopa, izoniazyd, kwas acetylosalicylowy, heparyna, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne — odstawić na 3 dni przed zbiórką
	Niewydolność nerek
	Nieprawidłowe zakwaszenie moczu!
	W trakcie zbiórki do moczu dodać 10 ml 25% HCl w celu obniżenia pH do 1,5–4,0
	Nieprawidłowo zebrana dobowa zbiórka moczu (oznaczenie dobowego wydalania kreatyniny, plastikowe pojemniki, przechowywanie w lodówce)

w trakcie zbiórki (tab. III) [1, 11, 12, 21]. Zakres wartości referencyjnych wynosi 2–8 mg/dobę (10–42 mmol/d.). Możliwe wyniki fałszywie dodatnie i ujemne przedstawiono w tabeli III [1, 11, 12, 21].

Guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego (głównie trzustki) mogą być przyczyną ektopowej produkcji: kortykotropiny (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) (będąc przyczyną ACTH-zależnego zespołu Cushinga), hormonu uwalniającego hormon wzrostu (GHRH, *growth hormone releasing hormone*) (przyczyna akromegalii), wazopresyny [przyczyna zespołu nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion*)], białka podobnego do parathormonu (PTHrP, *parathyroid hormone-related protein*) (przyczyna hiperkalcemii). Diagnostyka w kierunku tych zespołów jest uzależniona od objawów klinicznych [1].

U wszystkich chorych z NEN typu *foregut*, a w szczególności u chorych z NEN grasicy, dwunastnicy (*gastrinoma*) oraz trzustki, należy wykonać badania w kierunku zespołu MEN-1 [22]. Do podstawowych badań przesiewowych w MEN-1 zalicza się stężenia wapnia zjonizowanego lub całkowitego, parathormonu (*intact PTH*), gastryny, prolaktyny i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*). U chorych, u których podejrzewa się MEN-1, należy rozważyć wykonanie badań molekularnych w celu stwierdzenia mutacji w genie *MEN-1* kodującym meninę [1, 23].



Rycina 1. Proponowany algorytm postępowania w GEP NEN (zmodyfikowano według [1])

#### Minimalny zakres badań biochemicznych:

- U chorych, u których podejrzewa się NEN, należy oznaczyć stężenie CgA (\*poziom dowodów 3).
- U chorych z rozpoznaniem NEN w okresie uogólnienia należy wykonać oznaczenie stężenia CgA (\*poziom dowodów 3) — badanie stężeń hormonów i substancji specyficznych dla danego zespołu, zależnie od prezentowanych przez pacjenta objawów klinicznych.
- W przypadku podejrzenia MEN-1 wskazane jest oznaczenie stężenia wapnia zjonizowanego, parathormonu (PTH, parathyroid hormone), hormonów przysadki (głównie prolaktyny) oraz należy rozważyć wykonanie badań genetycznych (\*poziom dowodów 3).
- Szczegółową diagnostykę biochemiczną omówiono w kolejnych rozdziałach niniejszego opracowania. Proponowany algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego przedstawiono na ryc. 1 [1].

## 2.2. Diagnostyka patomorfologiczna

### 2.2.1. Klasyfikacja histopatologiczna NEN

Według zaleceń ENETS nowotwory/guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego (NEN/NET, *neuroendocrine neoplasms/tumors*) od 2000 roku diagnozowane są na podstawie oceny typu komórki i lokalizacji

narządowej, typu histologicznego z uwzględnieniem ich stopnia zróżnicowania i stopnia histologicznej dojrzałości (G, *grading*) oraz stopnia zaawansowania patomorfologicznego (pTNM) i stopnia zaawansowania klinicznego (S, *staging*) [1]. Rindi w 2006 roku zaproponował narządową ocenę patologicznego stopnia zaawansowania NEN, pTNM/ENETS [24]. Jednak najistotniejszą cechą histopatologiczną o znaczeniu klinicznym według ENETS okazał się stopień histologicznej dojrzałości nowotworu (G) oceniany na podstawie indeksu proliferacyjnego Ki-67 i liczby figur podziału. Stopień histologicznej dojrzałości jest kluczową cechą mikroskopową o wartości prognostycznej i predykcyjnej w leczeniu chorych na NEN przewodu pokarmowego. Jest on niezależnym parametrem dzielącym NEN na trzy grupy w zależności od przewidywanego przebiegu klinicznego choroby o: niskiej (G1), średniej (G2) i wysokiej (G3) złośliwości. Kryteria oceny cechy G zdefiniowane przez ENETS w 2006 roku [24] zostały następnie przyjęte przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), co pozwoliło wprowadzić zintegrowany system oceny stopnia histologicznej dojrzałości NEN według wytycznych ENETS/WHO z 2010 roku. W tabeli IV [25] przedsta-

\*poziom dowodów według OCEBM [274]

**Tabela IV. Kryteria oceny stopnia histologicznej dojrzałości nowotworów neuroendokrynych (cecha G) [34, 35, 37]**

Stopień histologicznej złośliwości NEN (cecha G)	Aktywność mitotyczna/liczba figur podziału//10 dpw	Indeks proliferacyjny Ki-67/% komórek (liczonych na 2000 komórek)
G1 — wysokodojrzałe o niskiej złośliwości	< 2	< 3
G2 — średniodojrzałe o średniej złośliwości	2–20	3–20
G3 — niskodojrzałe o wysokiej złośliwości	> 20	> 20

wiono sposób oceny stopnia histologicznej złośliwości NEN oparty na dwóch kryteriach. Pierwszym z nich jest liczba figur podziału liczona w 10 dużych polach widzenia w mikroskopie przy powiększeniu 40× (1 dpw = 2 mm<sup>2</sup>). Zalecane jest zbadanie 50 dużych pól widzenia i wybór 10 pól o największej aktywności mitotycznej (tzw. *hot spot*). Drugim kryterium jest ocena indeksu proliferacyjnego Ki-67 metodą immunohistochemiczną z przeciwciałem MIB1. Określa go procent komórek wykazujących immunohistochemiczną ekspresję MIB1 w polach o największej aktywności liczona w 500 do 2000 komórek guza. Jeśli stopień dojrzałości nowotworu oceniany dwiema metodami różni się, to zwykle indeks proliferacyjny Ki-67 określany jest wyższą wartością i należy wybrać go jako zalecany. Wymieniony dwustopniowy podział NEN jest podstawą systemów klasyfikacyjnych i decyzji terapeutycznych w tej grupie nowotworów [26–28].

W klasyfikacji WHO z 2010 roku na podstawie stopnia zróżnicowania i stopnia histologicznej dojrzałości (G) wprowadzono podział nowotworów neuroendokrynych układu pokarmowego na dwie podstawowe kategorie różniące się przebiegiem klinicznym i leczeniem [25]. Pierwszą grupę stanowiły wysokozróżnicowane nowotwory o morfologii określonej przed 2000 rokiem pojęciem rakowiaka i indeksie proliferacyjnym ≤ 20% — NET G1 i NET G2 (*well differentiated neuroendocrine tumors, G1 i G2*). Charakteryzowały się one budową z komórek przypominających prawidłowe komórki neuroendokryne tworzące struktury beleczkowe, rozetkowe, gniazdowate lub pseudogruzołowe i mające cytoplazmatyczną ekspresję markerów neuroendokrynych, zwykle intensywną ekspresję synaptofizyny, CgA i hormonów zależną od umiejscowienia guza oraz małą i średnią atypię jądrową i poniżej 20 figur podziału/10 dpw. Guzy tej kategorii są klasyfikowane i leczone według kryteriów obowiązujących dla wysokozróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych, NET [29, 30]. Drugą grupę stanowiły nowotwory neuroendokryne z indeksem proliferacyjnym Ki-67 powyżej

**Tabela V. Propozycja podziału NEN z uwzględnieniem heterogennej grupy NEC według klasyfikacji AJCC/UICC z 2017 r. [31–37]**

NOWOTWORY NEUROENDOKRYNE, NEN			
Z indeksem proliferacyjnym Ki-67 < 20%		Z indeksem proliferacyjnym Ki-67 > 20%	
NET G1	NET G2	NET G3	NEC
Guzy wysokozróżnicowane			Raki niskozróżnicowane
Z Ki-67 < 3%	Z Ki-67 od 3% do 20%	Z Ki-67 > 20%, zwykle między 21% a 55%	Z Ki-67 > 21%, zwykle > 55% — raki wielkokomórkowe — raki drobnokomórkowe

20%, według klasyfikacji WHO z 2010 roku określane mianem raka neuroendokrynego (NEC, *neuroendocrine carcinoma*). Według 8 wydania zaleceń *American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control* (AJCC/UICC) oraz klasyfikacji WHO z 2017 roku grupa niskozróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych G3 (*poorly differentiated neuroendocrine neoplasms, NEC*) okazała się heterogenna. W każdym narządzie układu pokarmowego wyróżniono w niej nieliczną grupę nowotworów wysokozróżnicowanych z indeksem proliferacyjnym Ki-67 powyżej 20%, zwykle od 21% do 50% (*well differentiated G3 NET*) [31–37]. W odróżnieniu od NET G3 pozostała część niskozróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych z indeksem proliferacyjnym Ki-67 powyżej 20%, zwykle wynoszącym więcej niż 50%, stanowiły raki neuroendokryne (NEC, *high grade neuroendocrine carcinoma*) dzielone na dwie grupy: raki wielko- i drobnokomórkowe. Charakteryzują się one wybitnie agresywnym przebiegiem przypominającym raki płuca o podobnej morfologii. Zbudowane są z małych lub dużych komórek, czasami tylko tworzących struktury przypominające struktury guzów neuroendokrynych. Raki neuroendokryne wykazują zwykle silną i rozlaną ekspresję cytoplazmatyczną synaptofizyny i słabszą CgA, dużą atypię jądrową, martwicę i ponad 20 figur podziału/10 dpw. Dane na temat heterogenności niskozróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych z indeksem proliferacyjnym powyżej 20% zostały zawarte w różnych publikacjach [38–41]. Autorzy włoscy z Mediolanu w pracy opublikowanej w 2017 roku wykazali korelacje między przeżyciem całkowitym (OS, *overall survival*) a grupą NEC. Według ich badań OS dla NET G3 wyniósł 43,6 miesiąca, dla NEC z indeksem proliferacyjnym Ki-67 między 20% a 55% wyniósł 24,5 miesiąca, a dla NEC

**Tabela VI. Zasady badania materiału cytologicznego i histopatologicznego w nowotworach neuroendokrynnych [24, 46, 47]**

Rodzaj badanego materiału	Wskazania, metody oceny
BAC — biopsja aspiracyjna cienkoigłowa	W przerzutach o znanym punkcie wyjścia guza pierwotnego
Biopsja (wycinki) z guza pierwotnego lub przerzutów (wątroba, węzły chłonne)	Materiał tkankowy utrwalony w formalinie Preparat bezpośrednio poddawany jest procesowi przygotowania technicznego (bez oceny makroskopowej)
Materiał operacyjny	Warunkowo: — wskazane zamrożenie fragmentu guza przed utwaleniem w formalinie Obowiązkowo: — materiał utrwalony w formalinie, badany jest makroskopowo, poddawany jest procesowi przygotowania technicznego preparatów mikroskopowych

z Ki-67  $\geq 55\%$  wyniósł 5,3 miesiąca [42]. Proponowany nowy podział NEN z uwzględnieniem grup w kategorii NEC według klasyfikacji AJCC/UICC z 2017 roku przedstawiono w tabeli V [31–36].

Kolejną grupę stanowią nowotwory o złożonej budowie egzo- i endokrynnej (MiNEN), przy czym minimum 30% danego składnika decyduje o wyróżnieniu danego komponentu. Wyniki badań immunohistochemicznych z określonymi przeciwciałami potwierdzają rozpoznanie wymienionego typu nowotworu [37, 43–46].

Raki neuroendokrynne (*high grade neuroendocrine carcinoma*), *goblet-cell carcinoid* i inne mieszane raki gruczołowo-neuroendokrynne klasyfikowane są według kryteriów klasycznych raków gruczołowych typowych dla danego narządu układu pokarmowego.

### 2.2.2. Obowiązkowe i warunkowe metody badania patomorfologicznego NEN

W wytycznych opracowanych przez ENETS przedstawiono zasady badania materiału w zależności od jego rodzaju. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa nie jest zalecana jako metoda diagnostyczna w przypadku braku rozpoznania guza pierwotnego. Może ona być zastosowana w przypadku użycia metody *cell block* lub w celu potwierdzenia przerzutu o znanym punkcie wyjścia [24, 47, 48].

Zasady opracowania materiału biopsyjnego z guza pierwotnego lub przerzutów oraz materiału operacyjnego przedstawiono w tabelach VI i VII.

#### Minimalny zakres badań patomorfologicznych:

1. W diagnostyce patomorfologicznej małej biopsji (wycinki ze zmiany) zalecane jest ustalenie rozpoznania typu

**Tabela VII. Zasady badania makroskopowego materiału operacyjnego NEN [24, 46, 47]**

Badanie makroskopowe materiału operacyjnego NEN
Obowiązkowo: — określenie: umiejscowienia, liczby guza/ów, wielkości (trzy wymiary) — ocena wyglądu guza na przekroju: lity/torbielowaty, obecna martwica — ocena tkanek otaczających guz/inwazji narządów sąsiednich — oznaczenie tuszem marginesu chirurgicznego — wypreparowanie węzłów chłonnych
Warunkowo: — pobranie i zabezpieczenie świeżego fragmentu guza do badań naukowych
Badanie immunohistochemiczne
Obowiązkowo: — immunohistochemiczna ocena markerów neuroendokrynnych: synaptofizyny, chromograniny A — immunohistochemiczna ocena aktywności proliferacyjnej Ki-67/MIB1
Warunkowo: Immunohistochemiczne badanie ekspresji hormonów jak insuliny, gastryny, serotoniny i innych w przypadku objawów czynności hormonalnej guzów: — ocena przerzutów guzów hormonalnie czynnych do wątroby lub węzłów chłonnych przy nieznanym punkcie wyjścia — potwierdzenie objawów klinicznych guzów czynnych hormonalnie — immunohistochemiczna ocena receptorów somatostatynowych (np. SSTR2) w celu terapeutycznym — immunohistochemiczna ocena ekspresji markerów naczyniowych w celu zbadania angiogenności

nowotworu, wysokozróżnicowanego — NET, niskozróżnicowanego — NEC lub mieszanego — MiNEN (*mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms*) guza/nowotworu/raka neuroendokrynego i stopnia dojrzałości (G1, G2, G3 w przypadkach NET). Wielkość materiału biopsyjnego może być jednak zbyt mała i niereprezentatywna dla całego guza. W diagnostyce materiałów operacyjnych oraz polipów z utkaniem NEN lub biopsji z wątroby, przy znanym punkcie wyjścia guza lub przy uzupełnieniu danych z badań obrazowych, rekomenduje się ocenę stopnia zaawansowania nowotworu według TNM. Klinicznie przydatną cechą jest ocena marginesów odcięcia polipa z utkaniem NET po jego endoskopowym wycięciu (obowiązkowo w przypadku NET jelita grubego) lub marginesów chirurgicznych w materiale operacyjnym. Rozpoznanie patomorfologiczne NEN należy w każdym przypadku potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi z oceną ekspresji CgA, synaptofizyny i aktywności proliferacyjnej Ki-67 z przeciwciałem MIB1.

2. Minimalny raport histopatologiczny materiału operacyjnego z NEN powinien zawierać następujące dane:
- dane kliniczne: miejsce lokalizacji anatomicznej, objawy kliniczne w przypadkach nowotworów czynnych hormonalnie oraz nazwę procedury endoskopowej lub chirurgicznej;
  - cechy makroskopowe: opis guza z określeniem jego lokalizacji, wielkości, wyglądu na przekroju, stosunku do tkanek otaczających i marginesów chirurgicznych zgodnie z wytycznymi narządowymi;
  - cechy mikroskopowe: określenie typu histologicznego z opisem struktur histoformatywnych guza i typu komórki, ocena indeksu proliferacyjnego Ki-67/MIB1 oraz liczby figur podziału badanego w obszarach o najwyższej aktywności (hot spot) według systemu ENETS/WHO (G1–G3) oraz określenie stopnia histologicznej dojrzałości (cecha G);
  - opis histopatologicznych parametrów inwazyjności nowotworu: angiolimfoinwazji, naciekania nerwów, obecności martwicy, naciekania torebki (pseudotorebki) guza oraz określenie głębokości naciekania narządu oraz przylegających tkanek, narządów;
  - określenie ekspresji immunohistochemicznej: obowiązkowo CgA, synaptofizyny i Ki-67 z użyciem przeciwciała MIB1 oraz warunkowo, na zlecenie klinicystów, innych markerów hormonalnych;
  - opis przerzutów nowotworu, jeśli są obecne;
  - opis marginesów chirurgicznych;
  - opis dodatkowych parametrów, jeśli są obecne, jak zapalenia, innej komponenty nowotworowej.
3. Rozpoznanie (diagnoza patomorfologiczna). Raport histopatologiczny powinien być zakończony diagnozą zawierającą następujące parametry:
- obowiązkowo typ nowotworu według klasyfikacji WHO z 2017 roku;
  - obowiązkowo stopień histologicznej dojrzałości (G) według wytycznych ENETS/WHO z 2017 roku z aktualizacją AJCC/UICC Cancer Staging (8. wyd. z 2017 r.);
  - obowiązkowo stopień patologicznego zaawansowania pTNM według kryteriów ENETS i/lub TNM AJCC/UICC z określeniem roku edycji;
  - marginesów polipektomii lub marginesów chirurgicznych;
  - warunkowo ocenę typu dominującej komórki;
  - poziom przedoperacyjny w przypadkach wydzielania insuliny, gastryny, serotoniny;
  - sugestię punktu wyjścia nowotworu w przypadkach guzów wątroby lub przerzutów do węzłów chłonnych przy nieznanym punkcie wyjścia NEN (\*poziom dowodów 3).

### 2.3. Diagnostyka lokalizacyjna

Diagnostyka obrazowa NEN wiąże się z wieloma trudnościami wynikającymi z małych rozmiarów zmian, często nietypowego położenia i niecharakterystycznych objawów klinicznych. Z tego względu konieczne jest stosowanie różnych metod obrazowych zarówno o charakterze anatomicznym, jak i czynnościowym.

Wśród technik obrazowania anatomicznego wykorzystuje się:

- ultrasonografię (USG, *ultrasonography*), szczególnie ultrasonografię endoskopową (EUS, *endoscopic ultrasound*),
- tomografię komputerową (CT, *computed tomography*),
- tomografię rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*),
- endoskopię,
- endoskopię kapsułową (VCE, *video capsule endoscopy, wireless endoscopy*).

Klasyczne metody obrazowe (CT, USG, MRI) są przydatne przede wszystkim w ocenie stopnia zaawansowania choroby oraz monitorowaniu odpowiedzi na leczenie. Spełniają również podstawową funkcję w planowaniu leczenia chirurgicznego ogniska pierwotnego. Umożliwiają także wykonanie biopsji cienko- lub gruboigłowej.

W ostatnich latach znacząco rozwinęły się techniki endoskopowe. Zwiększyła się również dostępność do nich. Metody te pozwalają obecnie nie tylko na wykonywanie procedur diagnostycznych, ale również leczniczych.

Ważnym osiągnięciem w diagnostyce NEN było wprowadzenie badań scyntygraficznych obrazujących ekspresję układu receptorów somatostatynowych (SRI, *somatostatin receptor imaging*). Badania te mają charakter czynnościowy, określają gęstość receptora somatostatynowego, pozwalają na charakterystykę zmian chorobowych na poziomie molekularnym [49, 50].

W diagnostyce NEN analogii somatostatyny znakowane <sup>111</sup>In obecnie nie są już stosowane w Polsce. W praktyce klinicznej szeroko dostępne są natomiast agoniści receptorów somatostatynowych znakowane <sup>99m</sup>Tc: <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-TATE i <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC, oba o podobnej czułości w obrazowaniu NEN [51].

Badania z wykorzystaniem wymienionych metod charakteryzują się większą czułością w rozpoznawaniu pierwotnych ognisk chorobowych oraz przerzutów do kości i płuc.

Zastosowanie wspólnie technik obrazowania morfologicznego i czynnościowego pozwoliło na zwiększenie czułości i swoistości metod diagnostycznych stosowanych w NEN [52–55].

\*poziom dowodów według OCEBM [274]



Zarówno badania morfologiczne, jak i czynnościowe są stosowane w:

- ocenie rozległości choroby,
- ustaleniu położenia ogniska pierwotnego,
- ustaleniu postępowania chirurgicznego,
- ocenie odpowiedzi na postępowanie lecznicze,
- kwalifikacji do leczenia radioizotopowego.

### 2.3.1. Ultrasonografia

#### 2.3.1.1. Ultrasonografia przezbrzuszną

Badanie USG, ze względu na szeroką dostępność i niskie koszty, jest najczęściej pierwszym wykonywanym badaniem obrazowym. Czułość badania zależy od położenia ogniska chorobowego, doświadczenia lekarza wykonującego badanie oraz warunków anatomicznych i technicznych [1].

W praktyce klinicznej badanie USG znajduje zastosowanie przede wszystkim we wstępnej diagnostyce guzów endokrynych trzustki oraz zmian przerzutowych w wątrobie. Ze względu na ograniczenia techniczne USG jest badaniem mało przydatnym w ocenie pozostałych części przewodu pokarmowego [1].

Obraz NEN w badaniu USG jest niecharakterystyczny. Guz jest często wyraźnie odgraniczony, hipoechogeniczny, czasem z hiperechogeniczną otoczką, ogniskami martwicy, zwapnieniami. Guz może jednak mieć również charakter hiper- lub izoechogeniczny. Większość ognisk chorobowych wykazuje w badaniu dopplerowskim bogate unaczynienie [1].

Czułość przezbrzusznego badania USG w diagnostyce ognisk przerzutowych w wątrobie wynosi 82–88%, a swoistość 92–95% [56]. Czułość metody w rozpoznawaniu guzów trzustki jest znacznie mniejsza i wynosi 39% (17–79%) [47, 57, 58]. Użyteczne w diagnostyce ultrasonograficznej NEN jest zastosowanie kontrastu (CEUS, *contrast enhanced ultrasonography*); 78–86% ognisk chorobowych wykazuje wzmocnienie kontrastowe w fazie tętnicznej. Czułość badania CEUS w diagnostyce przerzutów do wątroby zwiększa się do 99% [59].

#### 2.3.1.2. Ultrasonografia endoskopowa

Obecnie podstawowym badaniem w diagnostyce NEN trzustki i końcowego odcinka jelita grubego jest EUS. Niewielka odległość między źródłem ultradźwięków a badanym obiektem umożliwia użycie fali ultradźwiękowej o wyższej częstotliwości niż w konwencjonalnym aparacie USG. Dzięki temu uzyskuje się znacznie lepszą rozdzielczość obrazu [1].

Wśród uznanych wskazań do EUS należy wymienić ocenę miejscowego zaawansowania zmian nowotworowych przewodu pokarmowego, diagnostykę zmian podśluzówkowych oraz chorób trzustki i dróg żółciowych. Badanie pozwala na uwidocznienie zmiany chorobowej

o małej średnicy oraz ocenę okolicznych węzłów chłonnych. Metoda umożliwia także dokładne określenie stosunków anatomicznych (położenie guza w stosunku do dróg żółciowych i głównych naczyń) oraz głębokość naciekania ściany przewodu pokarmowego [1].

Badanie EUS jest szczególnie przydatne w diagnostyce NEN trzustki (ze względu na ich z reguły niewielkie rozmiary). Czułość badania zależy od umiejscowienia ogniska chorobowego: dla guzów położonych w obrębie głowy i trzonu trzustki wynosi ona około 90% (77–100%) [50, 52–55, 60], dla guzów położonych obwodowo — 75–80% [47, 57]. Swoistość metody oceniana jest na 98% [61]. W diagnostyce ognisk chorobowych położonych w trzustce u osób z grupy wysokiego ryzyka EUS jest metodą bardziej czułą niż CT [60].

Ultrasonografia endoskopowa przez odbytnicę jest najbardziej czułą metodą w przedoperacyjnej ocenie miejscowego stopnia zaawansowania guzów odbytnicy; czułość metody w ocenie guza i nacieku ściany odbytnicy wynosi 76–93%, a przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych — 61–88% [62, 63].

#### 2.3.1.3. Ultrasonografia śródoperacyjna

Śródoperacyjne badanie ultrasonograficzne (IOUS, *intra-operative ultrasonography*) jest stosowane przede wszystkim w rozpoznawaniu zmian ogniskowych w trzustce. Czułość tej techniki wynosi 90% (74–96%), zwłaszcza w połączeniu ze śródoperacyjną oceną palpacyjną [64–66].

#### 2.3.1.4. Ultrasonografia wewnątrzprzewodowa

Minisondy mogą być wprowadzane przez kanał biopsyjny endoskopu do przewodów trzustkowego lub żółciowego. Technika ta umożliwia ocenę wnętrza przewodu i jego ściany (IDUS, *intraductal sonography*). Pozwala to na lepsze niż w przypadku EUS uwidocznienie NEN trzustki w bezpośrednim sąsiedztwie przewodu trzustkowego oraz zmian w jego świetle. Czułość badania wynosi około 94% [67] i zwiększa się niemal do 100% dla zmian w przewodzie trzustkowym większych niż 3 mm [68, 69].

### 2.3.2. Badania endoskopowe

Diagnostyka endoskopowa ma podstawowe znaczenie w diagnostyce zmian o charakterze nowotworów neuroendokrynych wywodzących się ze ściany żołądka i dwunastnicy [70].

Wykorzystanie kolonoskopii jako narzędzia służącego do wczesnego wykrywania raka jelita grubego pozwoliło na rozpoznawanie zmian o charakterze GEP NEN w odbytnicy i okrężnicy. Należy podkreślić, że zmiany te najczęściej znajdują się przypadkowo w trakcie badań wykonywanych z powodu niecharak-

terystycznych objawów, jak dyspepsja, niedokrwistość lub właśnie w trakcie badań przesiewowych. Guzy te mają zwykle postać polipowatego uniesienia śluzówki i często dopiero badanie histopatologiczne pozwala na ustalenie właściwego rozpoznania [4, 71]. Wielkość zmiany, stopień infiltracji ściany przewodu pokarmowego oraz ewentualna obecność przerzutów lokoregionalnych wpływają na strategię leczniczą i mogą być ocenione na podstawie EUS. Badanie to pozwala również na uzyskanie materiału do oceny histopatologicznej [4, 72].

Panendoskopia (ezofagogastroduodenoskopia, endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego) oraz kolonoskopia z ileoskopią są niejednokrotnie pierwszymi badaniami wykonywanymi u chorych z podejrzeniem lub rozpoznaniem NEN o nieznanym punkcie wyjścia po stwierdzeniu przerzutów w węzłach chłonnych lub wątrobie [1, 71]. Sytuacja taka jest częsta w przypadku nowotworów neuroendokrynnych wywodzących się zwłaszcza z jelita cienkiego, a ustalenie lokalizacji ogniska pierwotnego może mieć znaczenie dla wyboru optymalnej metody postępowania pomimo uzyskania rozpoznania na podstawie badania histopatologicznego i immunohistochemicznego materiału pobranego w czasie biopsji celowanej przerzutu. W razie wątpliwości celowe jest wykonanie badania górnego odcinka przewodu pokarmowego endoskopem z optyką boczną, ponieważ pozwala on na lepszą ocenę okolicy brodawki dwunastniczej większej (Vatera). Poprawnie przeprowadzone badania endoskopowe w poszukiwaniu punktu wyjścia u chorych z przerzutami do wątroby pozwalają na wykrycie blisko 100% pierwotnych zmian zlokalizowanych w żołądku oraz 86% zmian w jelicie grubym [5, 73, 74].

Badanie jelita cienkiego jest obecnie możliwe dzięki wykorzystaniu endoskopii kapsułkowej i enteroskopii. Endoskopia kapsułkowa (VCE) jest nieinwazyjnym badaniem jelita cienkiego wykonywanym za pomocą jednorazowej, bezprzewodowej kapsułki. Kapsułka po połknięciu przez pacjenta przemieszcza się biernie przez przewód pokarmowy, pozwalając na ocenę śluzówki jelita cienkiego na całej jego długości. Badanie nie zastępuje gastrokopii ani kolonoskopii. W odróżnieniu od tradycyjnego endoskopu obecnie stosowane kapsułki nie są sterowalne i nie można powtórnie ocenić wybranego fragmentu jelita [5, 75, 76]. Ograniczeniem endoskopii kapsułkowej jest czas pracy baterii umieszczonej w kapsule. Z tego względu u części chorych z zaburzeniami perystaltyki końcowy odcinek jelita krętego może pozostać niezbadany. Najczęstszym powikłaniem endoskopii kapsułkowej (0,75% wszystkich chorych) jest uwięzienie kapsułki w zwężeniu jelita cienkiego spowodowanym bądź stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych,

bądź innymi chorobami (np. chorobą Crohna). Trzeba też pamiętać, że NEN jelita cienkiego ze względu na wydzielane czynniki wzrostowe prowadzące do odczynów desmoplastycznych krezki mogą powodować istotne zwężenia jelita [1, 77].

Aktualne doniesienia wskazują na stosunkowo małą czułość badania z użyciem kapsułki endoskopowej w rozpoznawaniu zmian typu *midgut*, zwłaszcza w detekcji zmian podśluzówkowych i rosnących ekscentrycznie czułość wynosi około 45%. Guzy jelita cienkiego rozpoznawane są najczęściej przypadkowo, na przykład w trakcie diagnostyki krwawienia do przewodu pokarmowego [1, 7, 77, 78].

Metodą diagnostyczną pozwalającą na ocenę jelita cienkiego z możliwością pobrania materiału do badania histopatologicznego i ewentualnym zastosowaniem terapii endoskopowej jest enteroskopia wspomagana balonem (jedno-, dwubalonowa) lub spiralna [1, 79]. W czasie jej wykonywania istnieje możliwość jednoczesnego zastosowania EUS z użyciem miniaturowych głowic o średnicy zewnętrznej 2 mm lub 2,6 mm, wprowadzanych przez kanał biopsyjny enteroskopu [1, 10, 80].

Endoskopia kapsułkowa i enteroskopia wspomagana balonem są metodami uzupełniającymi się. Nieinwazyjna endoskopia kapsułkowa pozwala na wstępne ustalenie położenia ogniska chorobowego, natomiast enteroskopia umożliwia pobranie materiału do badania histopatologicznego i przeprowadzenie zabiegów terapeutycznych [1, 79, 81].

Pełną ocenę jelita cienkiego w trakcie enteroskopii uzyskuje się u około 80% chorych, a skuteczność diagnostyczna badania wynosi około 55% [82–84].

### 2.3.3. Tomografia komputerowa

Badanie CT jest obecnie metodą standardową w ocenie położenia ognisk chorobowych i określeniu stopnia zaawansowania NEN. Tomografię komputerową wykorzystuje się również do monitorowania efektów leczenia. Badanie to wykazuje jednak stosunkowo małą czułość w lokalizacji ogniska pierwotnego, jeżeli pacjent jest badany bez właściwego przygotowania [1, 85].

Obecnie w powszechnym użytku są spiralne tomografy wielorzędowe (MDCT, *multidetector computed tomography*). W zależności od sposobu wypełnienia światła przewodu pokarmowego badanie przyjmuje nazwę „enterografia CT” (jeśli pacjent wypija kontrast o niskim pochłanianiu) lub „enterokliza CT” (jeśli zostanie on podany z użyciem sondy wprowadzonej do jelita cienkiego). Po uzyskaniu właściwego wypełnienia przewodu pokarmowego wykonywane jest badanie CT przed dożylnym podaniem kontrastu i po podaniu. Skanowanie po dożylnym podaniu kontrastu powinno się odbywać dwufazowo — w fazie tętnicznej i wrotnej,

z objęciem całości jelit oraz wątroby — w celu ujawnienia ewentualnych przerzutów [1].

Do objawów wskazujących na złośliwy charakter guza należą: duża objętość, martwica, cechy naciekania tkanek sąsiadujących (zmiany te występują u ok. 20% chorych). W fazie tętnicznej najczęściej obserwuje się zmiany hiperdensyjne, rzadziej są one hipowaskularyzowane lub torbielowate. W fazie wrotnej guzy typu NET najczęściej są zmianami hipodensyjnymi, ponieważ ulegają szybkiemu wypłukaniu z kontrastu [1].

W diagnostyce guzów trzustki czułość badania CT wynosi 73% (63–82%), a swoistość 96% (83–100%) [1, 86–88]. Czułość badania w ocenie zmian przerzutowych do wątroby wynosi 82% (78–100%), swoistość — 92% (83–100%) [1, 47, 89–91]. W diagnostyce przerzutów pozawątrobowych czułość CT wynosi 75% (63–90%), a swoistość 99% (98–100%) [1, 47].

W ocenie monitorowania odpowiedzi na leczenie, ze względu na niewystarczającą czułość i swoistość pojedynczych badań, zaleca się stosowanie metod anatomicznych i czynnościowych łącznie [92].

### 2.3.3.1. Kolonografia CT

Tomografia komputerowa umożliwia również badanie typu wirtualnej kolonoskopii (VC, *virtual colonoscopy*). Metoda ta pozwala na trójwymiarowe odwzorowanie ścian i zawartości jelita grubego. Do uzyskania doskonałych rekonstrukcji typu 3D konieczne jest wykonanie badania warstwą submilimetrową [1].

Badany wymaga odpowiedniego przygotowania, podobnie jak w tradycyjnej kolonoskopii. Przygotowanie polega na całkowitym opróżnieniu jelita grubego z mas kałowych i płynu (zalegające masy kałowe mogą być przyczyną wyników fałszywie dodatnich) [1, 93].

Pełna ocena badania obejmuje analizę topocanu i obrazów w przekrojach aksjalnych (traktowanych jako obrazy referencyjne) oraz analizę rekonstrukcji wielopłaszczyznowych i trójwymiarowych (m.in. algorytmy 3D typu nawigator). Nowością poprawiającą skuteczność interpretacji wyników jest wspomaganie komputerowe rozpoznania (CAD, *computer aided diagnosis*) [1].

Kolonografia CT jest bezpieczną i dobrze tolerowaną przez chorych metodą diagnostyczną. Czułość i swoistość metody jest porównywalna z klasyczną kolonoskopią.

Czułość kolonografii CT i endoskopowej jest zbliżona; według różnych autorów wynosi 90% dla zmian większych niż 10 mm, 85% dla zmian większych niż 6 mm; czułość i swoistość w diagnostyce nowotworów złośliwych wynosi 88–100%, a nowotworów łagodnych około 86% [94, 95].

Jakość uzyskanych obrazów zależy od współpracy i przygotowania chorego [93].

### 2.3.4. Badanie tomografii rezonansu magnetycznego

Czułość i swoistość MRI są zbliżone do CT w rozpoznaniu zarówno ogniska pierwotnego, jak i przerzutów NEN [96]. Protokół badania uwzględnia wykonanie następujących obrazów/sekwencji:

- T1-zależne (SE, *spin-echo*),
- T1-zależne z saturacją sygnału tłuszczu,
- T1-zależne (GRE, *gradient-echo*) po podaniu środka kontrastowego (badanie dynamiczne i statyczne), cienkie warstwy osiowe,
- 3D T1 GRE, z saturacją tłuszczu, przed *i.v.* podaniem kontrastu i po podaniu,
- T2-zależne (FSE, *fast spinecho*),
- T2-zależne z saturacją sygnału tłuszczu [97],
- DWI (*diffusion weighted imaging*) wraz z mapami ADC (*apparent diffusion coefficient*).

Guzy wykazują sygnał hipointensywny na obrazach T1-zależnych i hiperintensywny na obrazach T2-zależnych (rzadko hipointensywny — jeśli zawierają dużą komponentę tkanki włóknistej), ulegają wyraźnemu wzmocnieniu po podaniu środka kontrastującego. Guzy torbielowate lub z ogniskami martwicy ulegają wzmocnieniu obrączkowemu. Sygnałem hipointensywnym na obrazach T1-zależnych charakteryzuje się 75% ognisk przerzutowych w badaniu MRI, większość z nich ulega silnemu wzmocnieniu po podaniu środka kontrastującego. Technika MRI pozwala również na wykonanie badania typu kolonografii MRI. Zalety i wady tej metody są zbliżone do kolonografii CT [1].

Badanie MRI — przy zastosowaniu optymalnego protokołu — pozwala na rozpoznanie 80–95% ognisk przerzutowych w wątrobie [91, 95, 98, 99] oraz 73–93% NEN trzustki [91, 100]. W diagnostyce ognisk pozatrzustkowych i pozawątrobowych czułość badania jest znacznie mniejsza i wynosi 68–89% [101, 102].

Tomografia rezonansu magnetycznego całego ciała jest uważana za badanie II rzutu w ocenie przerzutów do wątroby o wielkości poniżej 10 mm oraz w ocenie ognisk o niecharakterystycznym wzmocnieniu w badaniu CT. Zalecane jest także u chorych uczulonych na jodowe środki kontrastowe stosowane w tomografii komputerowej [1].

Pojawiają się również prace dotyczące użycia sekwencji DWI do badania całego ciała u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi jako szczególnie czulej w wykrywaniu przerzutów [103, 104].

### 2.3.5. Enterokliza/enterografia CT/MRI

W celu oceny jelita cienkiego stosowane są obecnie enterografia/enterokliza CT/MRI (*patrz wyżej*). Metody te zwiększają czułość CT do 100% [85, 105, 106].

Techniki te pozwalają na identyfikację nawet niewielkich odcinkowych zgrubień ściany jelita, niewielkich guzków śródściennych i odcinkowych zwężeń

światła. Badanie MRI charakteryzuje się lepszą rozdzielczością tkankową niż CT, umożliwia ocenę warstw ściany jelita i stopnia naciekania jej przez guz. Zakresem badania powinno być objęte pole od poziomu wątroby do spojenia łonowego [1].

W enteroklizie CT/MRI kontrast jest podawany przez zgłębnik założony pod kontrolą fluoroskopową za zagięcie dwunastniczo-czcze. Balon antyrefluksowy zapobiega cofaniu się środka kontrastowego do dwunastnicy. Po zakończeniu podawania środka kontrastującego wykonywane jest badanie MRI jamy brzusznej z zastosowaniem cewki powierzchniowej. Należy stosować szybkie sekwencje T1- i T2-zależne (np. HASTE, FIESTA), T2-zależne z saturacją sygnału tłuszczu oraz badanie po *i.v.* podaniu środka kontrastującego (obrazy T1-zależne), grubość warstw powinna wynosić 3–5 mm. Standardowo badany powinien być ułożony na plecach (pozycja na brzuchu jest niewygodna i chory nie jest w stanie w niej długo pozostać, dlatego stosuje się ją rzadziej, np. w przypadku obecności artefaktów). W przypadku enteroklizy CT po wypełnieniu światła jelita negatywnym środkiem kontrastowym (np. wodnym roztworem laktulozy) podaje się *i.v.* środek kontrastowy w objętości 1,5–2 ml/kg, z prędkością 3–4 ml/s, badanie wykonuje się w fazie tętnicznej uruchamianej z użyciem funkcji *smart praep* oraz z opóźnieniem 30–60 s (od 45. s — faza jelitowa), grubość warstw powinna wynosić między 1 mm a 3,0 mm [1, 85].

W enterografii CT/MRI kontrast podawany jest *p.o.* godzinę przed badaniem. W badaniu MRI wskazane jest podanie *i.v.* leków zwalniających perystaltykę jelit (np. 1 amp. buskolizyny 20 mg w 1 ml, możliwe podanie *i.v.* lub *i.m.*, jeśli pacjent nie ma przeciwwskazań) [1].

W enteroklizie MRI uzyskuje się lepszy stopień rozdęcia pętli jelitowych oraz możliwość oceny perystaltyki; badanie jest jednak gorzej tolerowane przez chorych w porównaniu z enterografią. Czulość enterografii i enteroklizy CT jest porównywalna. Natomiast w związku z długim czasem akwizycji danych w badaniu rezonansu magnetycznego w tej metodzie zalecana jest enterokliza [1, 85]. Aktualne prace donoszą o 86–94-procentowej czulości i 95–97-procentowej specyficzności enteroklizy MRI w wykrywaniu małych guzów jelita cienkiego [106].

Czas badania podczas enteroklizy CT jest krótszy w porównaniu z enteroklizą MRI. Dzięki temu jakość badania jest w mniejszym stopniu zależna od współpracy z pacjentem. Wiąże się jednak z ekspozycją chorego na promieniowanie jonizujące [1].

#### **Minimalny zakres badań obrazowych**

*Wybór badania obrazowego zależy od lokalizacji ogniska pierwotnego i stopnia zaawansowania choroby: badania USG, CT, MRI, endoskopia (\*poziom dowodów 3–4).*

Szczegółowe badania dla poszczególnych narządów omówiono w następujących rozdziałach.

## **2.4. Diagnostyka radioizotopowa**

### **2.4.1. Diagnostyka izotopowa z zastosowaniem znakowanych radioizotopami analogów somatostatyny**

Diagnostyka izotopowa z zastosowaniem znakowanych radioizotopami analogami somatostatyny jest najbardziej czułą metodą w diagnostyce obrazowej NET. Radioizotopowe obrazowanie receptorów somatostatynowych (SRI) jest wykonywane techniką scyntygraficzną [badanie planarne, tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission-computed tomography*) lub SPECT/CT] lub techniką pozytronowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*)/CT. Czulość SRI jest zależna od metody wykonania (największa w badaniu techniką PET/CT) i wynosi 54–100% [107–115] dla większości typów i lokalizacji GEP NET. Wyjątek stanowi guz typu *insulinoma*, w przypadku których nadekspresja receptorów somatostatynowych stwierdzana jest w 50–60% przypadków [116].

Klinicznymi wskazaniami do zastosowania SRI są: lokalizacja ogniska pierwotnego, określenie stopnia zaawansowania choroby, monitorowanie chorego po przebytych radykalnym leczeniu chirurgicznym, ocena skuteczności stosowanego leczenia oraz kwalifikacja chorych do leczenia antyproliferacyjnego SSA i celowanej terapii radioizotopowej [1].

Ponieważ w badaniu CLARINET wykazano efekt antyproliferacyjny lanreotydu w przypadku wykazania obecności receptorów dla somatostatyny z wychwytem co najmniej porównywalnym do wątroby, SRI powinno być wykonywane przed włączeniem SSA w celu antyproliferacyjnym [117].

W 2017 roku wprowadzona została nowa klasyfikacja nowotworów neuroendokrynych NEN, z podziałem na NET G1, G2 i G3 oraz NEC [31–35]. Dotychczasowe publikowane dane dotyczą NET G1 i G2. Brak jest danych na temat obrazowania receptorów somatostatynowych w grupie NET G3. Biorąc pod uwagę wysokoroznicowany charakter komórek nowotworowych NET G3, słuszne wydaje się stosowanie również <sup>68</sup>Ga-analogów somatostatyny w diagnostyce tej grupy. W przypadku NEC badanie obrazowe receptorów somatostatynowych nie jest wykonywane rutynowo, może być pomocne przed decyzją o włączeniu do leczenia SSA.

#### **2.4.1.1. Diagnostyka izotopowa z zastosowaniem analogów somatostatyny znakowanych indem <sup>111</sup>In-pentreotydem (OctreoScan®)**

W 1994 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Federal Drug Administration*) dopuściła do obrotu znakowany indem <sup>111</sup>In-pentreotydem (Octreo-

\*poziom dowodów według OCEBM [274]

Scan@). Związek ten charakteryzuje się wysokim powinowactwem do SSTR2, znacznie mniejszym powinowactwem do SSTR5 i SSTR3 oraz brakiem powinowactwa do SSTR1 i SSTR4 [1, 118]. Czulość scyntygrafii receptorowej z zastosowaniem  $^{111}\text{In}$ -pentreotydu wynosi 54–86%, średnio około 80% [108, 109]. Obecnie, biorąc pod uwagę większą czulość badań z innymi znacznikami, mniejszą dawkę pochłoniętą przez pacjenta, czas wykonania oraz koszt badania w większości ośrodków zrezygnowano ze stosowania  $^{111}\text{In}$ -pentreotydu [1].

#### 2.4.1.2. Diagnostyka z zastosowaniem SSA znakowanych technetem ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )

W ostatnich latach coraz szerzej w diagnostyce radioizotopowej NET stosuje się SSA znakowane technetem- $^{99\text{m}}\text{Tc}$  [1, 112, 119–121]. Właściwości fizyczne  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  wpływają na zdecydowanie lepszą jakość obrazowania w porównaniu z  $^{111}\text{In}$ -pentreotydem. Obecnie standardem obrazowania jest stosowanie techniki WB-SPECT, obejmujące akwizycję badania w technice tomograficznej SPECT z wykorzystaniem CT (WB-SPECT/CT) w celu korekcji rozproszenia oraz w celu lokalizacji strukturalnej za pomocą CT. Badanie prowadzone jest z objęciem struktur zbliżonych do badania w technice PET.

W nielicznych doniesieniach naukowych wykazano większą czulość badania scyntygraficznego z zastosowaniem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNICTOC w porównaniu z  $^{111}\text{In}$ -pentreotydem [122]. Pozytywne polskie doświadczenia z  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNICTOC (Tektrotyd@) oraz  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNICTATE, obejmujące następujące elementy: krótszy czas badania, mniejszą dawkę pochłoniętą przez pacjenta oraz zdecydowanie większą dostępność, z możliwością badania chorych praktycznie codziennie w każdej pracowni medycyny nuklearnej, spowodowały, że całkowicie wyparła ona w Polsce i wielu krajach europejskich scyntyografię z zastosowaniem  $^{111}\text{In}$ -pentreotydu w ośrodkach, które nie dysponują badaniem PET [51, 120, 121].

#### 2.4.1.3. Diagnostyka z zastosowaniem analogów somatostatyny znakowanych znacznikami pozytonowymi

Scyntygrafia z zastosowaniem znaczników pozytonowych jest metodą obrazowania charakteryzującą się największą rozdzielczością wśród badań radioizotopowych. Dane z piśmiennictwa wskazują na większą czulość obrazowania z analogami somatostatyny znakowanymi znacznikami pozytonowymi ( $^{68}\text{Ga}$ ) w porównaniu z badaniem z użyciem  $^{111}\text{In}$ -pentreotydu czy  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNICTOC [1, 107–112, 114, 115, 123]. Wśród analogów somatostatyny obecnie wykorzystywane są DOTATATE, DOTATOC oraz DOTANOC, różniące się pomiędzy sobą powinowactwem do poszczególnych

SSTR. Czulość, specyficzność i dokładność diagnostyczna z badaniach PET z zastosowaniem analogów somatostatyny znakowanych  $^{68}\text{Ga}$  wynoszą odpowiednio 97%, 92% i 96% [1, 52, 124, 125]. W metaanalizie 10 badań wykazano dla  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT, czulość 90,9% [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 81,4%, 96,4%) i specyficzność 90,6% (95% CI: 77,8%, 96,1%) [115]. Badanie PET/CT z  $^{68}\text{Ga}$ -analogami somatostatyny jest szczególnie przydatne w poszukiwaniu zmiany pierwotnej, w przedoperacyjnym wykluczeniu przerzutów oraz w ocenie ekspresji receptorów somatostatynowych przed planowanym leczeniem radioizotopowym. Badanie PET/CT z  $^{68}\text{Ga}$ -analogami somatostatyny jest metodą bardziej czułą niż klasyczne badanie scyntygraficzne w przypadku wykrywania utajonych lub klinicznie podejrzewanych przerzutów do kości, które stanowią czwartą pod względem częstości lokalizację przerzutów czy przerzutów do węzłów chłonnych. Badanie PET/CT z  $^{68}\text{Ga}$ -analogami somatostatyny istotnie wpływa na zmianę sposobu postępowania u 13–71% chorych [107, 124, 126–128]. Ponadto w badaniu PET/CT z  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA analogami somatostatyny istnieje możliwość pomiaru standaryzowanego wychwytu znacznika SUVmax (ang. *standardized uptake value*). Wartość SUVmax koreluje z gęstością receptorów somatostatynowych obecnych na powierzchni komórki, co jest niezmiernie ważne w kwalifikacji do leczenia znakowanymi radioizotopowo SSA (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*) [129]. Do PRRT kwalifikuje się pacjentów z intensywnością wychwytu w guzie/zmianach przerzutowych co najmniej takim jak w wątrobie, czyli 2 w sali Krenninga [130]. Stosowany w tej skali narząd odniesienia — wątroba — charakteryzuje się najniższym z narządów gromadzeniem fizjologicznym [131]. Dlatego najlepsze efekty leczenia PRRT uzyskuje się, gdy wychwyt w zmianach przerzutowych jest 2,2 raza większy niż w wątrobie lub SUVmax wynosi powyżej 16,4 [132]. W ośrodkach dysponujących aparatem PET badanie z  $^{68}\text{Ga}$ -analogami somatostatyny powinno być badaniem z wyboru.

Ostatnio w badaniach wykorzystywane są również analogi somatostatyny znakowane miedzią — 64 ( $^{64}\text{Cu}$ ) [133, 134]. Dzięki dłuższemu czasowi rozpadu  $^{64}\text{Cu}$  pozwalają na uzyskiwanie obrazów nawet po 24 godzinach od podania znacznika. Brak obecnie jednoznacznych danych nad przewagą  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE nad stosowanymi  $^{68}\text{Ga}$ -analogami somatostatyny [134].

#### 2.4.1.4. Obrazowanie śródoperacyjne receptorów somatostatynowych

Dzięki zastosowaniu śródoperacyjnej sondy scyntyacyjnej możliwe jest obrazowanie śródoperacyjne re-

ceptorów somatostatynowych. Badanie jest przydatne w obrazowaniu zmiany pierwotnej oraz poszukiwaniu przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych, znacznie ułatwiają i skracając zabieg operacyjny. W badaniu śródoperacyjnym stosowane są analogi somatostatyny znakowane  $^{99m}\text{Tc}$  lub  $^{68}\text{Ga}$  [135, 136].

#### 2.4.2. Diagnostyka izotopowa z zastosowaniem znakowanej radioizotopowo fluorodeoksyglukozy $^{18}\text{F}$ FDG

Dotychczas uważano, że badanie PET/CT z zastosowaniem znakowanej radioizotopowo  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoksyglukozy ( $^{18}\text{F}$ FDG) ze względu na niską czułość jest mało przydatne w diagnostyce NET. Wykazano jednak, że gromadzenie w ogniskach nowotworowych  $^{18}\text{F}$ FDG stanowi istotny negatywny czynnik rokowniczy oraz pozwala na dokładniejszą charakterystykę biologicznej złośliwości guza [137–140]. Badanie PET/CT z  $^{18}\text{F}$ FDG jest dodatkowo u około 30% z NET G1, 60% z NET G2 i ponad 80% z NEC [141, 142]. Stwierdzono istotnie statystycznie krótszy zarówno czas do progresji choroby (PFS, *progression free survival*), jak i czas przeżycia (OS) u pacjentów z dodatnim wynikiem PET/CT z  $^{18}\text{F}$ FDG [138, 143]. Arbitralny SUVmax powyżej 2,5 jest częściej związany z bardziej agresywnym przebiegiem choroby i powinien być podstawą do szybszego wdrożenia terapii [138].

Ze względu na zróżnicowaną biologię nowotworów neuroendokrynnych badanie PET/CT z  $^{18}\text{F}$ FDG oraz ocena ekspresji receptorów somatostatynowych w badaniu SRI są niezbędne do właściwej kwalifikacji do leczenia radioizotopowego [138].

#### 2.4.3. Diagnostyka izotopowa z zastosowaniem znakowanej radioizotopowo dihydroksyfenyloalaniny $^{18}\text{F}$ -DOPA

Diagnostyka PET z użyciem znakowanej fluorem  $^{18}$  dihydroksyfenyloalaniny (DOPA) ( $^{18}\text{F}$ -DOPA) jest obiecującą metodą obrazowania NET [1]. Wykazano czułość  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET/CT wynoszącą 65–96% w rozpoznawaniu NET [144–146]. Rola tego badania nie jest jednak jednoznaczna [139, 146–148]. Badanie wydaje się przydatne w przypadkach guzów trzustki z czynnością wydzielniczą oraz w innych GEP NET przy ujemnym badaniu SRI [145, 148].

#### 2.4.4. Diagnostyka z zastosowaniem znakowanej radioizotopowo meta-jodobenzylguanidyny $^{123/131}\text{I}$ -MIBG

Kolejnym znacznikiem stosowanym w diagnostyce i terapii jest znakowana jodem radioaktywnym pochodna guanidyny meta-jodobenzylguanidyna ( $^{123/131}\text{I}$ -MIBG), która jest gromadzona w komórce z wykorzystaniem mechanizmu VMAT1 oraz VMAT2.

Obrazowanie z zastosowaniem  $^{123/131}\text{I}$ -MIBG jest wykorzystywane przede wszystkim w guzie chromochłonnym i nerwiaku zarodkowym, rzadziej w przypadku innych nowotworów o różnicowaniu neuroendokrynnym. Czułość scyntygrafii z  $^{123/131}\text{I}$ -MIBG w NET wynosi średnio 50% (40–85%) i jest niższa niż  $^{111}\text{In}$ -pentreotydu [149, 150]. Najlepsze wyniki uzyskuje się, stosując  $^{123}\text{I}$ -MIBG w wizualizacji przerzutów do wątroby. Jednak i w tym przypadku czułość scyntygrafii receptorowej jest większa [150]. Dlatego obecnie scyntygrafia  $^{123/131}\text{I}$ -MIBG ma głównie zastosowanie w kwalifikacji do leczenia izotopowego ( $^{131}\text{I}$ -MIBG) w sytuacjach, gdy SRI jest ujemne [1].

#### 2.4.5. Inne znaczniki radioizotopowe

Poza wyżej wymienionymi radioznacznikami obecnie prowadzi się liczne badania naukowe nad zastosowaniem radioznaczników jak  $^{11}\text{C}$ -5-hydroksytryptofan ( $^{11}\text{C}$ -HTP) czy innymi nowymi znacznikami receptorowymi jak analogi glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glukagon-like peptide 1*) w przypadku guzów typu *insulinoma*, gastryny czy bombesyny w przypadku raka rdzeniastego tarczycy [151–155].

Szczególnie obiecujące są analogi GLP-1 w diagnostyce guzów typu *insulinoma*. W badaniach stosowano analogi GLP-1 znakowane zarówno  $^{111}\text{In}$ ,  $^{99m}\text{Tc}$ , jak i  $^{68}\text{Ga}$  [151, 153, 155]. Wstępne wyniki badań wskazują na brak ekspresji receptorów dla GLP-1 w większości złośliwych postaci *insulinoma* (tu częściej dodatnie jest SRI), sugerując przydatność obrazowania z użyciem znakowanych analogów GLP-1 w różnicowaniu form łagodnych i złośliwych guzów insulinowych [151, 153].

Znaczniki te jednak ze względu na ograniczoną dostępność nie są stosowane w rutynowej diagnostyce.

##### Minimalny zakres badań radioizotopowych:

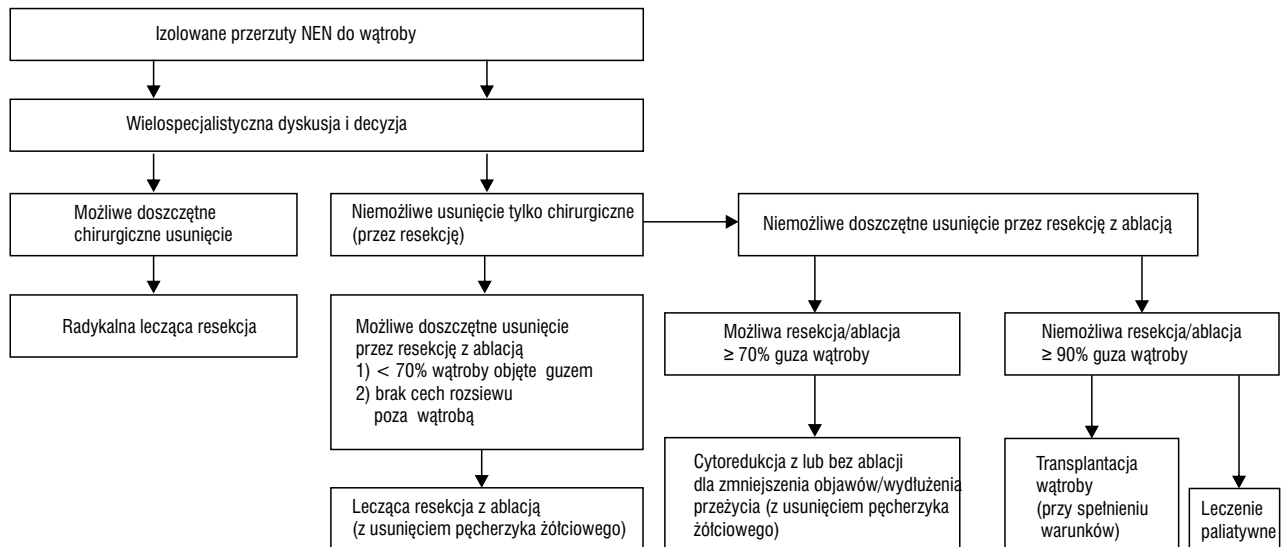
- radioizotopowe obrazowanie receptorów somatostatynowych SRI techniką PET/CT z analogami somatostatyny znakowanymi  $^{68}\text{Ga}$ , a w ośrodkach niedysponujących aparatem PET — SPECT/CT (SPECT) z analogami somatostatyny znakowanymi  $^{99m}\text{Tc}$ ; w poszukiwaniu zmiany pierwotnej, ocenie stopnia zaawansowania choroby, ocenie efektów leczenia oraz kwalifikacji do leczenia PRRT/antyproliferacyjnego SSA (\*poziom dowodów 2);
- $^{18}\text{F}$ FDG- PET/CT dla NEC, w kwalifikacji do leczenia radioizotopowego oraz dla szybko rosnących NET (\*poziom dowodów 3).

### 3. Leczenie

#### 3.1. Leczenie chirurgiczne

Leczeniem z wyboru GEP NEN jest postępowanie chirurgiczne, którego zakres zależy od stanu ogólnego

\*poziom dowodów według OCEBM [274]



Rycina 2. Zasady leczenia przerzutów NET do wątroby (zmodyfikowano wg [1, 160, 161])

pacjenta oraz lokalizacji, stopnia zaawansowania i specyfiki (biologii) nowotworu (\*poziom dowodów 4) [1, 6].

Odmierna biologia oraz obraz kliniczny GEP NEN — inne niż w spotykanych najczęściej w układzie pokarmowym rakach gruczołowych — wpływają na metody postępowania i wskazania do leczenia chirurgicznego, które omówiono szczegółowo dla poszczególnych części układu pokarmowego w kolejnych rozdziałach tego opracowania.

Średnica guza jest jednym z głównych parametrów w procesie podejmowania decyzji o leczeniu nieczynnych hormonalnie GEP NEN (szczególnie NET G1, G2). Małe zmiany (graniczne wielkości guzów określono dla poszczególnych narządów) mogą być leczone zachowawczo lub obserwowane, podczas gdy większe nowotwory powinny być leczone chirurgicznie z usunięciem węzłów chłonnych [156]. Czynne hormonalnie guzy powinny być resektowane niezależnie od rozmiaru zmiany.

Do GEP NEN, a szczególnie NET G3 i NEC, czyli guzów neuroendokrynych z indeksem proliferacyjnym powyżej 20% (tab. V), stosuje się takie zasady postępowania onkologicznego jak w stosunku do innych nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego [157]. W klinicznym stopniu I, II i III można mówić o leczeniu z intencją wyleczenia, czyli radykalnym. W IV stopniu klinicznego zaawansowania, kiedy nowotwór ma zasięg systemowy (obecność przerzutów odległych, np. w wątrobie, płucach), można zastosować leczenie paliatywne w celu poprawy jakości życia i/lub wydłużenia przeżycia.

W przypadku GEP NET G1–G2 w IV stopniu zaawansowania z cechą M1 w wątrobie zabieg chirurgiczny nie

musi oznaczać leczenie paliatywne [158]. Resekcja radykalna guza pierwotnego i przerzutu z wątroby może dać efekt wyleczenia i jest najlepszą opcją terapeutyczną [159] (\*poziom dowodów 2). Resekcji przerzutów powinno towarzyszyć regionalne usunięcie węzłów chłonnych [158].

Cytoredukcję przerzutów w wątrobie należy rozważyć u pacjentów z guzami czynnymi hormonalnie i niekontrolowanymi objawami oraz u pacjentów z guzami nieczynnymi hormonalnie i objawami związanymi z obecnością guza, gdy choroba jest stabilna przez okres ponad 6 miesięcy. Cytoredukcja jest wskazana w celu lepszej kontroli objawów, nawet jeśli masa guza może być zmniejszona o mniej niż 90% [158, 160] (\*poziom dowodów 2). W przypadku braku możliwości resekcji przerzutów rozważa się zastosowanie technik ablastycznych (embolizacja, chemoembolizacja, RFA i SIRT) [158]. Zasady leczenia przerzutów NEN do wątroby przedstawiono na rycinie 2 [161].

W przypadku NEC z indeksem proliferacyjnym powyżej 21%, a szczególnie powyżej 55% i zaawansowaną chorobą przerzutową, nie zaleca się resekcji, cytoredukcji ani ablacji przerzutów do wątroby [157].

Specyficzną formą leczenia paliatywnego guzów NET jest leczenie cytoredukcyjne polegające na redukcji masy nowotworu w celu zmniejszenia występujących objawów oraz uzyskaniu lepszej skuteczności leczenia systemowego w przypadku występowania towarzyszących przerzutów do wątroby [156].

Rozważa się możliwość resekcji guza pierwotnego w IV stopniu zaawansowania nowotworu z nieresekcyjnymi przerzutami w wątrobie [162] (\*poziom dowodów 3).

\*poziom dowodów według OCEBM [274]

### 3.1.1. Wskazania do transplantacji wątroby w GEP NET

Wykonanie transplantacji wątroby w przypadku chorych na GEP NET należy rozważać, gdy stwierdzono nieresekcyjne zmiany nowotworowe w obrębie miąższu wątroby, zarówno pierwotne, jak i przerzutowe. Ten sposób leczenia jest wskazany również w przypadku chorych, u których doszło do nawrotu choroby nowotworowej w wątrobie, po uprzednio przebytej resekcji wątroby, leczeniu ablacyjnym czy systemowym z powodu GEP NET [1, 163]. Przeszczepienie wątroby można wykonać w przypadkach guzów zarówno objawowych, jak i bezobjawowych [1, 164, 165].

Warunkiem kwalifikacji do transplantacji wątroby jest potwierdzenie badaniami obrazowymi wyłącznie wątrobowej lokalizacji przerzutów lub guza pierwotnego GEP NET (brak przerzutów pozawątrobowych w badaniach obrazowych, PET/CT lub laparoskopii/laparotomii diagnostycznej) oraz jego zróżnicowanie histopatologiczne G1 lub G2 według klasyfikacji WHO [164] (\*poziom dowodów 3). Zaleca się również usunięcie ogniska pierwotnego przed operacją przeszczepienia wątroby (szczególnie w przypadku NET trzustki) oraz podkreśla się, że najkorzystniejszy rokowniczo jest poziom Ki-67 poniżej 10% (\*poziom dowodów 3) [164, 166]. Podkreśla się zasadność kwalifikacji młodych pacjentów oraz tych, którzy wyczerpali możliwości leczenia objawowego [158].

Za niekorzystny czynnik prognostyczny przeżycia przyjmuje się naciekanie dużych naczyń w wątrobie oraz równoczesną resekcją nowotworu poza wątrobą [166].

**Minimalny zakres badań dotyczący postępowania chirurgicznego:**

- Leczeniem z wyboru GEP NET jest postępowanie chirurgiczne, którego zakres zależy od stanu ogólnego pacjenta oraz lokalizacji, stopnia zaawansowania i specyfiki (biologii) nowotworu (\*poziom dowodów 4).
- Średnica guza jest jednym z głównych parametrów w procesie podejmowania decyzji o leczeniu nieczynnych hormonalnie GEP NET (G1, G2). Małe zmiany mogą być leczone zachowawczo lub obserwowane, natomiast większe nowotwory powinny być leczone chirurgicznie z usunięciem węzłów chłonnych. Czynne hormonalnie guzy powinny być resekowane niezależnie od rozmiaru zmiany.
- W przypadku GEP NET G1–G2 z cechą M1 w wątrobie resekcja radykalna guza pierwotnego i przerzutu z wątroby jest najlepszą opcją terapeutyczną. Resekcji przerzutów powinno towarzyszyć regionalne usunięcie węzłów chłonnych (\*poziom dowodów 2). Do NET G3 i NEC stosuje się takie zasady postępowania onkologicznego jak w stosunku do innych nowotworów złośliwych

przewodu pokarmowego. W przypadku NEC z indeksem proliferacyjnym powyżej 21%, a szczególnie powyżej 55% i zaawansowaną chorobą przerzutową nie zaleca się resekcji, cytoredukcji ani ablacji przerzutów do wątroby (\*poziom dowodów 3).

- Cytoredukcję przerzutów w wątrobie należy rozważyć u pacjentów z guzami czynnymi hormonalnie i niekontrolowanymi objawami oraz u pacjentów z guzami nieczynnymi hormonalnie i objawami związanymi z obecnością guza, gdy choroba jest stabilna przez okres ponad 6 miesięcy. W przypadku braku możliwości resekcji przerzutów rozważa się zastosowanie technik ablacyjnych.
- Formą leczenia paliatywnego guzów NET jest leczenie cytoredukcyjne polegające na redukcji masy nowotworu w celu zmniejszenia występujących objawów oraz uzyskaniu lepszej skuteczności leczenia systemowego w przypadku występowania towarzyszących przerzutów do wątroby (\*poziom dowodów 3).
- Transplantację wątroby należy rozważyć w przypadku wybranych chorych, u których stwierdza się nieresekcyjne guzy typu GEP NET w miąższu wątroby o stopniu zróżnicowania G1 lub G2, jeśli nie występują przerzuty o lokalizacji pozawątrobowej (\*poziom dowodów 3).

### 3.2. Leczenie endoskopowe

Głównym celem leczenia GEP NEN jest radykalne usunięcie guza, a w przypadku guzów hormonalnie czynnych — również kontrola objawów klinicznych związanych z produkcją specyficznych hormonów [1].

Wprawdzie podstawową metodą leczenia radykalnego jest resekcja chirurgiczna, jednak postęp technologiczny w zakresie sprzętu endoskopowego oraz rozwój nowych technik endoskopii terapeutycznej pozwalają, aby w niektórych przypadkach sięgnąć po ten sposób leczenia. Stało się to możliwe głównie dzięki wprowadzeniu takich metod diagnostycznych jak ultrasonografia endoskopowa, która pozwala na dokładną ocenę ściany przewodu pokarmowego i jej poszczególnych warstw wraz z otaczającymi strukturami i właściwe kwalifikowanie chorych do zabiegów operacyjnych bądź endoskopowych, jak endoskopowa resekcja błony śluzowej (EMR, *endoscopic mucosal resection*) i dyssekcja podśluzówkowa (ESD, *endoscopic submucosal dissection*) [1, 167–169]. Postępowanie terapeutyczne w przypadku GEP NEN zlokalizowanych w górnym odcinku przewodu pokarmowego oraz jelicie grubym, wykrywanych często podczas endoskopii diagnostycznej, zależy od wielkości guza, głębokości inwazji i obecności przerzutów w momencie rozpoznania. Resekcja endoskopowa GEP NEN może być wykorzystana jako metoda leczenia tylko w przypadku wysokozróżnicowanego guza w stopniu G1 i T1 w klasyfikacji TNM. Przed podjęciem decyzji o leczeniu

\*poziom dowodów według OCEBM [274]



endoskopowym konieczne jest badanie endosonograficzne mające na celu określenie wielkości zmiany oraz głębokości naciekania ściany przewodu pokarmowego z oceną okolicznych węzłów chłonnych. Uzupełnienie badania może stanowić biopsja cienkoigłowa zmiany pierwotnej i węzłów chłonnych. Do endoskopowego usunięcia nadają się tylko zmiany ograniczone do błony śluzowej i podśluzowej, natomiast we wszystkich pozostałych przypadkach wskazane jest miejscowe lub radykalne wycięcie chirurgiczne z ewentualnym leczeniem wspomagającym lub chemioterapią [1].

Ocenia się, że do usunięcia endoskopowego kwalifikuje się około 20% NEN żołądka, 10% zlokalizowanych w dwunastnicy i aż 70% guzów odbytnicy [170].

Klasyczna polipektomia przeprowadzona za pomocą pętli elektrokoagulacyjnej nie jest zalecana jako metoda terapeutyczna w leczeniu GEP NEN z powodu częstego pozostawiania dodatniego marginesu po zabiegu. Optymalną metodą jest endoskopowa resekcja błony śluzowej lub endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa. Endoskopowa resekcja wykonana techniką podstrzyknięcia i cięcia polega na uniesieniu zmiany od warstwy mięśniowej ściany przez podstrzyknięcie z wytworzeniem pod zmianą „bąbla” i następnym usunięciu jej za pomocą pętli diatermicznej. Uniesienie całej zmiany stanowi warunek kwalifikacji do zabiegu; brak tego zjawiska (*nonlifting sign*) świadczy o naciekaniu głębszych warstw ściany przewodu pokarmowego i stanowi przeciwwskazanie do resekcji endoskopowej. Inne techniki EMR to technika podstrzyknięcia, uniesienia i cięcia (tzw. *strip biopsy*), resekcja błony śluzowej z założeniem opaski (EMR-L, *endoscopic mucosal resection with ligation*) lub resekcja błony śluzowej z zastosowaniem nasadki (EMR-C, *cap assisted endoscopic mucosal resection*). Do endoskopowej resekcji kwalifikują się ograniczone do błony śluzowej wysokozróżnicowane wypukłe zmiany mniejsze niż 2 cm bez owrzodzenia [1, 171].

Techniką pozwalającą na usunięcie zmian o średnicy przekraczającej nawet 3 cm w jednym kawałku (*en-bloc*) w granicach zdrowej tkanki jest ESD. Składa się ona z oznakowania za pomocą elektrokoagulacji śluzówki otaczającej zmianę, wstrzyknięcia roztworu do błony podśluzowej i uniesienia zmiany ponad warstwę mięśniową właściwą, okrężnego odpreparowania prawidłowej błony śluzowej wokół zmiany, a następnie usunięcia zmiany wraz z błoną podśluzową [172–176].

Najczęstszymi powikłaniami resekcji śluzówki i endoskopowej dyssekcji podśluzówkowej są krwawienie (do 7%) oraz perforacja (5%). Są one częstsze w przypadku usuwania zmian w dwunastnicy i w żołądku niż w odbytnicy. Dyssekcja podśluzówkowa w porównaniu z resekcją błony śluzowej charakteryzuje się większym

niezależnym od wielkości odsetkiem usunięcia zmian w jednym kawałku (iloraz szans (OR, *odds ratio*) 13,87) oraz mniejszym odsetkiem miejscowej wznowy (OR 0,09), jednak technika ta wymaga dłuższego czasu do jej wykonania i obarczona jest wyższym odsetkiem powikłań (krwawienie OR 2,2; perforacja OR 4,09) [177].

Z uwagi na najwyższy odsetek resekcji R0 ESD powinna być metodą z wyboru przy leczeniu endoskopowym NEN [178].

O doszczędności zabiegu endoskopowego świadczą następujące kryteria histopatologiczne: całkowite usunięcie zmiany (ujemny margines), brak angioinwazji oraz niska aktywność mitotyczna i niski indeks proliferacyjny.

W większości przypadków po leczeniu endoskopowym zaleca się dalszy nadzór, choć jego zasady nie zostały ściśle określone we wszystkich przypadkach [179].

Metody endoskopowe mają również zastosowanie w leczeniu paliatywnym NEN w przypadku:

- żółtaczki mechanicznej spowodowanej uciskiem na drogi żółciowe (protezowanie dróg żółciowych);
- niedrożności przewodu pokarmowego (protezowanie przewodu pokarmowego);
- krwawienia z przewodu pokarmowego (endoskopowe metody tamowania krwawienia);
- dolegliwości bólowych (neuroлиза splotu trzewnego pod kontrolą ultrasonografii endoskopowej);
- objawów klinicznych powodowanych przez guzy hormonalnie czynne (ablacja pod kontrolą ultrasonografii endoskopowej u pacjentów z wysokim ryzykiem leczenia operacyjnego) [180, 181].

**Minimalny zakres dotyczący leczenia endoskopowego:**

- W wybranych sytuacjach klinicznych (wysokozróżnicowany guz żołądka, dwunastnicy i odbytnicy w stopniu G1 i T1 w klasyfikacji TNM) metody endoskopowe, jak na przykład endoskopowa resekcja błony śluzowej (EMR, *endoscopic mucosal resection*) i dyssekcja podśluzówkowa (ESD, *endoscopic submucosal dissection*), mogą stanowić korzystną alternatywę dla leczenia chirurgicznego. Ultrasonografia endoskopowa (EUS, *endoscopic ultrasonography*) pozwala na dokładną ocenę ściany przewodu pokarmowego i jej poszczególnych warstw wraz z otaczającymi strukturami i właściwe kwalifikowanie chorych do zabiegów endoskopowych bądź operacyjnych.
- Endoskopia stwarza również możliwości leczenia paliatywnego żółtaczki mechanicznej spowodowanej uciskiem na drogi żółciowe, niedrożności i krwawienia z przewodu pokarmowego, dolegliwości bólowych (neuroлиза splotu trzewnego pod kontrolą EUS) i — w wyjątkowych sytuacjach — ablacji guzów hormonalnie czynnych powodujących objawy kliniczne (\*poziom dowodów 3).

\*poziom dowodów według OCEBM [274]

### 3.3. Leczenie systemowe

#### 3.3.1. Analogi somatostatyny

Wprowadzenie SSA stanowi największy postęp w leczeniu wysokorozdzielczonych GEP NET [182–185]. Do podstawowych wskazań do rozpoczęcia terapii SSA zalicza się:

##### A. Leczenie objawowe hormonalnie czynnych GEP NET

- SSA są złotym standardem leczenia guzów hormonalnie czynnych; leki te redukują sekrecję hormonów i substancji biologicznie czynnych, kontrolują objawy choroby i znacząco poprawiają jakość życia [1].
- W leczeniu przewlekłym stosuje się oktreotyd LAR (10–30 mg *i.m.* co 4 tygodnie, ale najmniejsza dawka jest rzadko stosowana), lanreotyd Autogel (60–120 mg *s.c.* co 4–6 tygodni, ale najmniejsza dawka jest rzadko stosowana). Skuteczność leczenia monitoruje się głównie na podstawie objawów klinicznych.
- Leczenie długodziałającymi SSA jest leczeniem z wyboru w przypadku objawów: zespołu rakowiaka, *glukagonoma*, *VIPoma* (leczenie objawowe w tych zespołach zostało przedstawione w zaleceniach dotyczących NEN trzustki i jelita cienkiego) [156].
- SSA nie są leczeniem I rzutu w *insulinoma* (w kontrolowaniu hipoglikemii stosuje się początkowo diazoksyd) i *gastrinoma* (w leczeniu choroby wrzodowej stosuje się PPI w dużych dawkach). W przypadku złośliwych postaci *insulinoma* i *gastrinoma* zastosowanie SSA jako leku II rzutu może się okazać skuteczne w łagodzeniu objawów choroby (*patrz s. 154–168, 198–221*) [186].
- Krótkodziałające SSA (okreotyd, roztwór do wstrzykiwań 100 µg/amp.) stosuje się w przypadku konieczności szybkiego opanowania objawów klinicznych GEP NET (m.in. przełomu rakowiaka), w okresie okołoperacyjnym lub w wybranych przypadkach przed rozpoczęciem leczenia długodziałającymi analogami w celu oceny tolerancji leku (*patrz s. 237–249*) [156].

##### B. Stabilizacja choroby nowotworowej u chorych z GEP NEN

- W leczeniu antyproliferacyjnym stosuje się oktreotyd LAR (30 mg *i.m.* co 4 tygodnie), albo lanreotyd Autogel (120 mg *s.c.* co 4 tygodnie) [187].
- Działanie antyproliferacyjne SSA zostało potwierdzone w dwóch badaniach randomizowanych III fazy, kontrolowanych placebo, z podwójnie ślepą próbą — PROMID oraz CLARINET [188, 189].

- W badaniu PROMID uczestniczyło 85 chorych z wysokorozdzielczymi NET typu *midgut*, czynnymi lub nieczynnymi hormonalnie, z przerzutami. Stosowanie oktreotydu LAR 30 mg co 4 tygodnie wydłużyło średni czas do progresji guza, a po 6 miesiącach terapii uzyskiwano stabilizację choroby w około 67% przypadków, niezależnie od czynności hormonalnej NET. Oceniono wskaźnik mediany czasu do progresji (TTP, *time to tumor progression*), który wynosił 14,3 miesiąca w porównaniu z 6 miesiącami w grupie kontrolnej. Najbardziej korzystnym efektem, który uzyskano, była stabilizacja wzrostu guza przekładająca się na przedłużony czas do progresji. Podczas gdy odpowiedź na leczenie u pacjentów z NET funkcjonalnie aktywnymi i nieaktywnymi była podobna, pacjenci, którzy przebyli uprzednio resekcję zmiany pierwotnej, a także ci, u których masa przerzutów w wątrobie stanowiła mniej niż 10%, lepiej odpowiadali na zastosowane leczenie antyproliferacyjne. Na podstawie badania PROMID oktreotyd LAR (30 mg *i.m.* co 4 tygodnie) uzyskał rejestrację do leczenia pacjentów z zaawansowanymi NET wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym [188].
- W badaniu CLARINET uczestniczyło 204 pacjentów z NET G1 i G2 (Ki-67 < 10%) nieczynnymi hormonalnie. NET wywodziły się z trzustki (45%), środkowej (36%) lub tylnej (7%) części prajelita lub ognisko pierwotne było nieznane (13%). Dwuletnie leczenie Lanreotydem Autogel 120 mg co 4 tygodnie wykazało brak progresji choroby lub śmierci u 65% chorych leczonych w porównaniu z 33% chorych, którym podawano placebo. Lanreotyd znamienne statystycznie przedłużył medianę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) versus placebo (mediany PSF nie osiągnięto w grupie leczonej w stosunku do 18 miesięcy w grupie otrzymującej placebo). Wpływ na wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby obserwowano u pacjentów z nieczynnymi hormonalnie NET G1 i G2 (Ki-67 < 10%) wywodzącymi się ze środkowej części prajelita oraz trzustki, bez względu na objętość zajętej wątroby ≤ 25% oraz ponad 25%. Współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) wyniósł 0,47, co oznacza zmniejszenie ryzyka dalszego postępu choroby lub zgonu o 53% u pacjentów leczonych lanreotydem. Na podstawie badania CLARINET Lanreotyd Autogel (120 mg *s.c.* co 4 tygodnie) uzyskał rejestrację w leczeniu hormonalnie nieczynnych guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP NET) G1 i części guzów G2 (indeks Ki-67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita (w tym jelito

\*poziom dowodów według OCEBM [274]

cienkie), trzustki lub nieznanego pochodzenia, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami [189–191].

Opierając się na wynikach tych badań, eksperci ENETS stwierdzili w swoich ostatnich rekomendacjach z 2016 roku, że SSA można stosować w chorobie stabilnej lub progresywnej lub u chorych z NEN o nieustalonym jeszcze przebiegu. Preparaty SSA są zalecane jako terapia pierwszej linii w NET ze środkowej części prajelita i trzustki. Oktreotyd zaleca się do kontroli NET G1 środkowej części prajelita przy małym zajęciu wątroby, a lanreotyd zaleca się w G1 i G2 (Ki-67 maks. do 10%) w kontroli NET środkowej części prajelita i trzustki bez względu na stopień zajęcia wątroby (*\*poziom dowodów 1*) [158].

#### Ogólne uwagi dotyczące leczenia SSA:

- SSA są na ogół dobrze tolerowane, rzadko zdarzają się działania niepożądane związane z ich stosowaniem. Początkowe działania niepożądane, takie jak: dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, wzdęcia czy stolce tłuszczowe, zwykle ustępują w ciągu kilku tygodni samoistnie lub w trakcie leczenia objawowego (np. preparaty enzymów trzustkowych). Inne działania uboczne to upośledzona tolerancja glukozy oraz kamica pęcherzyka żółciowego występująca u 20–50% pacjentów (rzadko objawowa). Jeśli więc bierze się pod uwagę leczenie operacyjne i przewlekłą farmakoterapię długodziałającymi SSA, wówczas należy rozważyć cholecystektomię [1, 12].
- Zaleca się odstawienie SSA przed planowanym badaniem receptorowym SPECT lub PET/CT na 4 tygodnie w przypadku stosowania preparatów długodziałających oraz 24–48 godzin dla krótkodziałających. Należy zakończyć leczenie SSA przed planowanym podaniem PRRT, zaleca się przerwę 5-tygodniową dla form długodziałających oraz 24-godzinną dla krótkodziałających.

#### Minimalny zakres leczenia analogami somatostatyny:

*Leczenie SSA jest leczeniem z wyboru u chorych z GEP NEN czynnymi i nieczynnymi hormonalnie, w okresie stabilizacji albo progresji choroby, najlepiej u chorych z niższym indeksem proliferacyjnym Ki-67 (\*poziom dowodów 1).*

#### 3.3.2. Interferon alfa

Interferon alfa (INF- $\alpha$ ) stosuje się w przypadku podobnych wskazań jak SSA [1]. Ze względu na większą liczbę działań niepożądanych stanowi lek drugiego rzutu w kontroli objawów klinicznych w guzach hormonalnie czynnych. Leczenie antyproliferacyjne INF- $\alpha$  może być zalecane dla GEP NET z indeksem proliferacyjnym

mniejszym niż 2–3% [191]. Dotychczas w Polsce nie ma doświadczeń własnych ze stosowaniem INF- $\alpha$  w GEP NET z uwagi na brak dostępności tego leku.

#### 3.3.3. Chemioterapia

Chemioterapia (CHTH) to jedna z wielu różnych opcji terapeutycznych NEN układu pokarmowego.

U chorych na GEP NEN zależy przede wszystkim od charakterystyki histologicznej nowotworu (stopnia dojrzałości G, Ki-67%) jego pierwotnego umiejscowienia, dynamiki choroby oraz stanu ogólnego chorego i jego obciążeń internistycznych [1]. Chemioterapia ma ograniczone miejsce w wysokozróżnicowanych nowotworach neuroendokrynnych, a jest podstawą terapii raków wykazujących niskie zróżnicowanie i wysoką agresywność.

#### Chemioterapia uzupełniająca

W nowotworach G1 i G2 zlokalizowanych w układzie pokarmowym po radykalnym leczeniu chirurgicznym nie ma wskazań do terapii uzupełniającej. W przypadku NEC G3, biorąc pod uwagę wysoki odsetek nawrotów po radykalnym leczeniu chirurgicznym, należy rozważyć leczenie uzupełniające z użyciem schematów z platyną i etopozydem, a także w niektórych przypadkach w skojarzeniu z radioterapią, choć nie ma jednoznacznych dowodów na korzyść z takiego postępowania [5, 155].

Leczenie skojarzone można rozważać u chorych po radykalnych resekcjach miejscowo zaawansowanych NEC, na przykład przełyku, żołądka czy odbytnicy, jednak decyzja ta musi być wysoce zindywidualizowana [5]. Należy podkreślić, że nie ma jednoznacznych dowodów, pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych, na skuteczność zastosowania terapii uzupełniającej w nowotworach neuroendokrynnych G3, a jedynie przesłanki z danych poszczególnych ośrodków, na których oparta jest opinia ekspertów (*\*poziom dowodów 5*).

#### Chemioterapia paliatywna

U chorych na nowotwory wysoko- i średniozróżnicowane (NET G1 i NET G2) chemioterapia może być rozważana wyłącznie jako postępowanie paliatywne w przypadku pierwotnego uogólnienia choroby nowotworowej (choroba w stadium przerzutowym), braku możliwości przeprowadzenia radykalnego leczenia chirurgicznego (proces miejscowo zaawansowany) lub braku radykalności (po leczeniu cytoredukcyjnym), a także w przypadku nawrotu choroby po przebytym leczeniu radykalnym z masywnym rozsiewem. Najważniejszym kryterium kwalifikacji do chemioterapii paliatywnej jest objawowy charakter choroby i/lub jej dynamika oraz dobry stan ogólny chorego (WHO/ECOG 0–2).

\*poziom dowodów według OCEBM [274]

Paliatywne leczenie systemowe NET G1 i G2 rozważa się w przypadkach:

- średnio zróżnicowanych NEN wykazujący cechy choroby progresywnej, z dużą masą nowotworu zagrażającą wydolności narządowej, o stosunkowo wysokim indeksie proliferacji — Ki-67 ponad 10% (NET G2);
- miejscowo zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki NET G2 z Ki-67 5–20% celem uresekcjonowania zmiany;
- progresujących\*\* wysoko-/średnio zróżnicowanych nowotworów NET G1, NET G2, przed operacją i/lub po niej oraz po niepowodzeniu wcześniej zastosowanych innych metod leczenia (terapii biologicznej/radioizotopowej/lokoregionalnej/terapii celowanej).

W przypadku braku objawów klinicznych choroby czy zagrożenia wydolności narządowej za względne kryterium kwalifikacji można przyjąć potwierdzenie progresji zmian według kryteriów RECIST w ciągu maksymalnie rocznego okresu. Progresji według RECIST w okresie dłuższym niż rok nie traktuje się jako samodzielnego wskazania do chemioterapii [1, 5, 192].

Należy podkreślić, że generalnie chemioterapia jest postępowaniem o średniej skuteczności w NET G1 i NET G2. W każdym przypadku zaawansowanego wysoko-/średnio zróżnicowanego GEP NET przed podjęciem decyzji o zastosowaniu chemioterapii należy rozważyć możliwość wykorzystania paliatywnego leczenia miejscowego zmiany pierwotnej i/lub przerzutów: wycięcie (zmiany pierwotnej i/lub określonych resekcyjnych przerzutów), usunięcie przerzutów (termoablacja, ablacja RF, *radio frequency*, *NanoKnife*) oraz paliatywne techniki lokalne (radioembolizacja i brachyterapia pod kontrolą TK) lub mniej toksycznych metod leczenia systemowego [bioterapia zimnymi analogami somatostatyny, peptydowa terapia radioizotopowa gorącymi analogami somatostatyny (PRRT), leczenie celowane]. Powyższe rozważania oparte są na opiniach ekspertów, światowych wytycznych i zaleceniach dotyczących leczenia GEP NET (\*poziom dowodów 4).

Skuteczność chemioterapii w przypadku wysoko- i średnio zróżnicowanych GEP NET (NET G1 i NET G2) jest znacznie wyższa w odniesieniu do nowotworów wywodzących się z trzustki niż w przypadku innych lokalizacji [193].

Pośrednie porównanie wyników badań klinicznych prowadzonych u chorych na GEP NEN wskazuje na wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi u chorych leczonych z powodu NEN trzustki 43–70% wobec GEP NEN o innej lokalizacji około 5–15% [194, 195]. Interpretację wyników dotychczas przeprowadzonych badań utrudniają zróżnicowanie grup

chorych pod względem czynników rokowniczych oraz zastosowanych kryteriów oceny odpowiedzi [dużą część badań przeprowadzono wśród chorych niestratyfikowanych pod kątem stopnia zróżnicowania nowotworu, zapewne istotna część z nich wykazywała niskie zróżnicowanie guza (G3); dodatkowo w części starszych analiz radiologiczna ocena odpowiedzi na chemioterapię była suboptymalna z dzisiejszego punktu widzenia obiektywnej oceny odpowiedzi na terapię (ORR, *objective response rate*)] [196].

Stosowanie schematów wielolekowych ze streptozocyną (STZ) i 5-fluorouracylem (5-FU) lub dokсорubicyną (DOX) jest bardziej skuteczne w porównaniu z monoterapią, jeżeli uwzględnimy wskaźniki odpowiedzi i przeżycia (ORR 42,7, OS 15–30 miesięcy). Nie zaleca się schematów trójlekowych, szczególnie z udziałem cisplatyny, z uwagi na wysokie ryzyko powikłań [197–199].

Ostateczne potwierdzenie skuteczności leczenia z użyciem streptozocyny uzyskano na podstawie badania III fazy [196] w grupie 69 pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, po zastosowaniu chemioterapii z użyciem schematów STZ + DOX *versus* STZ + 5-FU, uzyskali oni odpowiednio odsetek odpowiedzi (RR) 69% *versus* 45%, średni czas trwania odpowiedzi 18 miesięcy *versus* 14 miesięcy i medianę całkowitego czasu przeżycia (OS) 26 miesięcy *versus* 18 miesięcy [200]. Stosowanie dokсорubicyny jest jednak ograniczone dawką skumulowaną wynoszącą 500 mg/m<sup>2</sup> ze względu na ryzyko kardiotoxyczności [156].

Obecnie w większości zaleceń eksperckich sugeruje się wykorzystanie w terapii NET trzustki G1/G2 streptozocyny jako głównego cytostatyku w schemacie dwulekowym, charakteryzującym się optymalnym stosunkiem skuteczności do toksyczności. Najnowsza retrospektywna analiza grupy niemieckiej, oparta na danych 96 chorych, w tym u 79,2% z nowotworem w stopniu zróżnicowania G2 oraz u 6,3% w stopniu G3, leczonych między 1998 a 2014 rokiem i monitorowanych z wykorzystaniem badania CT/MR, z (re-)oceną według kryteriów RECIST 1.0, wskazuje na wysoką skuteczność skojarzenia streptozocyny z 5-fluorouracylem (STZ 500 mg/m<sup>2</sup> + 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1.–5., co 5–6 tygodni) i akceptowalną tolerancję tego leczenia. Aż u 25% chorych leczenie rozpoczęto bez radiologicznych cech progresji nowotworu (jako nowe rozpoznanie), a u 44% jako leczenie drugiej lub kolejnych linii. W większości jednak przypadków (93,7%) była to chemioterapia paliatywna I rzutu. W całej grupie chorych odsetek odpowiedzi obiektywnych wyniósł 42,7%, stabilizację choroby uzyskano u 40,6% chorych, a czas do progresji oszacowano na 19,4 miesiąca. U 23% cho-

\*poziom dowodów według OCEBM [274]

\*\*proponowanym kryterium jest progresja według oceny RECIST w porównaniu z badaniami sprzed < 12 mies.

rych obserwowano długotrwałą (> 2 lat) stabilizację. Chorzy z Ki-67 poniżej 15% mieli nieznacznie (różnica nieistotna statystycznie) wyższy odsetek odpowiedzi RR około 45%, w małej grupie chorych z Ki-67 między 15–40% odsetek odpowiedzi był niższy (RR 25%). Obserwowano typowe dla tego schematu działania niepożądane — oprócz toksyczności hematologicznej 36% chorych skarżyło się na nudności/wymioty, u 23% obserwowano zespół zmęczenia, u 17% objawy zapalenia błon śluzowych, u 14% biegunki, u 12% parestezje, a 25% chorych wykazywało upośledzenie funkcji nerek, w tym trwale u 4% chorych [197].

W nowotworach NEN trzustki STZ z 5-FU nadal jest uważana za standard leczenia, mimo że brakuje randomizowanych badań porównujących schematy oparte na STZ z innymi terapiami (radioembolizacja, inne schematy chemioterapii, PRRT czy terapie celowane). Ponadto warto wspomnieć, że w Polsce STZ nie jest zarejestrowana i obecnie jest trudno dostępna. Leczenie NEN trzustki nowymi schematami z użyciem kapecytabiny i temozolomidu (schemat CAPTEM) można rozważać według ENETS jako schemat alternatywny zależnie od dostępności STZ/5-FU. Wyniki niewielkich prospektywnych i retrospektywnych badań z wykorzystaniem temozolomidu w skojarzeniu z lekami antyangiogennymi lub kapecytabiną wskazują, że odsetki odpowiedzi (RR) wahają się od 15% do 70% [195, 202, 203]. Wartość temozolomidu podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z kapecytabiną czy lekami antyangiogennymi jest nadal oceniana w prospektywnych badaniach klinicznych. Wydaje się, że wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi po lekach alkilujących, w tym temozolomidzie w NEN trzustki, może korelować ze stanem ekspresji enzymu naprawczego DNA — MGMT (metyltransferaza O6-metylguaniny-DNA), którego niedobory częściej są obserwowane (w ok. 50%) w nowotworach neuroendokrynnych trzustki niż w guzach neuroendokrynnych jelita cienkiego [204–207]. Jednak określanie stanu ekspresji MGMT czy stanu metylacji nie jest obecnie zalecane jako kryterium doboru chemioterapii ze względu na brak standaryzacji metody oznaczania MGMT i brak prospektywnych badań klinicznych w tym zakresie [156].

U chorych na NEN trzustki po niepowodzeniu chemioterapii pierwszej linii istnieją alternatywne opcje leczenia systemowego w przypadku chorych w dobrym stanie ogólnym:

- w przypadku progresji na STZ rozważa się w drugiej linii włączenie temozolomidu +/- kapecytabiny (CAPTEM);
- w przypadku stosowania w pierwszej linii schematu CAPTEM (ze względu na brak dostępności

STZ) — po progresji proponuje się chemioterapię zawierającą oksaliplatinę + 5-FU lub kapecytabinę.

Skuteczność schematu z użyciem oksaliplatiny w dostępnych badaniach wynosiła od 17% do 30%, a stabilizację uzyskano u 50–67% chorych. Badania te zostały przeprowadzone jednak na bardzo małych grupach chorych i wymagają potwierdzenia [208].

Ocena rzeczywistej wartości chemioterapii u chorych na wysoko- i średniozróżnicowane GEP NEN o umiejscowieniu innym niż w trzustce jest jeszcze trudniejsza ze względu na niewielką liczbę badań, których wyniki są sprzeczne. Niewielki odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) powoduje, że część towarzystw naukowych nie wymienia chemioterapii jako opcji terapeutycznej w tym wskazaniu. Chemioterapia układowa nie jest zalecana w przypadku NET pochodzenia pozatrzustkowego, poza przypadkami guzów agresywnych biologicznie po wykorzystaniu innych metod leczenia. Jeśli leczenie to ma być rozważane, stosuje się schematy dwulekowe, analogiczne do stosowanych w nowotworach neuroendokrynnych trzustki. W praktyce klinicznej wybiera się zwykle dwulekowe schematy z użyciem 5-fluorouracylu, doksorubicyny lub streptozocyny czy dakarbazyny (\*poziom dowodów 4) [208, 209] lub w pełni doustny schemat temozolomid i kapecytabinę (CAPTEM) [211]. Nieliczne doniesienia wskazują także na skuteczność skojarzenia oksaliplatiny i pochodnych 5-fluorouracylu [212] czy irinotekanu z 5-fluorouracylem [213].

### **Nowotwory niskozróżnicowane (G3) — raki neuroendokrynnne**

Chemioterapia jest podstawową metodą paliatywnego leczenia zaawansowanych niskozróżnicowanych NEC (G3). Niskozróżnicowane GEP NEC o agresywnym przebiegu, z wysokim indeksem proliferacyjnym, stanowią ponad 10% wszystkich nowotworów neuroendokrynnych. Ich szybki wzrost sprawia, że są bardziej wrażliwe na leczenie cytotoksyczne niż nowotwory wysokozróżnicowane, jednak charakteryzują się dużo gorszym rokowaniem. Postępowaniem z wyboru w przypadku niskozróżnicowanego GEP NEC jest stosowanie CTH na podstawie schematów zawierających cisplatinę i etopozyd, co pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 42–70% chorych (w tym odpowiedzi całkowitych u 20–25% osób), z czasem trwania odpowiedzi rzadko przekraczającym 10 miesięcy i z medianą czasu przeżycia całkowitego wahającą się w granicach 15–19 miesięcy [214, 215]. Zgodnie z wynikami badania NORDIC NEC cisplatinę można zastąpić karboplatiną [216] (\*poziom dowodów 3).

Obecnie zwraca się uwagę na istotną heterogenność raków neuroendokrynnych, z których część pod względem biologicznym bliższa jest drobnokomórkowym

\*poziom dowodów według OCEBM [274]

nowotworom z mutacjami TP53, o wysokiej frakcji proliferacyjnej (Ki-67 80–90%) i dużej chemiowrażliwości, leczonych podobnie jak drobnokomórkowy rak płuca („G3b”), a część wykazuje niższą chemiowrażliwość, mniejszą dynamikę i agresywność, i związana jest z mutacjami DAXX/ATRX („G3a”). Na podstawie retrospektywnej analizy danych w badaniu NORDIC sugeruje się, że te dwie populacje można różnicować na podstawie Ki-67 (kryterium odcięcia 55%), a inne sugestie wskazują na znaczenie utkania (drobno- vs wielkokomórkowy rak). Pewnym rozwiązaniem jest wykorzystanie u chorych na nowotwory G3a mniej agresywnych schematów chemioterapii jak: kapecytabina + temozolomid (CAPTEM), oksaliplatyna + kapecytabina (CapOX/XELOX), jednak jest to wyłącznie spekulacja niepoparta dowodami naukowymi (\*poziom dowodów 5) [216–218].

W badaniu NORDIC pacjenci z wartością Ki-67 powyżej 55% charakteryzowali się wyższym odsetkiem odpowiedzi (ORR odpowiednio 42% i 15%), lecz krótszym przeżyciem (OS odpowiednio 10 miesięcy i 14 miesięcy) niż pacjenci z wartością Ki-67 poniżej 55%. Wyniki analizy 305 chorych z tego badania wykazały, że do negatywnych czynników prognostycznych należały: zły stan sprawności fizycznej (WHO/ECOG > 2), guzy pierwotnie umiejscowione w jelicie grubym i odbytnicy oraz podwyższenie liczby płytek krwi lub stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Wszystkie te czynniki wiązały się ze skróceniem czasu całkowitego przeżycia (OS) [216].

Nie ulega wątpliwości, że w rakach neuroendokrynnych nie jest zasadna eskalacja chemioterapii ponad zastosowanie schematu dwulekowego. Wykorzystanie trzeciego cytostatyku (np. paklitaksel), testowane wyłącznie w bardzo małych seriach, prowadzi do uzyskania lepszej odpowiedzi, ale istotnie potęguje toksyczność [219]. W praktyce klinicznej w I rzucie terapii nie zaleca się stosowania schematów innych niż cisplatyna/karboplatyna + etopozyd (np. cisplatyna i irynotekan lub oksaliplatyna i fluorouracyl), chyba że jest to podyktowane profilem toksyczności w odniesieniu do schorzeń współistniejących u pacjenta.

Dane dotyczące drugiej linii chemioterapii po progresji na leczeniu schematami PE/KE (cisplatyna + etopozyd/karboplatyna + etopozyd) są ograniczone.

Zastosowanie chemioterapii II rzutu może być indywidualnie rozważane wyłącznie u chorych w dobrym stopniu sprawności [155] (\*poziom dowodów 4).

Topotekan okazał się lekiem nieskutecznym w terapii NEC G3 [216]. Zaleca się stosowanie schematów opartych na oksaliplatynie (FOLFOX, XELOX) czy temozolomidzie (CAPTEM) [218] i irinotekanie (FOLFIRI,

IP) [220–223], które pozwalają na uzyskanie 23–40-procentowego odsetka odpowiedzi (\*poziom dowodów 4).

W przypadku dobrej odpowiedzi po chemioterapii I rzutu, utrzymującej się co najmniej 3 miesiące po zakończonym leczeniu i przy braku toksyczności leczenia (np. neurotoksyczności, ototoksyczności, niewydolności nerek) można rozważyć reindukcję z udziałem pochodnych platyny według schematu PE/KE (cisplatyna + etopozyd/karboplatyna + etopozyd).

W przypadku NET G3 trzustki (wysoko- i średnio-zróżnicowane guzy z Ki-67 > 20%, których wyodrębnienie zaproponowano w nowo przygotowywanej klasyfikacji AJCC/UICC z 2017 r.) lub NEC układu pokarmowego z Ki-67 poniżej 55%, preferowaną metodą leczenia jest chemioterapia zawierająca temozolomid i kapecytabinę (CAPTEM). Do innych leków wykorzystywanych w leczeniu NEC należą także taksany [224].

#### **Minimalny zakres leczenia systemowego chemioterapii:**

- U chorych z NET G1 i G2 chemioterapia może być rozważana wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby, a jej miejsce zależy od charakterystyki histologicznej NET (stopnia zróżnicowania nowotworu), jego pierwotnego umiejscowienia, dynamiki (z istotną progresją choroby w okresie ≤ 6–12 miesięcy) oraz stanu ogólnego chorego (WHO/ECOG 0–2) i chorób współistniejących. Głównym kryterium kwalifikacji do chemioterapii jest objawowy charakter choroby lub znaczna dynamika jej progresji, szczególnie w NET G2 lub NEN bez ekspresji SSTR.
- Zaawansowany NET G1/G2 trzustki — leczenie zindywidualizowane, w zależności od frakcji proliferacyjnej i objawów choroby. Chemioterapia nie jest podstawowym leczeniem I rzutu (u chorych z Ki-67 < 10% — do rozważenia przy progresji na leczeniu analogiem somatostatyn) (\*poziom dowodów 2b) lub po niepowodzeniu lekami celowanymi — ewerolimus lub sunitynib (\*poziom dowodów 1b). W razie choroby zagrażającej wydolności narządowej lub silnych trudnych do opanowania objawów zastosowanie schematu dwulekowego, optymalnie opartego na streptozocynie (\*poziom dowodów 2b). Aktualnie lek jest niedostępny w Polsce; można rozważyć stosowanie schematu w oparciu na temozolomidzie i kapecytabinie (CAPTEM).
- W NET jelita cienkiego chemioterapia nie jest zalecana w większości przypadków (\*poziom dowodów 3), w tej sytuacji, a także w nowotworach innych części układu pokarmowego i o nieznanym ognisku pierwotnym, może być rozważana po wyczerpaniu wszystkich innych opcji terapeutycznych i stosowana wyłącznie celem łagodzenia objawów choroby.
- Podstawą leczenia NEC jest chemioterapia oparta na cisplatynie i etopozydzie (\*poziom dowodów 3) jako leczenie I rzutu szczególnie przy wysokim indeksie proli-

\*poziom dowodów według OCEBM [274]

feracji komórkowej Ki-67 >55%. W przypadku NET G3 i NEC (Ki-67 < 55%) – do rozważenia STZ +/- 5-Fu +/- ADM lub alternatywnie kapecytabina i temozolomid (CAPTEM).

### 3.3.4. Leczenie celowane

#### Terapie ukierunkowane molekularnie

U chorych z NET układu pokarmowego leki ukierunkowane molekularnie okazały się efektywną i bezpieczną terapią. Mechanizm działania leków celowanych polega między innymi na blokowaniu czynności wielu receptorów związanych z procesami neoangiogenezy, proliferacji komórek nowotworowych oraz hamowaniu przerzutowania. Skuteczność terapii celowanych po raz pierwszy potwierdzono w NET G1/G2 trzustki (PNET, *pancreatic neuroendocrine tumors*) — w zaawansowanym stadium choroby znalazły zastosowanie dwa leki o właściwościach antyangiogennych: selektywny inhibitor szlaku m-TOR (ang. *mammalian target of rapamycin*) — ewerolimus i inhibitor licznych receptorów kinazy tyrozynowej (RTKs, *receptor tyrosine kinases*) — sunitynib [224–226]. W Polsce i krajach UE oba leki zostały zarejestrowane w leczeniu nieoperacyjnych i/lub z przerzutami wysoko- lub średniozróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [228, 229]. Ich miejsce zostało omówione w części zaleceń dotyczących NEN trzustki (*patrz s. 138–153*).

Ewerolimus, dodatkowo na podstawie wyników badania RADIANT-4, został zarówno w USA, jak i w Europie zarejestrowany w leczeniu zaawansowanych NET G1/G2 (hormonalnie nieczynnych) wywodzących się z innych niż trzustka części układu pokarmowego, a także z płuc. W tym prospektywnym, kontrolowanym *placebo*, randomizowanym badaniu III fazy wzięło udział 302 chorych, wśród których 24% stanowili pacjenci z nowotworami jelita cienkiego, 13% chorzy na NEN odbyticy, a około 30% chorzy na NEN płuc, badano także efekt w grupie chorych o nieznanym ognisku pierwotnym. Obserwowano znaczące wydłużenie czasu do progresji choroby w grupie otrzymującej ewerolimus w porównaniu z *placebo* (11 miesięcy *vs.* 3,9 miesiąca), przy ponad dwukrotnej redukcji ryzyka progresji lub zgonu (HR 0,48; 95% CI 0,35–0,67;  $p < 0,00001$ ). U większości chorych obserwowano stabilizację choroby (81% w grupie leczonych ewerolimusem w porównaniu z 64% w grupie *placebo*), obiektywne odpowiedzi były sporadyczne [231]. Obecnie (grudzień 2016 r.) terapia ewerolimusem w lokalizacjach pozatrzustkowych w Polsce nie jest jeszcze refundowana.

Leki celowane, ewerolimus lub sunitynib, mogą być rozważane jako opcje terapeutyczne I lub II rzutu po chemioterapii bądź po terapii SSA, zrówno „zimnymi”, jak i „gorącymi” — PRRT w miejscowo zaawansowa-

nych nieoperacyjnych lub przerzutowych wysoko-zróżnicowanych (G1 i G2) NET układu pokarmowego. Zgodnie z wypracowanym konsensusem terapie celowane nie powinny być jednak szeroko stosowane w leczeniu I rzutu ze względu na potencjalne ryzyko powikłań i brak rzetelnych wyników badań [158]. Brak jest również dowodów pozwalających ustalić dokładną kolejność stosowania różnych opcji terapeutycznych NEN [231]. W przypadku sekwencyjnego stosowania terapii należy uwzględnić potencjalną toksyczność — na to wskazują obserwacje włoskiego, retrospektywnego wieloośrodkowego badania [232] prowadzonego z udziałem 169 pacjentów, w którym stwierdzono istotny wzrost toksyczności w przypadku stosowania ewerolimusu u pacjentów leczonych wcześniej z zastosowaniem PRRT i/lub chemioterapii. W innym, mniejszym retrospektywnym badaniu holenderskim z udziałem 24 pacjentów uzyskano wynik wskazujący, że wcześniejsze stosowanie PRRT nie wpływa na bezpieczeństwo terapii ewerolimusem [233]. W obecnie toczącym się badaniu prospektywnym (SEQTOR) oceniana jest skuteczność antyproliferacyjnego działania ewerolimusu w porównaniu z kombinacją leków STZ/5-FU w zaawansowanych NEN trzustki w systemie *cross-over* do momentu wystąpienia progresji ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

W wyborze terapii celowanej ewerolimus *versus* sunitynib pomocna jest wiedza na temat efektów ubocznych leczenia oraz profilu chorób współtowarzyszących chorego.

Podstawowymi działaniami niepożądanymi I i II stopnia CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 3.0*) [234] terapii ewerolimusem są: zmiany śluzówkowe (64%), wysypka (49%), biegunka (34%), zespół zmęczenia (31%) i infekcje (23%), a III i IV stopnia: anemia (6%) i hiperglikemia (5%). Natomiast w czasie leczenia sunitynibem powikłania w I i II stopniu CTCAE dotyczyły: biegunek (54%), nudności (45%), osłabienia (34%) i zmęczenia (32%), a poważne powikłania w III i IV stopniu — neutropenii (12%) i nadciśnienia tętniczego (10%) [225, 226].

Oba leki celowane są doustnymi preparatami przyjmowanymi w ciągłej terapii do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (ewerolimus 10 mg/d., sunitynib 37,5 mg/d.). Ograniczeniem dla zastosowania ewerolimusu może być niekontrolowana cukrzyca lub choroby płuc (nieinfekcyjne zapalenie płuc jest efektem klasowym pochodnych rapamycyny, w tym ewerolimusu) [228], a dla sunitynibu: poważne choroby układu sercowo-naczyniowego [229].

Stosowanie terapii celowanych w skojarzeniu z SSA w leczeniu hormonalnie czynnych NET jest praktyką standardową [156]. Ewerolimus wykazał skuteczność w leczeniu hormonalnie czynnych guzów trzustki o ty-

pie *insulinoma* w zakresie kontroli objawów w postaci hipoglikemii [234, 235], jak również w kontroli objawów zespołu rakowiaka (RADIANT-2) [237]. Podobny efekt hipoglikemiczny wykazano w pojedynczych przypadkach NET trzustki z udziałem sunitynibu [238].

Połączenie leków ukierunkowanych molekularnie z SSA (ewerolimus + oktreotyd) w pierwszej linii hormonalnie nieczynnych NET jest uzasadnione tylko w sytuacji obecności ekspresji receptorów somatostatynowych. W dalszym ciągu brak jest wystarczających dowodów na przewagę skojarzenia lek celowany-SSA nad lekiem celowanym w monoterapii (korzyść w zakresie kontroli choroby > 90%, bez wpływu na PFS) [239].

Zastosowanie sunitynibu w połączeniu z lanreotydem lub bez SSA w leczeniu NET wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita (*midgut*) jest obecnie oceniane w prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych (badanie SUNLAND). Wyniki nie są jeszcze dostępne i dlatego stosowanie wymienionych substancji powinno być ograniczone do badań klinicznych. Nie ma aktualnie wystarczających danych przemawiających za stosowaniem innych terapii celowanych, między innymi bewacyzumabu, sorafenibu, pazopanibu lub aksytynibu, w leczeniu NEN układu pokarmowego [240–243].

Zastosowanie leczenia celowanego w rakach NEC w chwili obecnej nie znajduje uzasadnienia w praktyce lekarskiej z uwagi na brak dowodów z kontrolowanych prospektywnych badań klinicznych.

#### **Terapie ukierunkowane molekularnie — leczenie adjuwantowe**

Brak dowodów naukowych uzasadniających zastosowanie terapii celowanych w postępowaniu adjuwantowym (uzupełniającym po doszczętnym zabiegu chirurgicznym) zarówno w NET G1/G2, jak i w NEC i NET G3 układu pokarmowego.

##### **Minimalny zakres leczenia celowanego:**

- Leczenie celowane (ewerolimus lub sunitynib) może być rozważane wyłącznie w postępowaniu paliatywnym w zaawansowanym stadium choroby, w wysoko zróżnicowanych NET G1/G2 trzustki (\*poziom dowodów 1b). Głównym kryterium kwalifikacji do leczenia celowanego jest progresja na SSA lub PRRT lub chemioterapii (umiarkowana lub powolna dynamika progresji). Terapia zarejestrowana i dostępna w Polsce w ramach programu lekowego NFZ.
- Standardowym postępowaniem w hormonalnie czynnych NET jest łączenie leków celowanych z SSA celem uzyskania efektu antyproliferacyjnego oraz w celu poprawy kontroli zespołu zaburzeń hormonalnych, na przykład nawracających hipoglikemii w przebiegu przerzutowego guza o typie *insulinoma* (\*poziom dowodów 3)

- Leczenie celowane ewerolimusem w nieczynnych hormonalnie NEN przewodu pokarmowego o lokalizacji pozatrzustkowej (NEN jelita cienkiego, jelita grubego, przerzuty do wątroby z nieznanego ogniska pierwotnego) — może być rozważane po wyczerpaniu innych opcji terapeutycznych w II i III rzucie (nieskuteczne leczenie SSA lub progresja po terapii PRRT) (\*poziom dowodów 1b).
- W Polsce i UE terapia w tym wskazaniu zarejestrowana, ale w Polsce nierefundowana.
- Leczenie celowane w NET G3 i NEC — obecnie brak dowodów na skuteczność.
- Leczenie celowane o charakterze adjuwantowym (uzupełniającym) w NEN — obecnie brak uzasadnienia.

### **3.4. Leczenie radioizotopowe**

Do leczenia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny (PRRT) kwalifikują się chorzy z zaawansowanymi, nieresekcyjnymi NET w stopniu złośliwości G1 i G2. Brak wskazań do stosowania terapii radioizotopowej jako leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) po radykalnym leczeniu operacyjnym [1]. Rola leczenia radioizotopowego w nowotworach zróżnicowanych o wysokim indeksie mitotycznym nie jest dobrze poznana i wymaga dalszych badań. W terapii radioizotopowej NET wykorzystuje się znakowane radioizotopowo analogi somatostatyny, pochodne metajodobenzylguanidyny (<sup>131</sup>I-MIBG) znakowanego <sup>131</sup>I w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych obecnie stosowane są sporadycznie [1].

#### **3.4.1. Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny**

Dotychczasowe doświadczenia terapii radioizotopowej NET obejmują przede wszystkim zastosowanie DOTA-Tyr3-oktreotydu i DOTA-Tyr3-oktreotate znakowanych radioizotopami <sup>177</sup>Lu, <sup>90</sup>Y lub mieszkanką tych radioizotopów. Dane z nierandomizowanych badań klinicznych wskazują, że odpowiedź na PRRT (całkowite i częściowe remisje) można uzyskać u około 8–46% chorych, a mediana czasu wolnego do wystąpienia progresji (PFS) po zastosowanym leczeniu wynosi 25–36 miesięcy [244–253]. W prospektywnym, randomizowanym badaniu III fazy, w którym oceniano efekt leczenia <sup>177</sup>Lu-DOTATATE + 30 mg Octreotide LAR (chorzy z objawami zespołu rakowiaka) *versus* 60 mg Octreotide LAR w nowotworach wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita, stwierdzono 79-procentową (95%CI: 83–64%) redukcję ryzyka progresji choroby nowotworowej w grupie chorych leczonych PRRT. Odsetek odpowiedzi na leczenie radioizotopowe (całkowite i częściowe remisje) wyniósł 19% (95%CI: 11–26%).

\*poziom dowodów według OCEBM [274]



W badaniu tym po raz pierwszy udowodniono wpływ PRRT na przeżycie całkowite [253].

Kandydatami do leczenia radioizotopowego są chorzy z intensywnym gromadzeniem radioznacznika we wszystkich ogniskach nowotworowych, w przypadku niewielkich zmian o jednorodnym gromadzeniu znacznika. Jeśli nie wszystkie ogniska nowotworowe gromadzą radiopeptyd i/lub stwierdza się duże ogniska martwicy, leczenie ma charakter paliatywny pod postacią wydłużenia czasu do progresji choroby nowotworowej oraz zmniejszenia objawów choroby nowotworowej (w tym objawów zespołu rakowiaka oraz innych objawów związanych z zaawansowanym procesem o typie NET). W indywidualnych przypadkach można również rozważyć zastosowanie terapii radioizotopowej jako leczenia neoadjuwantowego celem regresji masy guza przed planowanym leczeniem operacyjnym [254].

#### **Kwalifikacja do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny**

Do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny kwalifikują się chorzy z dobrze i średniozróżnicowanymi GEP NET, które wykazują wysoką ekspresję receptora dla somatostatyny potwierdzoną w badaniu SRI — gromadzenie powinno być co najmniej porównywalne z gromadzeniem radioznacznika w zdrowej wątrobie lub wyższe, według danych literaturowych najlepsze efekty leczenia uzyskuje się, gdy wychwyty w zmianach przerzutowych jest 2,2 raza większy niż w wątrobie lub w badaniu PET/CT z analogami somatostatyny SUVmax powyżej 16,4 [256].

#### **Kryteria wykluczenia z leczenia PRRT:**

- brak zgody chorego na leczenie,
- ciąża (wymagany jest negatywny test ciążowy),
- laktacja,
- ocena sprawności fizycznej (PS, *performance status*) chorego na podstawie klasyfikacji WHO/ECOG PS status 3 lub 4 lub na podstawie klasyfikacji Karnofskyego (< 60),
- brak wychwyty radioznacznika w badaniu SRI,
- niewydolność szpiku kostnego pod postacią:
  - hemoglobina poniżej 8 g/dl,
  - płytki krwi poniżej  $80 \times 10^3/\mu\text{l}$ ,
  - leukocyty poniżej  $2 \times 10^3/\mu\text{l}$ ,
  - limfocyty poniżej  $0,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ,
  - neutrocyty poniżej  $1 \times 10^3/\mu\text{l}$ ,
- niewydolność nerek (GFR < 30 ml/min), wartość azotu mocznika (BUN, *blood urea nitrogen*) powyżej 45 mg/dl; kreatynina powyżej 150  $\mu\text{mol/l}$ ,
- niewydolność wątroby (3-krotne podwyższenie stężenia bilirubiny).

Chorzy z leukopenią poniżej 3000, neutropenią poniżej 1500, trombocytopenią poniżej 100 000 i klirensem kreatyniny poniżej 60 mg/ml ze względu na

zwiększone ryzyko działań niepożądanych powinni być kwalifikowani do leczenia indywidualnego [248, 256].

Dane na temat skuteczności leczenia u osób poniżej 18. roku życia są nieliczne, dlatego leczenie w tej grupie wiekowej zawsze powinno być rozpatrywane indywidualnie.

#### **Badania kwalifikacyjne przed rozpoczęciem leczenia PRRT:**

- nowotwór neuroendokryny potwierdzony badaniem histopatologicznym;
- dodatni wynik SRI w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem terapii w celu oceny gromadzenia radioizotopu w ogniskach nowotworowych;
- przed pierwszym cyklem PRRT chory powinien mieć wykonane wielofazowe badanie CT lub alternatywnie dynamiczne badanie MRI w celu oceny stopnia rozległości procesu chorobowego i korelacji z badaniem receptorów somatostatynowych;
- ocena wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) (w przypadkach wątpliwych zaleca się ocenę w badaniu scyntygraficznym);
- badania laboratoryjne:
  - morfologia krwi z rozmazem,
  - mocznik i kreatynina, kwas moczowy, z oceną biochemiczną GFR,
  - ALAT, AspAT, AP i bilirubina (fosfataza alkaliczna celem wykluczenia przypadków z ukrytą subkliniczną cholestazą wewnątrz- i zewnątrzwątrobową),
  - CgA,
  - inne badania laboratoryjne w zależności od stanu klinicznego.

Badanie PET/CT z  $^{18}\text{F}$ FDG jest zalecane jako badanie kwalifikujące do PRRT w celu oceny złośliwości biologicznej choroby nowotworowej oraz jako czynnik prognostyczny [257–259].

#### **Schematy leczenia radioizotopowego**

Leczenie przeprowadza się z reguły w 4 cyklach w odstępach co 8–12 tygodni z wykorzystaniem analogów somatostatyny znakowanych  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ , lub  $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ . Obecnie ze względu na mniejszą nefrotoksyczność w większości ośrodków preferowany jest radioizotop  $^{177}\text{Lu}$  lub leczenie tandemowe  $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ . W trakcie leczenia radioizotopowego konieczny jest wlew roztworu aminokwasów celem radioprotekcji nerek [260]. Brak jest jednoznacznych dowodów, że leczenie octreotydem/lanreotydem zmniejsza skuteczność leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny. Leczenie to nie powinno być przerywane, w trakcie leczenia radioizotopowego, należy jednak dążyć, aby odstęp pomiędzy podaniem długodziałającego analogu wynosił minimum 4 tygodnie. W przypadku konieczności kontynuowania leczenia SSA przed podaniem

PRRT zaleca się analogi krótkodziałające [259]. Dane literaturowe dotyczące bioterapii SSA po zakończonym leczeniu radioizotopowym (u chorych bez objawów zespołu rakowiaka) są nieliczne [261, 262] i decyzja o jej podjęciu powinna być indywidualna.

#### **Działania niepożądane PRRT**

Działania niepożądane leczenia dotyczą przede wszystkim układu hematopoetycznego i nerek. Należy każdorazowo monitorować wszelkie ewentualne działania niepożądane, stosując kryteria onkologiczne, optymalnie na podstawie CTC-AE NCI v. 4.03 lub nowszej [264]. Zastosowanie przed leczeniem wlewu dodatnio naładowanych aminokwasów — L-lizyna + arginina — zmniejsza ryzyko popromiennego uszkodzenia nerek. Szczególną uwagę należy zwrócić na chorych z zespołem rakowiaka, u których w trakcie terapii może dojść do przełomu zespołu rakowiaka. U pacjentów tych należy stosować krótkodziałające SSA bezpośrednio przed, w trakcie oraz bezpośrednio po PRRT.

#### **Ponowne leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny**

W przypadku progresji po dobrym efekcie leczenia radioizotopowego i braku innych metod terapeutycznych można rozważać powtórzenie PRRT [264].

#### **3.4.2. Leczenie <sup>131</sup>I-MIBG**

Większość chorych z rozpoznaniem dobrze/średnio-zróżnicowanego NET kwalifikuje się do leczenia z zastosowaniem znakowanych SSA, dlatego leczenie <sup>131</sup>I-MIBG stosowane jest obecnie rzadko. Można je rozważać u chorych z ujemnym badaniem SRI i zachowanym gromadzeniem <sup>131</sup>I-MIBG w guzie pierwotnym i/lub przerzutach. Leczenie to ma przede wszystkim charakter paliatywny i pozwala na złagodzenie objawów klinicznych, w tym zespołu rakowiaka oraz innych klinicznych objawów związanych z zaawansowanym procesem nowotworowym [264, 265]. Przeciwwskazania do leczenia obejmują depresję szpiku kostnego (według kryteriów podanych powyżej). U chorych z czynnym gruczołem tarczowym konieczne jest zablokowanie wychwytu niezwiązanego z nośnikiem MIBG wolnego jodu 131 (zastosowanie znajduje płyn Lugola lub nadchloran sodu) [1].

#### **Kwalifikacja do leczenia radioizotopowego <sup>131</sup>I-MIBG**

Podstawowe badania wykonywane w celu kwalifikacji do leczenia radioizotopowego obejmują wykonanie scyntygrafii diagnostycznej <sup>131</sup>I-MIBG lub <sup>123</sup>I-MIBG. Preferowany jest izotop jodu 123 (lecz jego dostępność w Polsce jest ograniczona ze względu na koszty) z uwagi na możliwość wykonania badania SPECT/CT całego ciała z dokładną analizą lokalizacji gromadzenia radioznacznika z porównaniem z widocznymi ogniskami NET w badaniu CT lub MRI. Konieczne jest

również wykonanie badania morfologii krwi z rozmazem, prób wątrobowych i nerkowych wraz z klirensiem kreatyniny, które uzupełniają przygotowanie do terapii [1, 155, 267].

#### **3.4.3. Ocena efektów leczenia radioizotopowego**

Ocena efektów leczenia powinna obejmować badania strukturalne (np. CT, MRI) [268] oraz badanie receptorów somatostatynowych SRI (**uwaga:** w celu oceny skuteczności leczenia SRI musi być wykonane taką samą techniką jak badanie kwalifikujące do leczenia) około 3 miesiące po zakończeniu leczenia, następnie co 6 miesięcy przez 2 lata. Dalsza kontrola — w zależności od przebiegu klinicznego choroby. W ocenie ORR stosowana jest klasyfikacja RECIST, w zależności od przyjętego wzorca w użyciu nadal pozostaje klasyfikacja RECIST v. 1.0 w przypadku NEN. Obecnie obowiązującą klasyfikacją jest RECIST 1.1. W przypadku oceny odpowiedzi na PRRT wciąż poszukiwana jest optymalna metoda/metody. Nadal dyskutowane są optymalne kryteria oceny efektów leczenia [269, 270].

#### **3.4.4. Miejsce PRRT w terapii zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych**

W piśmiennictwie brak jest jednoznacznych danych, na którym etapie leczenia GEP NEN należy rozważać PRRT. Progresja choroby nowotworowej stanowi wskazanie do wdrożenia cytotoksycznej terapii (chemioterapii/radioterapii/terapii celowanej), brak jest jednak badań oceniających, która z nich jest najbardziej skuteczna jako leczenie I rzutu. Wydaje się, że obecnie pod uwagę należy brać lokalizację ogniska pierwotnego, dynamikę procesu nowotworowego i wysoką ekspresję receptorów somatostatynowych.

Głównym wskazaniem do PRRT jest progresja choroby po bioterapii SSA (*\*poziom dowodów 1* w NET jelita cienkiego), jednak w przypadku zaawansowanej choroby grożącej niewydolnością narządową można rozważyć leczenie radioizotopowe w pierwszej linii (*\*poziom dowodów 3*). W pozostałych lokalizacjach GEP NEN leczenie radioizotopowe można rozważać w przypadku zaawansowanej choroby, zwłaszcza po udowodnieniu progresji w badaniach obrazowych i wysokiej ekspresji receptorów dla somatostatyny w badaniu SRI (*\*poziom dowodów 4*) [1, 250].

#### **Minimalny zakres stosowania terapii znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny:**

— PRRT można rozważyć jako leczenie I rzutu u pacjentów z rozsiałym lub nieoperacyjnym NET, w szczególności wywodzącymi się ze środkowego odcinka prajelity z wysoką ekspresją receptorów somatostatynowych w badaniu SRI, w zależności od stopnia zaawansowania choroby.

\*poziom dowodów według OCEBM [274]

— W wyselekcjonowanych przypadkach leczenie chorych z nieresekcyjnymi GEP NEN może być prowadzone z zastosowaniem  $^{131}\text{I}$ -MIBG po uprzednim potwierdzeniu gromadzenia znakowanego radioizotopowo analogu amin biogennych w badaniu diagnostycznym (\*poziom dowodów 3).

### 3.5. Radioterapia w nowotworach neuroendokrynych

Dość powszechne przekonanie o niskiej radiowrażliwości nowotworów neuroendokrynych nie znajduje potwierdzenia w opublikowanych badaniach. Badania retrospektywne wskazują na potencjalną korzyść z zastosowania teleradioterapii jako leczenia paliatywnego lub uzupełniającego po zabiegu chirurgicznym. W ostatnim dziesięcioleciu mamy możliwość zastosowania radioterapii stereotaktycznej pozaczaszkowej (SABR, *stereotactic ablative body radiotherapy* lub SBRT, *stereotactic body radiotherapy*), która umożliwi podanie z wysoką precyzją dużych ablacyjnych dawek promieniowania. Terapia SABR zapewnia uzyskanie 70–100-procentowej kontroli miejscowej porównywalnej z resekcją chirurgiczną lub innymi metodami ablacji. Znajduje również zastosowanie w nieresekcyjnych guzach przewodu pokarmowego (np. trzustki lub wątroby).

Wskazania do radioterapii są indywidualne i w przypadku dolegliwości dotyczą zmian przerzutowych (przerzuty do kości, przerzuty do mózgu). Radioterapię można rozważyć jako alternatywę leczenia chirurgicznego w nieoperacyjnych guzach przewodu pokarmowego (trzustka, wątroba, żołądek). Radioterapia uzupełniająca może być indywidualnie rozważana po resekcjach R1 w przypadku guzów przewodu pokarmowego. Wyniki niewielkich retrospektywnych badań wskazują na poprawę kontroli miejscowej po uzupełniającej RT u chorych operowanych radykalnie z powodu NEN trzustki z cechą R1.

Odrębnym zagadnieniem jest zastosowanie radioterapii w radykalnym leczeniu skojarzonym raków neuroendokrynych przewodu pokarmowego (odbytnicy, kanału odbytu, żołądka, przełyku, trzustki). W tych wskazaniach brak konsensusu odnośnie do ewentualnego standardu postępowania. Nie wiadomo (brak badań), czy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi raków neuroendokrynych (głównie leczenie chirurgiczne z uzupełniającą chemioterapią), czy też zastosować standardy po-

stępowania dla gruczolakoraka lub raka płaskonabłonkowego (radioterapia lub chemioradioterapia przedoperacyjna lub pooperacyjna lub chemioradioterapia zamiast operacji). Wydaje się, że przebieg kliniczny raków neuroendokrynych jest z jednej strony zdeterminowany przez biologię wynikającą z typu histopatologicznego (raki drobnokomórkowe cechują się wybitną zdolnością do przerzutowania), ale z drugiej również poprzez narządowe uwarunkowania anatomiczne (splyw chłonny i wysokie ryzyko wznowy miejscowej), dlatego każdorazowo decyzja o leczeniu skojarzonym z udziałem radioterapii lub chemioradioterapii powinna być podejmowana w wielodyscyplinarnym zespole doświadczonych specjalistów [271–273].

#### *Minimalny zakres stosowania radioterapii*

*Do indywidualnego rozważenia zastosowanie radioterapii jako leczenia paliatywnego lub uzupełniającego [teleradioterapia, w tym radioterapia stereotaktyczna pozaczaszkowa (SABR, stereotactic ablative body radiotherapy lub SBRT, stereotactic body radiotherapy)]:*

- w przypadku zmian przerzutowych do kości i do mózgu;
- jako alternatywa leczenia chirurgicznego w nieoperacyjnych guzach przewodu pokarmowego (trzustka, wątroba, żołądek);
- jako radioterapia uzupełniająca po resekcjach R1 w przypadku guzów przewodu pokarmowego.

## 4. Monitorowanie leczenia

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

Zaleca się monitorowanie przebiegu choroby za pomocą badań obrazowych, takich jak: CT, MRI, USG i badań endoskopowych, oraz oznaczanie markerów biochemicznych (CgA) co 6–12 miesięcy w NET G1–G2. Radioizotopowe obrazowanie receptorów somatostatynowych SRI powinno się wykonywać 4–6 miesięcy po leczeniu chirurgicznym i powtarzać w NET wykazujących ekspresję receptorów somatostatynowych co 6–12 miesięcy.

Wskazania do SRI w dalszym monitorowaniu zależą od zaawansowania klinicznego i lokalizacji guza i omówiono je w części szczegółowej.

U chorych z NEC badania obrazowe powinny się wykonywać co 3–6 miesięcy w zależności od przebiegu choroby.

\*poziom dowodów według OCEBM [274]