



Nowotwory neuroendokrynne żołądka i dwunastnicy z uwzględnieniem gastrinoma (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Lipiński M., Rydzewska G., Foltyn W. i wsp. Gastroduodenal neuroendocrine neoplasms including gastrinoma — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol* 2017; 68 (2): 138–153.

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronach 151–153

Michał Lipiński^{1*}, Grażyna Rydzewska^{1*}, Wanda Foltyn², Elżbieta Andrysiak-Mamos^{3}, Agata Baldys-Waligórska^{4**}, Tomasz Bednarczuk^{5**}, Jolanta Blicharz-Dorniak^{6**}, Marek Bolanowski^{7**}, Agnieszka Boratyn-Nowicka^{8**}, Małgorzata Borowska^{6**}, Andrzej Cichocki^{9**}, Jarosław B. Ćwikła^{10**}, Massimo Falconi^{11*}, Daria Handkiewicz-Junak^{12**}, Alicja Hubalewska-Dydejczyk^{4**}, Barbara Jarząb^{12**}, Roman Junik^{13**}, Dariusz Kajdaniuk^{14**}, Grzegorz Kamiński^{15**}, Agnieszka Kolasińska-Ćwikła^{16**}, Aldona Kowalska^{17**}, Robert Król^{18**}, Leszek Królicki^{19**}, Jolanta Kunikowska^{19**}, Katarzyna Kuśnierz^{20**}, Paweł Lampe^{20**}, Dariusz Lange^{21**}, Anna Lewczuk-Mysłicka^{22**}, Andrzej Lewiński^{23**}, Magdalena Londzin-Olesik^{6**}, Bogdan Marek^{14**}, Anna Nasierowska-Guttmejer^{24**}, Ewa Nowakowska-Duńska^{25**}, Joanna Pilch-Kowalczyk^{26**}, Karolina Poczka^{6**}, Violetta Rosiek^{2**}, Marek Ruchała^{27**}, Lucyna Siemińska^{14**}, Anna Sowa-Staszczak^{4**}, Teresa Starzyńska^{28**}, Katarzyna Steinhof-Radwańska^{26**}, Janusz Strzelczyk^{2**}, Krzysztof Sworczak^{22**}, Anelli Syrenicz^{3**}, Andrzej Szawłowski^{29**}, Marek Szczepkowski^{30**}, Ewa Wachuła^{8**}, Wojciech Zajęcki^{6**}, Anna Zemczak^{6**}, Wojciech Zgliczyński^{31**}, Beata Kos-Kudła^{2**}**

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

²Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

³Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

⁴Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

⁵Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁶Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁷Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wrocław

⁸Katedra Onkologii i Radioterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁹Oddział Chirurgii Kliniki Onkologicznej, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

¹⁰Katedra Radiologii, Wydział Nauk Medycznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn

¹¹Pancreas Translational & Clinical Research Center, Università Vita e Salute, Milano (Italy)

¹²Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

¹³Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

¹⁴Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

¹⁵Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

¹⁶Oddział Chemioterapii Kliniki Onkologicznej, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Warszawa

¹⁷Klinika Endokrynologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

¹⁸Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

¹⁹Zakład Medycyny Nuklearnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²⁰Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

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

²²Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

²³Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

*autorzy z równym wkładem

**pozostali autorzy zaleceń umieszczeni w kolejności alfabetycznej

***senior autor



dr n. med. Michał Lipiński, Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, Polska, e-mail: michal7lipinski@yahoo.com

²⁴Zakład Patologii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce²⁵Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice²⁶Zakład Medycyny Nuklearnej i Diagnostyki Obrazowej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice²⁷Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań²⁸Katedra i Klinika Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin²⁹Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie³⁰Klinika Chirurgii Kolorektalnej, Ogólnej i Onkologicznej, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa³¹Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Streszczenie

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

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

1. Epidemiologia i patogenezą

1.1. Nowotwory neuroendokryne żołądka

Nowotwory neuroendokryne (NEN, *neuroendocrine neoplasms*) stanowią około 1% wszystkich nowotworów żołądka [1]. Lokalizacja żołądkowa (g-NEN, *gastric neuroendocrine neoplasms*) dotyczy 5,6–8,7% NEN układu pokarmowego. Jednakże udział g-NEN w całkowitym odsetku NEN okazuje się zmienny w zależności od miejsca przeprowadzenia badania. Ostatnio opublikowane dane pochodzące z Argentyny wskazują, że g-NEN obejmują 6,9% wszystkich NEN układu pokarmowego [2], natomiast w badaniu austriackim odsetek ten wynosił 5,6 [1]. Odsetek g-NEN w stosunku do wszystkich NEN różni się znacznie pomiędzy poszczególnymi doniesieniami. W badaniu austriackim wynosił on aż 23%, w kanadyjskim 5%, w tajwańskim 7,4%, natomiast według danych programu SEER stanowił 6% [3, 4]. Różnice te wskazują na potrzebę przeprowadzenia wielośrodkowych, prospektywnych badań z długoterminową analizą w celu lepszego opisanie epidemiologii tych nowotworów w Europie. Częstość występowania oceniana jest na 1–2 przypadki na 1 000 000 osób/rok (1,2/1 000 000 mężczyzn, 1,8/1 000 000 kobiet). W latach 1981–2000 zanotowano 8–9-krotne zwiększenie rozpoznawania g-NEN w wyniku systematycznego rozszerzania się wskazań do wykonania badań endoskopowych [5, 6].

W żołądku występują trzy typy kliniczno-patogenetyczne g-NEN różniące się obrazem klinicznym i histopatologicznym oraz postępowaniem diagnostycznym i terapeutycznym (tab. I).

Tabela I. Typy nowotworów neuroendokrynych żołądka [6, 36, 37]

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

Patogeneza

Typ 1 i typ 2 guzów rozwija się z komórek enterochromatofinopodobnych (ECL, *enterochromaffin-like* — *ECLomas*) błony śluzowej żołądka w odpowiedzi na przewlekłe, nadmierne wydzielanie gastryny. Hipergastrynemia wtórna — spowodowana achlorhydrią w przebiegu

zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka (CAG, *chronic atrophic gastritis*) jest odpowiedzialna za rozwój g-NEN typu 1. Pierwotna hipergastrynemia — w zespole Zollingera-Ellisona (ZES, *Zollinger-Ellison syndrome*), sporadycznym bądź skojarzonym z zespołem mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (MEN-1, *multiple endocrine neoplasia 1*) odpowiada za typ 2 g-NEN. Gastryna i jej pochodne stymulują proliferację, migrację i różnicowanie komórek ECL, co w konsekwencji prowadzi do ich hiperplazji i dysplazji. Hipergastrynemia, bez współdziałania czynnika/czynników transformujących, nie powoduje rozwoju g-NEN [5]. Czynnikiem transformującym u chorych z MEN-1 może być defekt meniny. W piśmiennictwie wymieniane są także: białko hamujące apoptozę BCL2, białko p53, czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*), transformujący czynnik wzrostu α (TGF- α , *transforming growth factor α*), nieprawidłowe działanie białka Regla (hamującego rozrost komórek ECL) [7].

Typ 1

Nowotwory neuroendokrynne żołądka typu 1 (70–80% g-NEN) występują u chorych z zanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka. Stwierdza się je u mniej niż 1% chorych, częściej u kobiet, najczęściej między 5. a 7. dekadą życia. Należy się spodziewać, że zwiększenie dostępności badań endoskopowych spowoduje w przyszłości obniżenie wieku pacjentów, u których rozpoznano g-NET typu 1 [8, 9]. Rzadko jawne klinicznie, rozpoznawane są podczas diagnostyki endoskopowej objawów dyspeptycznych lub niedokrwistości, częściej makrocytarnej niż z niedoboru żelaza [10]. Najczęściej są to zmiany małe (< 1–2 cm), w 65% mnogie, w 78% o charakterze polipowatym [6]. W 70–85% należą do NET G1 według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2017 roku [10, 11]. Rzadko mają charakter inwazyjny. Przerzuty występują w 2–5% przypadków, a zdolność do dawania przerzutów rośnie wraz z wielkością guza [6]. Prawie zawsze są guzami wolno rosnącymi z dobrym rokowaniem — nie opisano śmiertelności pomimo zaawansowania choroby (do 100% pacjentów z 10-letnim przeżyciem). Są nieczynne hormonalnie: mniej niż 1% chorych z g-NET typu 1 prezentuje objawy atypowego zespołu rakowiaka. Stężenie gastryny w surowicy jest istotnie zwiększone, przy jednocześnie zwiększonym pH soku żołądkowego.

Typ 2

To najrzadsza (5–6%) postać g-NET. Występuje wyłącznie w przebiegu *gastrinoma*: u 23–29% chorych z ZES/MEN-1 i u 1–3% przypadków postaci sporadycznej [5, 9, 12]. Klinicznie obecny jest zespół Zollingera-Ellisona. Nowotwory są zwykle małe (< 1–2 cm) i często

mnogie, o charakterze polipowatym. Zlokalizowane są zwykle w dnie i trzonie żołądka, tylko sporadycznie we wpuszcisku. Zaliczane są do wysokozróżnicowanych NET (G1/G2 według WHO z 2017 r.), z dobrym rokowaniem pomimo obecności przerzutów nawet u 30% pacjentów w momencie ustalenia rozpoznania [12]. Śmiertelność związana z chorobą jest mniejsza niż 10% [6]. Stężenie gastryny w surowicy jest oczywiście istotnie zwiększone przy jednocześnie bardzo niskim pH soku żołądkowego.

Typ 3

Ten typ to 14–25% przypadków g-NEN. Częściej rozpoznawany jest u mężczyzn po 50. roku życia. Nie zidentyfikowano czynników predysponujących. Guzy są pojedyncze, zwykle duże (> 2 cm średnicy), polipowate, z owrzodzeniami na powierzchni, zlokalizowane w dnie i trzonie żołądka. Są to zwykle guzy G3 i zaliczane są do raków neuroendokrynnych (g-NEC według WHO z 2017 r.). W 50–100% dają przerzuty do węzłów chłonnych i wątroby. Zgony z powodu g-NEC występują u 25–30% chorych, w zależności od stopnia zróżnicowania raka i obecności przerzutów [6]. Stężenia gastryny w surowicy krwi oraz pH soku żołądkowego są prawidłowe.

W niedawno opublikowanych pracach wskazano, że na podstawie stopnia zróżnicowania morfologicznego i wartości Ki-67 powstaje podział na grupy prognostyczne wewnątrz grupy nowotworów G3. Tworzy się zatem podział na dobrze zróżnicowane NET G3 i nisko zróżnicowane NEC G3 [1, 2, 4, 11]. Podział według indeksu proliferacyjnego (Ki-67 > 55%) ma konsekwencje klinicznie w zakresie odpowiedzi na chemioterapię (ChTx, *chemotherapy*) i rokowanie: NEC o wartości Ki-67 ponad 55% wykazywały lepszą odpowiedź na ChTx na bazie związków platyny, a mimo to odznaczały się niższą o 4 miesiące medianą czasu przeżycia niż NET G3 w niższym zakresie wartości indeksu proliferacyjnego (20–55%) [13].

Opisano dobrze zróżnicowane g-NET o różnych stopniach złośliwości (G1–G3) niezwiązane z przewlekłym zanikowym zapaleniem żołądka. Opisano również nowotwory żołądka o charakterze mieszanym — endokrynno-egzokrynny (MiNEN, *mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms*) [11]. Do tej pory w literaturze stwierdzono 68 takich przypadków, lecz brak jest dostępnych danych na temat przeżywalności [6].

1.2. Nowotwory neuroendokrynne dwunastnicy

Według statystyk amerykańskich stanowią 2–3% wszystkich guzów układu pokarmowego [2, 5, 14]. W 50–70% należą do wysokozróżnicowanych NET G1 (według WHO z 2017 r.). Wyróżnia się 5 typów guzów neuroendokrynnych dwunastnicy (d-NEN, *duodenal NEN*) [14]:

1) *gastrinoma* (27–58%), 2) nowotwory nieczynne hormonalnie, ale z dodatnim badaniem immunohistochemicznym na obecność serotoniny i kalcytoniny, 3) produkujące somatostatynę (SST, *somatostatin*) (23–75%), 4) niskozróżnicowane raki dwunastnicy oraz 5) nowotwory typu przyzwojaka gangliocytowego (rzadko występujące). Niektórzy wyłączają z tej grupy guzy zlokalizowane w brodawce Vatera i jej okolicy (ok. 20% NEN), które przebiegiem klinicznym bardziej przypominają nowotwory trzustki i często współistnieją z chorobą Recklinghausena (neurofibromatozą typu 1, NF-1) [14].

Część autorów zalicza guzy neuroendokrynne brodawki Vatera do nowotworów neuroendokrynnych dróg żółciowych (oprócz nowotworów neuroendokrynnych pęcherzyka żółciowego i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych) i stanowią one około 60% tych guzów. Nowotwory neuroendokrynne brodawki Vatera w 50–70% należą do wysokozróżnicowanych NEN (G1 i G2), w przeciwieństwie do nowotworów neuroendokrynnych pęcherzyka żółciowego, które w 90–100% należą do raków neuroendokrynnych — G3 [15, 16].

U mniej niż 10% pacjentów z NF-1 rozwija się NEN, który niemal zawsze jest guzem typu *somatostatinoma* dwunastnicy, najczęściej przebiegającym bez objawów klinicznych. W ostatnim czasie rzeczywiste istnienie odrębnego zespołu klinicznego *somatostatinoma* jest kwestionowane, ponieważ żaden z opisanych przez Garbrechta i wsp. 46 chorych z histopatologicznie rozpoznany guzem typu *somatostatinoma* nie prezentował pełnych objawów proponowanych dla tego zespołu [17].

Ponad 90% d-NEN zlokalizowanych jest w opuszcze (58%) i części zstępującej (33%) dwunastnicy. d-NEN są zazwyczaj małe (> 75% jest < 2 cm średnicy), ograniczone do błony śluzowej i podśluzowej, jednak w momencie rozpoznania w 40–60% przypadków obecne są przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych. Przerzuty do wątroby występują u mniej niż 10% chorych. Mnogie d-NEN sugerują MEN-1 [12].

2. Charakterystyka kliniczna

2.1. Nowotwory neuroendokrynne żołądka

Typ1 g-NEN nie ma charakterystycznego obrazu klinicznego. Zazwyczaj rozpoznawany jest podczas gastroskopii wykonywanej z powodu objawów dyspeptycznych. Choroba przebiega najczęściej łagodnie i po leczeniu endoskopowym lub chirurgicznym wymaga jedynie okresowej kontroli endoskopowej. Cechą charakterystyczną jest jej nawrotowość — średni czas do nawrotu wynosi 24 miesiące [10].

W typie 2 g-NEN dominują objawy ZES (opisane przy *gastrinoma*). Konieczne jest wykonanie badań opisanych w „Zaleceniach ogólnych dotyczących postę-

powania w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)” (*patrz s. 111–137*).

Raki g-NEC objawiają się klinicznie bólami brzucha, niedokrwistością i utratą masy ciała. Charakteryzują się złośliwym przebiegiem i najczęściej są już rozsiane w momencie rozpoznania [7].

Nowotwory neuroendokrynne żołądka bardzo rzadko (< 1%) są przyczyną atypowego zespołu rakowiaka (współistnienie przerzutów do wątroby). Napadowe zaczerwienienie twarzy trwa zwykle dłużej, łączy się ze łzawieniem, często ze spadkiem ciśnienia tętniczego. W odróżnieniu od typowego zespołu rakowiaka nadmiar histaminy może powodować przerost skóry twarzy („twarz lwia”) i jej zasinienie. Zdarza się także uszkodzenie wsierdza [18].

2.2. Nowotwory neuroendokrynne dwunastnicy

2.2.1. *Gastrinoma*

Gastrinoma są nowotworami neuroendokrynnymi zlokalizowanymi w dwunastnicy (70%), trzustce (25%), rzadko w innych lokalizacjach (5%: żołądek, wątroba, jajnik, płuca), wydzielającymi gastrynę i powodującymi zespół kliniczny ZES. Hipergastrynemia powoduje hipersekcję kwasu żołądkowego i w rezultacie chorobę wrzodową oraz chorobę refluksową o ciężkim przebiegu [19, 20].

Gastrinoma są nowotworami wysokozróżnicowanymi (NET G1/G2). Guzy te mają charakter złośliwy w 60–90% przypadków.

W ostatnim czasie zwrócono uwagę, że 81% pacjentów z ZES spowodowanym guzem dwunastnicy (czyli 60–95% wszystkich chorych z ZES) ma w wywiadzie długotrwałe nadużywanie alkoholu (> 50 g/24 h). Może być to zatem istotny czynnik ryzyka ZES [21].

Na uwagę zasługują, zależne od lokalizacji i współistnienia MEN-1, cechy *gastrinoma* [12, 20, 22, 23].

Gastrinoma dwunastnicy:

- 60–80% przypadków postaci sporadycznej zlokalizowanych jest w dwunastnicy,
- 90–100% ZES/MEN-1 jest zlokalizowanych w dwunastnicy,
- są małe (77% < 1 cm), mogą być mnogie,
- wykazują inwazyjność miejscową,
- najczęściej zlokalizowane są w opuszcze i części zstępującej dwunastnicy,
- dają przerzuty do najbliższych węzłów chłonnych, możliwe jest też wystąpienie ogniska pierwotnego w węzle chłonnym okołotrzustkowym [24],
- przerzuty do wątroby występują rzadko (5–10%).
- *Gastrinoma* trzustki:
 - są duże (średnio 3,8 cm, 6% < 1 cm),
 - mogą się lokalizować w każdej części trzustki,
 - częste są przerzuty do wątroby (25–35%).
- *Gastrinoma* w przebiegu MEN-1/ZES:

- u 20–30% pacjentów z ZES rozpoznaje się MEN-1,
- MEN-1/ZES w 70–100% ma lokalizację dwunastniczą, prawie zawsze guzy są mnogie,
- 15% ma agresywny przebieg kliniczny,
- średni wiek w momencie rozpoznania: 32–35 lat (dla postaci sporadycznej: 48–55 lat),
- u 45% chorych objawy ZES wyprzedzają o kilka lat hiperkalcemię objawową,
- 25% chorych z MEN-1/ZES ma ujemny wywiad rodzinny w kierunku MEN-1.

W sporadycznym ZES guzy gastrynowe mogą okazjonalnie występować w wątrobie (< 1%) oraz wątrobie/drogach żółciowych [20, 25–27], co niedawno wykazano także dla pacjentów z MEN-1/ZES [28].

Zespół Zollingera-Ellisona należy podejrzewać u chorych z chorobą wrzodową [20]:

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

Najczęstszymi objawami są: uporczywy ból brzucha (u 79–100%), nudności (u 38%), wymioty (u 24%), biegunka (u 30–75%) ustępująca po zastosowaniu inhibitorów pompy protonowej (PPI, *protein pump inhibitors*) — co jest bardzo charakterystyczną cechą — utrata masy ciała (u 12%), krwawienia z przewodu pokarmowego. Objawy kliniczne nie różnią się pomiędzy trzustkową i dwunastniczą lokalizacją *gastrinoma* [20].

Infekcja *H. pylori* jest obecna rzadziej u pacjentów z ZES (u 24–48%) w porównaniu z przypadkami choroby wrzodowej, których powodem nie jest nadmierne wydzielanie gastryny (u 90%). Z tego powodu ujemne badanie w kierunku *H. pylori* u chorych z nawracającą chorobą wrzodową, którzy nie przyjmują NLPZ czy kwasu acetylosalicylowego, powinno budzić podejrzenie *gastrinoma* [29].

Przebieg kliniczny jest agresywny u około 25% chorych ze sporadyczną i u 15% chorych z ZES/MEN-1 postacią *gastrinoma*. Złymi prognostycznie czynnikami są [30]:

- nieadekwatna kontrola hipersekcji kwasów żołądkowych,
- przerzuty do wątroby,
- płeć żeńska,
- sporadyczna postać,
- krótki przebieg od początkowych objawów do rozpoznania,

- wysokie stężenie gastryny na czczo (FSG, *fasting serum gastrin*),
- duży (1–3 cm) guz pierwotny,
- lokalizacja guza pierwotnego w trzustce,
- zespół ektopowego wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotrophin hormone*), w przebiegu *gastrinoma*,
- przerzuty do kości,
- cechy histologiczne: angioinwazja, naciekanie perineum.

2.2.2. Inne nowotwory neuroendokrynne dwunastnicy

Objawy kliniczne nieczynnych hormonalnie d-NEN to: ból w jamie brzusznej (u 9–64% chorych), krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (u 11–28%), żółtaczka (u 7–32%), niedokrwistość (u 11–28%), wymioty (u 4–8%) i zwężenie dwunastnicy (u 1%). Żółtaczka, poszerzenie dróg żółciowych, wymioty i biegunka często towarzyszą NEN zlokalizowanym w okolicy brodawki Vatera [30]. Nowotwory neuroendokrynne dwunastnicy bardzo rzadko są przyczyną zespołu raka wiaka. Prawie zawsze jest to zespół atypowy (opisany wcześniej przy rakowiakach żołądka) [19].

Nowotwory neuroendokrynne dwunastnicy ektopowo wydzielające hormony

W piśmiennictwie można znaleźć opisy dotyczące przypadków d-NEN przebiegających z zespołem Cushinga (5–15% pacjentów), z akromegalią (ektopowe wydzielanie hormonu uwalniającego hormon wzrostu (GHRH, *growth hormone releasing hormone*), objawami insulinoma, glukagonoma i czerwienicy prawdziwej [31].

2.2.3. Nieczynne hormonalnie nowotwory neuroendokrynne dwunastnicy

Nie powodują hormonalnie zależnych objawów klinicznych, jednak badaniem immunohistochemicznym stwierdza się w guzie obecność gastryny, serotoniny, kalcytoniny i somatostatyny. Nowotwory te stanowią 70–98% guzów dwunastnicy. Zaliczają się do nich przyzwójaki gangliocytozowe, które lokalizują się najczęściej w okolicy okołoopuszkowej. Są to zwykle naciekające warstwę mięśniową duże guzy, ich przebieg jest łagodny [32].

3. Diagnostyka

3.1. Diagnostyka biochemiczna

3.1.1. Nowotwory neuroendokrynne żołądka

Diagnostyka biochemiczna w g-NET typu 1 obejmuje oznaczenie stężenia następujących parametrów:

- chromogranina A (CgA, *chromogranin A*) w surowicy [33] (*poziom dowodów 5),

*poziom dowodów według OCEMB [87]

- gastryna na czczo [18] (*poziom dowodów 5),
- kwas 5-hydroksyindoloocetowy (5-HIAA, 5-hydroksyindoloacetic acid) w dobowej zbiorce moczu (*poziom dowodów 5),
- serotonina w surowicy; oznaczenie należy wykonywać wyłącznie u pacjentów z atypowym (rzadko typowym) zespołem rakowiaka (*poziom dowodów 5),
- stężenie witaminy B12 u chorych z hipergastriemią (*poziom dowodów 3).

Pomocne w rozpoznaniu może być oznaczenie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej beta (beta-hCG, human chorionic gonadotropin) (obecność w ziarnistościach komórek guza, możliwość wydzielania ektopowego) [33].

W diagnostyce biochemicznej w NET typu 2, aby potwierdzić rozpoznanie ZES, należy:

- oznaczyć stężenie gastryny w surowicy na czczo (*poziom dowodów 3),
- ocenić stężenie gastryny w surowicy po stymulacji, to jest test z sekretyną (2 j./kg mc. *i.v.*) lub glukoniem wapnia w przypadkach wątpliwych (*poziom dowodów 3),
- ocenić stężenie gastryny w surowicy u chorych operowanych z powodu *gastrinoma* 3–12 miesięcy po zabiegu, a następnie kontrolnie co 6–12 przez 3–4 lata (*poziom dowodów 5),
- oznaczyć stężenie CgA w surowicy (*poziom dowodów 5),
- w sytuacjach wątpliwych, dotyczących różnicowania przyczyn hipergastriemii wtórnej — oznaczenie pH treści żołądka ($\text{pH} < 2$) [34] (*poziom dowodów 4),
- w przypadku podejrzenia zespołu MEN-1 należy wykonać badania przesiewowe opisane w „Zaleceniach ogólnych dotyczących postępowania w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)” (patrz s. 111–137). Współistnienie zespołu MEN-1 wymaga potwierdzenia badaniami genetycznymi [12] (*poziom dowodów 4).

Diagnostyka ZES

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

- z hipochlorhydrią: zanikowe zapalenie żołądka, stosowanie PPI,

- z hiperchlorhydrią: infekcja *H. pylori*, zwężenie odźwiernika, niewydolność nerek, antral G-cell syndromes, zespół krótkiego jelita.

U 40–60% chorych z ZES wartość FSG jest mniejsza niż 10-krotność prawidłowego stężenia gastryny na czczo i jest porównywalna do jej stężeń w przebiegu infekcji *H. pylori*. Z tego między innymi powodu konieczna jest skuteczna eradykacja *H. pylori* przed wdrożeniem diagnostyki w kierunku *gastrinoma* [8].

Inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptora histaminowego H₂ zwiększają stężenia gastryny i CgA we krwi, dlatego wcześniej zalecano, że PPI powinny zostać odstawione na 10–14 dni przed planowanym oznaczeniem stężenia gastryny we krwi. U chorych z podejrzeniem *gastrinoma* można w tym okresie zastąpić PPI doustnymi preparatami antagonistów receptora H₂, ale wskazane jest, by zostały one również odstawione na 48 godzin przed badaniem [8]. Ponieważ nagle odstawienie PPI u pacjenta z ZES może spowodować wystąpienie powikłań wynikających z gwałtownego zwiększenia wydzielania kwasu solnego, obecnie część ekspertów zaleca przeprowadzanie diagnostyki bez odstawiania PPI bądź jedynie z próbą zmniejszenia dawki. Niestety, ustalenie rozpoznania jest wówczas bardzo trudne, a zastosowanie testu sekretynowego niemożliwe z uwagi na ryzyko wyniku fałszywie dodatniego. W wątpliwych przypadkach powinno się skierować pacjenta do ośrodka referencyjnego, a jeśli to nie jest możliwe, podjąć ostrożną próbę odstawienia PPI (u chorego bez objawów, bez aktywnej choroby wrzodowej) i zastosować antagonistów receptora H₂.

Gastrinoma rozpoznaje się, gdy stężenie gastryny na czczo jest zwiększone ponad 10-krotnie i pH żołądka wynosi mniej niż 2. W większości przypadków zwiększonemu stężeniu gastryny towarzyszy zwiększone stężenie CgA w surowicy. Krew do oznaczeń gastryny powinna być pobierana na czczo. Jeżeli stężenie gastryny na czczo jest podwyższone mniej niż 10 razy, a pH soku żołądkowego jest ≤ 2 , należy przeprowadzić test sekretynowy. Test wykonuje się na czczo, podając sekretynę dożylnie w dawce 2,0 j./kg masy ciała. Gastryna jest oznaczana w odpowiednich przedziałach czasowych w odniesieniu do momentu podania sekretyny wyrażonych w minutach: -15', -1', +2', +5', +10', +15', +20', +30'. Potwierdzeniem rozpoznania *gastrinoma* jest zwiększenie stężenia gastryny o więcej niż 120 pg/ml w którymkolwiek punkcie pomiaru w stosunku do wartości wyjściowej. Czulość testu sekretynowego dla tej wartości przyrostu stężenia gastryny wynosi 94%, a specyficzność 100%. Podwyższenie wartości diagnostycznego przyrostu gastryny do 200 pg/ml obniża czulość testu do 82% [8].

*poziom dowodów według OCEBM [274]

Test stymulacji wydzielania gastryny dożylnym podaniem glukonianu wapnia ma mniejszą czułość, specyficzność i więcej działań niepożądanych. Wykonuje się go rzadko, tylko w przypadku braku możliwości wykonania testu sekretynowego lub gdy jest on ujemny, a istnieje duże kliniczne podejrzenie *gastrinoma* [18].

Oznacząc stężenia gastryny w kolejnych dniach, tylko u mniej niż 0,5% chorych z ZES stwierdza się wartości mieszczące się w zakresie referencyjnym. Z kolei pH soku żołądkowego powyżej 3 z dużym prawdopodobieństwem wyklucza istnienie *gastrinoma*. Ponieważ 20–25% przypadków *gastrinoma* jest składową zespołu MEN-1, u każdego chorego z ZES należy wykonać badania przesiewowe w kierunku MEN-1 opisane w „Zaleceniach ogólnych dotyczących postępowania w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)” (patrz s. 111–137).

W niewielkim odsetku chorych z objawami klinicznymi ZES wynikającymi z nadmiernego wydzielania soku żołądkowego stężenie gastryny na czczo jest prawidłowe, a wynik testu z sekretyną ujemny. W takim przypadku powinno się ocenić stężenie cholecystokininy (CCK, cholecystokinin) w osoczu, ponieważ przyczyną może być guz P-NEN wydzielający CCK [35]. Sytuacja taka może powodować trudności diagnostyczne, gdyż mało które laboratorium jest w stanie miarodajnie ocenić stężenie CCK.

Diagnostyka biochemiczna w NEN typu 3:

- zaleca się oznaczenie CgA w surowicy (*poziom dowodów 5),
- poziom neuronospecyficznego enolazy (NSE, *neuron-specific enolase*) — jest wyższy w przypadku słabo zróżnicowanych nowotworów niż w przypadku NET i w istotny sposób wiąże się z czasem przeżycia (*poziom dowodów 5),
- ocena stężenia CgA (oraz dobowe wydalanie 5-HIAA z moczem w przypadku atypowego zespołu rakowiaka lub ACTH i kortyzolu w surowicy przy podejrzeniu nowotworu produkującego ACTH) (*poziom dowodów 5).

3.1.2. Nowotwory neuroendokrynne dwunastnicy

Diagnostyka biochemiczna nowotworów endokrynnych dwunastnicy wymaga oznaczenia stężenia następujących parametrów:

- oznaczenie CgA (*poziom dowodów 5),
- gastryna u pacjentów z ZES, w uzasadnionych przypadkach test z sekretyną [33] (*poziom dowodów 3),
- przy klinicznych objawach sugerujący ektopową produkcję hormonów przez NEN dwunastnicy na-

leży oznaczyć (zależnie od charakterystyki objawów klinicznych): stężenia ACTH i kortyzolu, insuliny i peptydu C oraz glukagonu, insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) i hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*), także w testach czynnościowych [33] (*poziom dowodów 5),

- u chorych z: NEN dwunastnicy i cechami klinicznymi zespołu MEN-1, dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku MEN-1, wieloogniskowym NEN dwunastnicy należy wykonać badania genetyczne w kierunku obecności germinacyjnej mutacji genu dla meniny. W guzie nie zaleca się badania mutacji somatycznej [12] (*poziom dowodów 4).

Minimalny zakres badań biochemicznych:

- CgA — niezależnie od zespołu objawów klinicznych (*poziom dowodów 5),
- gastryna — w ZES (*poziom dowodów 3),
- 5-HIAA — w zespole typowego i atypowego rakowiaka (*poziom dowodów 3),
- ACTH i kortyzol (w teście z 1 mg deksametazonu) przy podejrzeniu sekrecji ACTH przez nowotwór (*poziom dowodów 3).

3.2. Diagnostyka patomorfologiczna

3.2.1. Patogeneza

Nowotwory neuroendokrynne żołądka zwykle są nieczynnymi hormonalnie guzami z komórek ECL (enterochromaffin-like) produkujących histaminę, które przeważnie występują w trzonie i dnie żołądka. Rzadziej spotykanymi są liczne w odźwierniku komórki G produkujące gastrynę, komórki D produkujące somatostatynę rozproszone w małej ilości w całym żołądku oraz bardzo rzadko obecne w żołądku komórki ECL produkujące serotoninę [8, 9]. Nowotwory neuroendokrynne żołądka dzielone są na 3 typy w zależności od ich cech kliniczno-morfologicznych według *American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging* (8. wydanie z 2017 r.) [36] i *Union for International Cancer Control (UICC)* (8. wydanie z 2017 r.) [37]. Charakterystykę poszczególnych grup nowotworów przedstawiono w tabeli I.

Typ 1 NET żołądka występuje najczęściej. Rozwija się w błonie śluzowej żołądka w przebiegu zapalenia zanikowego z towarzyszącą hipergastrynemią pod postacią mnogich polipów i guzków w trzonie żołądka. Prekursorem jest linijna lub guzkowa hiperplazja komórek ECL, która wiąże się ze wzrostem ryzyka rozwoju ECLoma [6]. Zmiany typu 1 są zwykle łagodne, mogą zanikać po resekcji części przedodźwiernikowej, choć obecnie nie zaleca się tego typu leczenia [38].

Diagnostyka patomorfologiczna wymaga w przypadku stwierdzenia mnogich polipów żołądka odróż-

*poziom dowodów według OCEBM [274]

nienia ECLoma od innych zmian typu polipów hiperplastycznych, zapalnych, gruczolaków lub wczesnego raka typu 0-I. Zalecane jest pobieranie biopsji z różnych zmian, zwłaszcza różniących się wyglądem makroskopowym, oraz z dna i trzonu żołądka celem weryfikacji zapalenia zanikowego [6].

Typ 2 NET żołądka występuje rzadko. Zwykle są to guzki średnicy powyżej 2 cm naciekające mięśniówkę właściwą i wykazujące cechy angioinwazyjności. Zalecane są badania mutacji germinalnej u osób z podejrzeniem zespołu MEN-1 w przypadkach z ECLoma i zespołem Zollingera-Ellisona lub z wywiadem rodzinnym wskazującym na występowanie MEN-1 lub mnogich guzków bez cech zapalenia zanikowego żołądka. Badanie mutacji somatycznych w NET żołądka nie jest wskazane [12].

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

Typ 3 jest drugim co do częstości występowania nowotworem neuroendokrynnym żołądka. Jest on guzem sporadycznym, niezwiązanym z zapaleniem zanikowym lub hiperplazją komórek neuroendokrynnych. Średnica nowotworu powyżej 2 cm, angioinwazja i naciekanie mięśniówki właściwej są czynnikami ryzyka powstawania przerzutów. Jest to nowotwór o złym rokowaniu, szybkim i agresywnym przebiegu [6, 7].

3.2.2. Algorytm diagnostyczny

Diagnostyka NEN żołądka opera się na badaniu histopatologicznym polipów po ich endoskopowym wycięciu w przypadku typu 1 i 2 (NET G1, NET G2) lub materiału operacyjnego w wyniku resekcji żołądka z węzłami chłonnymi w typie 3 (NET G3, NEC) żołądka [11, 36, 37].

A. Ocena mikroskopowa typu 1 NET żołądka

Typ 1 NET żołądka jest wysokodojrzałym nowotworem neuroendokrynnym o makroskopowym obrazie polipa/-ów. Najczęściej w tych przypadkach diagnozowane są NET G1, a tylko sporadycznie NET G2 [6].

W ocenie mikroskopowej należy określić następujące parametry:

- typ nowotworu według klasyfikacji WHO z 2017 roku [11],
- stopień dojrzałości G na podstawie indeksu proliferacyjnego Ki-67/MIB1 oraz liczby figur podziału,
- margines odcięcia polipa,
- cechy angioinwazyjności.

B. Ocena makroskopowa materiału operacyjnego uwzględnia następujące parametry [39]:

- wymiary przesłanego do badania fragmentu żołądka z opisem położenia guza w stosunku do marginesów resekcji;
- wymiary guza (jeśli to możliwe w 3 wymiarach); stan błony śluzowej na wysokości guza (owrzodziała/nieowrzodziała); stosunek guza do poszczegól-

gólnych warstw ściany żołądka; obraz guza na przekrojach z uwzględnieniem obszarów martwicy i wylewów krwi;

- liczbę i wielkość węzłów chłonnych;
- obraz błony śluzowej w pozostałej części preparatu (wszystkie stwierdzone zmiany należy poddać badaniu histopatologicznemu);
- obecność innych zmian w ścianie żołądka;
- szerokość marginesów operacyjnych.

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

- typu histologicznego NEN według klasyfikacji WHO z 2017 roku [11] z podziałem na NET G1 i NET G2 z uzupełnieniem w rzadko występujących przypadkach o guzy wysokodróżnicowane typu NET G3 według 8. wydania AJCC Cancer Staging z 2017 roku [36] oraz 8. wydania UICC z 2017 roku [37]. Wysokozłośliwe raki NEC i nowotwory mieszane kwalifikowane są według kryteriów dla klasycznych raków gruczolowych;
- stopnia histologicznej dojrzałości G według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynnych (ENETS, *European Neuroendocrine Tumor Society*) z 2016/WHO z 2017 roku z oceną liczby figur podziału w 10 dużych polach widzenia i indeksu proliferacyjnego Ki-67 liczoną procentem komórek guza z immunohistochemiczną ekspresją MIB1 na 500 do 2000 komórek guza w hot spot;
- stopnia zaawansowania patomorfologicznego pTNM według AJCC/UICC (tab. II);
- ocenie marginesów chirurgicznych;
- zmian w błonie śluzowej żołądka poza guzem:
 - obecność/brak zanikowego zapalenia,
 - obecność rozrostu komórek ECL,
 - pozostałe zmiany;
- ocenie immunohistochemicznej ekspresji markerów neuroendokrynnych CgA i synaptofizyny oraz aktywności proliferacyjnej Ki-67/MIB1 (obowiązkowo);
- ocenie immunohistochemicznej markerów: NSE, CD56, CDX2, serotoniny (warunkowo).

W „Zaleceniach ogólnych dotyczących postępowania w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)” (*patrz s. 111–137*) przedstawiono typy histologiczne NEN według zaleceń WHO z 2017 roku oraz stopień histologicznej dojrzałości (G, *grade*) według kryteriów ENETS z 2016 roku/WHO z 2017 roku.

3.2.3. Nowotwory neuroendokrynnne dwunastnicy

Według klasyfikacji WHO z 2017 roku [11] nowotwory neuroendokrynnne dwunastnicy zwykle są wysokodróżnicowanymi NET G1 (50–75% przypadków), rzadziej NET G2 (25–50% przypadków) i sporadycznie niskodróżnicowanymi rakami neuroendokrynnymi (do 3% przypadków).

*poziom dowodów według OCEBM [274]

Tabela II. Klasyfikacja pTNM nowotworów neuroendokrynych żołądka i dwunastnicy według UICC/AJCC z 2017 r. [36, 37]

Cecha guza pierwotnego pT	Komentarz
TX	Pierwotny guz nie był zbadany
T0	Brak utkania guza
T1	Naciek przez guz/nowotwór błaszki właściwej błony śluzowej lub błony podśluzowej, średnica guza ≤ 1 cm
T2	Naciek mięśniówki właściwej lub średnica guza > 1 cm
T3	Naciek mięśniówki właściwej przechodzący do tkanek przedsurowicówkowych bez zajęcia surowicówki
T4	Naciek surowicówki lub innych narządów lub przylegających struktur

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

Algorytm diagnostyczny

Raport histopatologiczny z oceny materiału operacyjnego nowotworów neuroendokrynych dwunastnicy powinien uwzględniać:

A. Opis makroskopowy [39]:

- wymiary przesłanego do badania fragmentu dwunastnicy z opisem położenia guza w stosunku do marginesów resekcji i tkanek otaczających;
- wymiary guza (jeśli to możliwe w 3 wymiarach); stan błony śluzowej na wysokości guza (owrzodziała/nieowrzodziała); stosunek guza do poszczególnych warstw ściany dwunastnicy i sąsiadujących tkanek; obraz guza na przekrojach z uwzględnieniem obszarów martwicy i wylewów krwi;
- liczba i wielkość węzłów chłonnych;
- obraz błony śluzowej w pozostałej części preparatu (wszystkie stwierdzone zmiany należy poddać badaniu histopatologicznemu);
- obecność innych zmian w ścianie dwunastnicy

B. Opis mikroskopowy:

- rozpoznanie histopatologiczne (z uwzględnieniem wszystkich cech zawartych w klasyfikacji):
 - typ histologiczny według klasyfikacji WHO z 2017 roku [11] i kryteriów z 8. wydania AJCC *Cancer Staging* z 2017 roku [36] oraz 8. wydania UICC z 2017 roku [37],
 - stopień histologicznej dojrzałości (G, *grading*) według ENETS z 2016 roku/WHO z 2017 roku

i kryteriów z 8. wydania AJCC *Cancer Staging* z 2017 roku oraz 8. wydania UICC z 2017 roku (*patrz* s. 111–137),

- stopień patomorfologicznego zaawansowania pTNM według 8. wydania AJCC *Cancer Staging* z 2017 roku [36] oraz 8. wydania UICC z 2017 roku [37];
 - obecność/brak cech angioinwazji;
 - stosunek guza do anatomicznych warstw ściany dwunastnicy i tkanek sąsiadujących (głębokość nacieku).
 - szerokość marginesów operacyjnych;
 - zmiany w błonie śluzowej dwunastnicy poza guzem;
 - obowiązkowe badanie immunohistochemiczne: CgA, synaptofizyna i Ki-67/MIB1;
 - warunkowo ocena właściwości neuroendokrynych nowotworu w badaniu immunohistochemicznym (należy podać natężenie i równomierność reakcji oraz ewentualnie zaznaczyć producenta użytych odczynników, u pacjentów z zespołem MEN-1 i *gastrinoma* zlokalizowanym w dwunastnicy należy dokonać oceny immunohistochemicznej ekspresji gastryny i innych hormonów, zarówno w guzie pierwotnym, jak i w ogniskach przerzutowych): gastryna, serotonina, analogi somatostatyny (SSA, *somatostatin analogue*) (dodatkowo PP, kalcytonina, insulina, glukagon); S-100, NSE (w przypadku przyzwojaka gangliocytowego);
 - biopsja aspiracyjna cienkoigłowa może być przydatną metodą w ocenie stopnia klinicznego zaawansowania choroby (diagnostyka przerzutów nowotworowych w węzłach chłonnych i wątrobie); rozmazy cytologiczne można również wykorzystać do badań immunocytochemicznych.
- Klasyfikacja TNM nowotworów neuroendokrynych dwunastnicy (tab. II i III) [36, 37] (dla każdego T należy dodać „m” przy zmianach mnogich):
- T — guz pierwotny,
 - TX — pierwotny guz nie może być oceniony,
 - T1 — nowotwór nacieka tylko błaszkę właściwą lub błonę podśluzową i ≤ 1 cm średnicy (nowotwór dwunastnicy),
 - T2 — nowotwór nacieka błonę mięśniową lub ma średnicę ponad 1 cm (nowotwory dwunastnicy); nowotwór przez zwieracz nacieka błonę podśluzową lub mięśniówkę właściwą lub ma średnicę powyżej 1 cm (nowotwory brodawki),
 - T3 — nowotwór nacieka trzustkę lub tkankę tłuszczową okołotrzustkową,
 - T4 — nowotwór nacieka otrzewną lub inne narządy.
- N — regionalne węzły chłonne:
- NX — regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione,

Tabela III. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego nowotworów neuroendokrynnych żołądka i dwunastnicy (staging) [36, 37]

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
I	T1	N0	M0
IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
IIIa	T4	N0	M0
III	Każde T	N1	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

- N0 — brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych,
- N1 — obecne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych.

M — odległe przerzuty:

- MX — odległe przerzuty nie mogą być ocenione,
- M0 — brak odległych przerzutów,
- M1 — obecne przerzuty odległe:
 - M1a — przerzuty ograniczone do wątroby,
 - M1b — przerzuty do co najmniej jednego miejsca poza wątrobą (np. płuco, jajnik, pozaregionalne węzły chłonne, otrzewna, kości),
 - M1c — przerzuty do wątroby i pozawątrobowe.

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

Minimalny zakres badań patomorfologicznych

Minimalny raport histopatologiczny NEN żołądka i dwunastnicy powinien zawierać:

- typ histologiczny nowotworu według klasyfikacji WHO z 2017 roku z podziałem na wysokozróżnicowane nowotwory neuroendokrynne (NET G1, NET G2 i NET G3) oraz raki neuroendokrynne (NEC) i nowotwory mieszane egzoendokrynne MiNEN (patrz s. 111–137);
- stopień histologicznej dojrzałości G odnoszący się do nowotworów wysokozróżnicowanych (NET G1, NET G2, NET G3);
- ocenę marginesów polipektomii lub chirurgicznych w materiale operacyjnym;
- stopień histopatologicznego zaawansowania pTNM według klasyfikacji ENETS i AJCC lub UICC (ważne jest, aby w każdym przypadku podać afiliację klasyfikacji).

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

3.3. Diagnostyka lokalizacyjna nowotworów neuroendokrynnych żołądka i dwunastnicy

3.3.1. Nowotwory neuroendokrynne żołądka

Nowotwory neuroendokrynne żołądka typu 1

Nowotwory neuroendokrynne żołądka typu 1 występują zazwyczaj jako mnogie małe zmiany polipowate mniejsze niż 1–2 cm u chorych z zanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka. Podstawowe badanie w diagnostyce obrazowej stanowi endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego z biopsją i/lub usunięciem największej ze zmian w całości do badania histopatologicznego. Oprócz tego należy pobrać 2 wycinki do badania histopatologicznego z części przedodźwiernikowej oraz 4 z dna/trzonu żołądka [6, 40, 41]. Wskazane jest także pobranie bioptatu z części przedodźwiernikowej i z trzonu żołądka na szybki test ureazowy, jeśli infekcji *H. pylori* nie oceniono innymi metodami.

W przypadku zmian większych niż 1–2 cm i/lub mnogich przed podjęciem decyzji o leczeniu endoskopowym należy wykonać ultrasonografię endoskopową (EUS, endoscopic ultrasonography) w celu oceny głębokości nacieku śródściennego [10, 42].

W wybranych przypadkach w celu oceny stopnia zaawansowania choroby należy rozważyć wykonanie jako badania wstępnego (wyjściowego) 3-fazowej tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) po maksymalnym wypełnieniu żołądka wodą oraz po podaniu *i.v.* środka kontrastowego, badanie należy powtarzać co 6 miesięcy lub w zależności od objawów klinicznych przeprowadzać je jako badanie kontrolne podczas obserwacji klinicznej [43].

Nowotwory neuroendokrynne żołądka typu 2:

Podobnie jak w przypadku zmian typu 1 — są zwykle małe (< 1–2 cm), często mnogie, o charakterze polipowatym, zlokalizowane zazwyczaj w dnie i trzonie żołądka. Ponieważ rozwijają się w przebiegu *gastri-noma*, mogą się wiązać z innymi zmianami, takimi jak ciężkie refluksowe zapalenie przetyku czy pogrubienie fałdów błony śluzowej żołądka. Podstawowe znaczenie diagnostyczne ma badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego z biopsją i/lub usunięciem zmiany w całości, a w przypadkach zmian większych i/lub mnogich należy pobrać wycinki ze zmiany do badania histopatologicznego oraz pobrać 2 wycinki do badania histopatologicznego z części przedodźwiernikowej i 4 z dna/trzonu żołądka i przeprowadzić badania dla określenia infekcji *H. pylori* [6].

*poziom dowodów według OCEBM [274]

W przypadku zmian przekraczających 1–2 cm i/lub mnogich należy wykonać EUS w celu oceny głębokości nacieku śródściennego [10, 42].

Jak w przypadku zmian typu 1 w celu wykluczenia przerzutów należy w dalszej kolejności rozważyć wykonanie 3-fazowej tomografii komputerowej jako badania wstępnego (wyjściowego) oraz następnie co 6 miesięcy lub w zależności od objawów klinicznych jako badania kontrolnego podczas klinicznej obserwacji [43].

Radiozotopowe obrazowanie receptorów somatostatynowych (SRI, *somatostatin receptor imaging*) w przypadku zmian wysokorozóżnicowanych należy przeprowadzić w celu oceny stadium zaawansowania choroby, podczas klinicznej obserwacji choroby, zwykle co 9–12 miesięcy lub w zależności od objawów klinicznych oraz przy braku zgodności badań klinicznych, biochemicznych i strukturalnych. Jest to badanie wymagane przed rozpoczęciem leczenia analogami somatostatyny/PRRT [6].

Nowotwory neuroendokrynne żołądka typu 3 (sporadyczne)

Zmiany są zazwyczaj zlokalizowane w dnie i trzonie żołądka, pojedyncze, duże, o średnicy większej niż 2 cm, z owrzodzeniami na powierzchni. Należy wykonać badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego z pobraniem wycinków ze zmiany w celu ustalenia rozpoznania.

Ultrasonografia endoskopowa może być wykorzystana do oceny głębokości nacieku śródściennego, występowania przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych [6].

Ultrasonografia (USG) jamy brzusznej pozwala na identyfikację przerzutów do wątroby oraz węzłów chłonnych przy optymalnych warunkach badania jamy brzusznej lub węzłów leżących powierzchownie i innych tkanek zajętych przez proces nowotworowy.

Badanie CT 3-fazowe po maksymalnym wypełnieniu żołądka wodą oraz po podaniu *i.v.* środka kontrastowego według protokołu jak w przypadku nowotworów neuroendokrynnych żołądka typu 1 należy wykonać każdorazowo w celu oceny stadium zaawansowania choroby jako badanie wstępne (wyjściowe) oraz jako badanie kontrolne podczas klinicznej obserwacji choroby, zwykle co 3–6 miesięcy lub w zależności od rozpoznania histopatologicznego, wyjściowego stadium zaawansowania oraz prowadzonego aktywnego leczenia przeciwnowotworowego w przypadku procesów zaawansowanych, nieresekcyjnych, z progresją luz bez progresji, a także w zależności od współistniejących objawów lokalnego zaawansowania czy objawów klinicznych i biochemicznych takich jak na przykład zespół rakowiaka [43, 44].

W przypadku braku możliwości wykonania CT (uczulenie na środki jodowe nie stanowi bezwzględnie przeciwwskazania do wykonania badania, które może być przeprowadzone po odpowiedniej premedykacji przeciwuczuleniowej) należy wykonać rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) jamy brzusznej przed dożylnym podaniem *i.v.* środka kontrastowego i po podaniu. Do oceny zmian przerzutowych w wątrobie szczególnie przydatna jest sekwencja DWI oraz 3D, T1 przed kontrastem i po kontraście — badanie dynamiczne, na przykład LAVA/VIBE [44, 45].

Rezonans magnetyczny kręgosłupa lub scyntyografię kości należy wykonać w przypadku klinicznego podejrzenia przerzutów do kości lub przerzutów widocznych w badaniu CT. Przy obecnych przerzutach do kości oraz współistnieniu klinicznych objawów (ból) należy rozważyć zastosowanie paliatywnej terapii radioizotopowej bólów kostnych (⁸⁹Sr, ¹⁵³Sm), po pozytywnej weryfikacji w badaniu scyntygraficznym kości za pomocą ^{99m}Tc MDP [46] (*poziom dowodów 3).

3.3.2. Nowotwory neuroendokrynne dwunastnicy

Czułą metodą wykrywania guzów neuroendokrynnych dwunastnicy jest badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego wykonane endoskopem z optyką wprostną i boczną z biopsją i/lub usunięciem zmiany w całości do badania histopatologicznego. W przypadku hormonalnie czynnych guzów o charakterze *gastrinoma* endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego może wykazać charakterystyczne zmiany związane z hipersekrecją żołądkową, jak mnogie owrzodzenia żołądka i dwunastnicy, a nawet jelita cienkiego, pogrubienie fałdów błony śluzowej żołądka czy ciężkie refluksowe zapalenie przełyku (zespół Zollingera-Ellisona) [6, 47].

Diagnostyka EUS z ewentualną biopsją aspiracyjną cienkoigłową powinna być wykonana w przypadkach większych zmian w celu oceny rozległości nacieku śródściennego oraz w każdym przypadku niediagnostycznego badania endoskopowego [48–51].

Aby ocenić stopień zaawansowania choroby, w dalszej kolejności należy wykonać:

— tomografię komputerową 3-fazową po dwuetapowym doustnym podaniu wody — 500 ml pół godziny przed badaniem i optymalnie 500 ml w zależności od możliwości i stanu klinicznego chorego bezpośrednio przed badaniem w celu optymalnego rozciągnięcia światła żołądka i dwunastnicy oraz po *i.v.* podaniu środka kontrastowego [44]. Badanie należy wykonać w celu oceny stadium zaawansowania choroby jako badanie wstępne (wyjściowe) oraz w zależności od stadium zaawansowania jako badanie kontrolne w trakcie prowadzenia aktywne-

*poziom dowodów według OCEBM [274]

- go leczenia skojarzonego celem oceny skuteczności w przypadku zmian zaawansowanych;
- badanie SRI w przypadku zmian wysokozróżnicowanych należy wykonać w celu oceny stadium zaawansowania choroby, w trakcie klinicznej obserwacji choroby zwykle co 9–12 miesięcy lub w zależności od objawów klinicznych oraz przy braku zgodności badań klinicznych, biochemicznych i strukturalnych. Koniecznie należy wykonać badanie przed rozpoczęciem leczenia analogami somatostatyny/PRRT [6], w przypadku braku uwidocznienia guzów neuroendokrynnych dwunastnicy w badaniach strukturalnych i czynnościowych oraz w przypadku guza hormonalnie czynnego badaniem z wyboru jest śródoperacyjne badanie USG;
 - rezonans magnetyczny kręgosłupa lub scyntygrafia kości należy wykonać w przypadku podejrzenia klinicznego obecności przerzutów do kości lub przerzutów widocznych w badaniu CT, w celu oceny stadium zaawansowania. Przy obecnych przerzutach do kości oraz współistnieniu klinicznych objawów (ból), do rozważenia użycie paliatywnej terapii radioizotopowej bólów kostnych, po pozytywnej weryfikacji w badaniu scyntygraficznym kości za pomocą ^{99m}Tc -MDP [46] (*poziom dowodów 3).

Minimalny zakres badań lokalizacyjnych:

- endoscopia górnego odcinka przewodu pokarmowego z badaniem histopatologicznym pobranego materiału oraz ultrasonografia endoskopowa stanowią metodę z wyboru w diagnostyce większości nowotworów neuroendokrynnych żołądka i dwunastnicy;
- tomografia komputerowa jamy brzusznej po podaniu dożylnym środka kontrastowego, badanie metodą rezonansu magnetycznego oraz radioizotopowe obrazowanie receptorów somatostatynowych SRI powinny być wykorzystane do oceny zaawansowania choroby i wykrycia ewentualnych przerzutów odległych;
- u chorych z zaawansowaną chorobą (np. z przerzutami do wątroby) należy wykonać badania strukturalne (endoscopia, EUS, CT i MRI) oraz w NET radioizotopowe obrazowanie receptorów somatostatynowych (SRI) celem optymalnego wyboru potencjalnych metod dalszego leczenia. (*poziom dowodów 3).

4. Leczenie

4.1. Leczenie endoskopowe i chirurgiczne nowotworów neuroendokrynnych żołądka i dwunastnicy

4.1.1. Nowotwory neuroendokrynnie żołądka (typ 1–3)

W przypadku nowotworów o wysokim stopniu zróżnicowania i wymiarach nieprzekraczających 1 cm możli-

wa tylko obserwacja i kontrolne badanie endoskopowe co 12 miesięcy [52] lub wycięcie endoskopowe [10].

W zmianach o wysokim stopniu zróżnicowania i wymiarach powyżej 1 cm, bez widocznego w badaniu EUS naciekania mięśniówki właściwej preferowaną metodą jest endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa (ESD, endoscopic submucosal dissection) [53]. Po leczeniu endoskopowym wskazane jest kontrolne badanie co 12 miesięcy [54–56].

W nowotworach typu 3, za wyjątkiem małych zmian, w których można rozważyć endoskopową dyssekcję podśluzówkową [57], metodą preferowaną podobnie jak w pozostałych typach naciekających głęboko ścianę narządu jest zabieg chirurgiczny.

4.1.2. Nowotwory neuroendokrynnie dwunastnicy

W guzach ≤ 1 cm, nienaciekających w badaniu EUS mięśniówki, po wykluczeniu przerzutów: jeśli są możliwości techniczne i dostęp do ośrodka dysponującego odpowiednim doświadczeniem można je usunąć metodą endoskopowej dyssekcji podśluzówkowej [6, 58, 59]. Jeśli nie ma możliwości przeprowadzenia ESD, zalecane jest rozważenie miejscowego usunięcia chirurgicznego.

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

Guzy o wymiarach 1–2 cm:

- bez zajęcia węzłów chłonnych — wycięcie miejscowe,
- z zajęciem węzłów chłonnych — radykalny zabieg chirurgiczny.

Nowotwory z przerzutami do wątroby — jeśli jest możliwość wycięcia chirurgicznego lub miejscowej ablacji przerzutów, powinno się wykonać radykalny zabieg chirurgiczny w obrębie dwunastnicy [60, 61].

4.1.3. Gastrinoma

Sporadyczny gastrinoma:

- jeśli nie ma uogólnienia choroby, to przy lokalizacji guza w obwodowej części trzustki należy wykonać dystalną pankreatektomię;
- przy lokalizacji w głowie trzustki — jeśli to technicznie możliwe, należy próbować wyłuszczyć guz, jeśli to niemożliwe, powinno się wykonać pankreatoduodenektomię;
- przy lokalizacji w ścianie dwunastnicy konieczne jest wykonanie duodenotomii z wycięciem guza lub pankreatoduodenektomii.
- gastrinoma w MEN-1 (najczęściej mnogi) — rzadko możliwe jest leczenie radykalne. Jeśli wydaje się, że choroba jest ograniczona, można podjąć próbę radykalnego zabiegu resekcyjnego [39].

*poziom dowodów według OCEBM [274]

Minimalny zakres leczenia endoskopowego/chirurgicznego:

- W NEN żołądka typu 1, powyżej 1 cm, bez nacieku mięśniówki właściwej leczeniem z wyboru jest endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa. Mniejsze guzy można obserwować.
- W NEN żołądka typu 3 leczeniem z wyboru, podobnie jak w pozostałych typach naciekających głęboko ścianę narządu, jest zabieg chirurgiczny.
- W NEN dwunastnicy ≤ 1 cm, bez nacieku mięśniówki właściwej, po wykluczeniu przerzutów leczeniem z wyboru jest endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa. Guzy powyżej 2 cm oraz każdy guz z naciekiem mięśniówki właściwej i/lub przerzutami do węzłów chłonnych powinny być leczone operacyjnie.

W przypadku *gastrinoma* powinno się dążyć do operacyjnego usunięcia guza/guzów pierwotnych (*poziom dowodów 3).

4.2. Leczenie farmakologiczne**4.2.1. Nowotwory neuroendokrynne żołądka****Nowotwory neuroendokrynne żołądka typu 1**

Z zasady pacjenci z NET żołądka typu 1 nie wymagają leczenia farmakologicznego [32]. Niekiedy podejmuje się indywidualne próby leczenia analogami somatostatyny (SSA), ponieważ hamują hipergastrynię, zapobiegają rozrostowi komórek ECL i prowadzą do regresji guzów [6]. Należy jednak podkreślić, że nie porównywano działania SSA ze strategiami nadzoru, w związku z czym nie można ich zalecić do stosowania we wczesnym stadium choroby. Analogi somatostatyny mogą być użyteczne w leczeniu pacjentów z mnogimi niewielkimi zmianami, które są trudne do usunięcia drogą endoskopową [62]. Ich stosowanie może być opcją właściwą dla pacjentów z przerzutową postacią choroby i dowiedzioną ekspresją SSTR2, a także niską wartością Ki-67. W badaniach bez grup kontrolnych wykazano, że antagonistą receptora gastryny i cholecystokininy — Netazepid — ma właściwości przeciwproliferacyjne w przypadku g-NEN [63, 64]. Jego stosowanie także nie może być uniwersalnie zalecane i konieczna jest ocena tego leku w randomizowanych badaniach kontrolowanych (*poziom dowodów 5).

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

Terapia ZES ma na celu: 1) normalizację sekrecji kwasu solnego, 2) leczenie *gastrinoma*, 3) leczenie NET żołądka typu 2 (rozwiija się u 13–30% chorych z ZES/MEN-1) [12].

Nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego w *gastrinoma* musi być hamowane farmakologicznie

u wszystkich chorych z *gastrinoma* w celu zapobiegania powikłaniom.

Leczeniem z wyboru są PPI (*poziom dowodów 3). Wszystkie dostępne PPI (omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol) wykazują podobną skuteczność. U większości chorych skuteczne jest podawanie PPI raz lub dwa razy na dobę. Według dostępnych wytycznych [23, 30] PPI stosowane w dużych dawkach (3–4-krotna dawka standardowa) są lekami z wyboru. Zalecana dawka początkowa w sporadycznych postaciach ZES wynosi dla omeprazolu 60 mg raz dziennie, pantoprazolu 80 mg raz na dobę, rabeprazolu 60 mg raz na dobę, esomeprazolu 2×40 mg. U chorych z powikłaniami ZES (MEN-1 z hiperkalcemią, ciężkie objawy choroby refluksowej przełyku (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) poprzedzająca resekcja Billroth II) stosuje się większe dawki leków antysekrecyjnych (dawki dobowe wynoszą odpowiednio dla omeprazolu do 120 mg, pantoprazolu 160 mg, rabeprazolu do 120 mg, esomeprazolu do 160 mg—każdy z nich w dwóch dawkach podzielonych)[7]. W szczególnych przypadkach terapię PPI można rozpocząć, podając lek drogą dożylną (np. pantoprazol 80 mg co 8 h [65]). Droga dożylna jest również zalecana przypadku braku możliwości doustnego stosowania leków. Dobra kontrola objawów wynikających z nadmiaru wydzielania kwasu solnego uzyskana poprzez terapię PPI umożliwia interwencję chirurgiczną [66]. Gdy leczenie chirurgiczne nie jest możliwe, terapię PPI należy kontynuować bezterminowo. Należy podkreślić, że u pacjentów, którzy przeszli udaną resekcję zmiany o charakterze *gastrinoma*, stosowanie PPI może być nadal konieczne, ponieważ u większości z nich, pomimo przeprowadzonej operacji, obserwuje się hipersekrecję [67]. Przerwanie leczenia PPI i w konsekwencji hipersekrecja z odbicia może prowadzić do ciężkich powikłań, takich jak perforacje i zwężania przewodu pokarmowego [68]. Jednocześnie warto zauważyć, że w trakcie obserwacji u część pacjentów można zmniejszyć dawki PPI [64].

Skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa długoterminowej terapii dużymi dawkami PPI został potwierdzony w przeprowadzonych badaniach [69].

Wyniki najnowszych badań [70–72] nie potwierdzają wcześniejszych doniesień dotyczących wpływu długotrwale stosowanych PPI na stężenie witaminy B12 oraz witaminy D3. W ostatnich latach pojawiają się natomiast doniesienia sugerujące zwiększone ryzyko infekcji *Clostridium difficile* i pozaszpitalnego zapalenia płuc u pacjentów przyjmujących PPI.

Preparaty antagonistów receptora histaminowego H2 mogą również być stosowane u chorych z ZES. Należy pamiętać, że stosując inhibitory receptora H2, obserwuje się krótszy okres działania leków w porównaniu z PPI oraz zjawisko tachyfilaksji, co czyni te pre-

*poziom dowodów według OCEBM [274]

paraty lekami II rzutu. Chorzy z *gastrinoma* wymagają większych i częstszych dawek antagonistów receptora histaminowego H2 niż pacjenci z idiopatyczną chorobą wrzodową. Możliwe jest również go w dużych dawkach w ciągłym wlewie dożylnym.

Długodziałające analogi somatostatyny nie są lekami I rzutu i powinny być użyte jedynie w przypadkach opornych na leczenie PPI złośliwych *gastrinoma* (*poziom dowodów 3). Obecnie trwają badania nad skutecznością leczenia chorych na g-NET typu 2 antagonistą receptora gastryny i cholecystokininy (Netazepid).

W zespole MEN-1 chirurgiczna resekcja przytarczyc w przypadku ich pierwotnej nadczynności zmniejsza nadmierne wydzielanie kwasu solnego [30].

W świetle wyników badania RADIANT-4 u chorych na zaawansowane NET G1/G2 nieczynne hormonalnie po stwierdzeniu progresji w ciągu 6 miesięcy zalecanym leczeniem jest ewerolimus (obecnie brak refundacji w Polsce) [73].

Nowotwory neuroendokrynne żołądka typu 3

Leczenie systemowe ma zastosowanie u chorych ze zmianami nieoperacyjnymi lub w stadium uogólnienia (CS IV) [6].

Rak neuroendokrynny żołądka (NEC)

U chorych z rozpoznaniem NEC zasady leczenia miejscowego i systemowego są analogiczne jak u chorych na gruczolakoraka. Leczeniem systemowym z wyboru jest chemioterapia (rekomendacje zawarte w części dotyczącej zaleceń ogólnych). Cytostatyki typu: 5-fluorouracil, kapecytabina, dakarbazyna, oksaliplatyna, streptozocyna czy temozolomid mogą być rozważane u chorych z progresją choroby w przerzutowych NEN i NEC w razie braku innych opcji terapeutycznych [74] (*poziom dowodów 3).

Brak jest badań dotyczących roli chemioterapii okołoperacyjnej u chorych na zaawansowanego miejscowo NEC żołądka. Po radykalnym leczeniu chirurgicznym NEC o wysokim indeksie proliferacyjnym (Ki-67 > 55%) zalecana jest uzupełniająca chemioterapia z zastosowaniem pochodnych platyny w skojarzeniu z etopozydem [75].

U chorych z chorobą nieresekcyjną, miejscowo zaawansowaną lub w stadium uogólnienia leczeniem z wyboru jest chemioterapia pod warunkiem zadowalającego stanu sprawności i prawidłowej czynności wątroby, nerek i szpiku (tę formę leczenia szczegółowo opisano w „Zalecenia ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)” na s. 111–137).

4.2.2. Nowotwory neuroendokrynne dwunastnicy

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

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

Minimalny zakres dotyczący farmakoterapii:

1. Żołądek:

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

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

Rozważenie analogów somatostatyny w przypadku: złośliwego *gastrinoma*, mnogich niewielkich zmian g-NET typu 1 (trudnych do usunięcia drogą endoskopową), przerzutowej postaci choroby z potwierdzoną ekspresją SSTR2, a także niską wartością Ki-67 (*poziom dowodów 5).

Typ 3 — chemioterapia u chorych w stadium nieresekcyjnego miejscowego zaawansowania i/lub uogólnienia (*poziom dowodów 3).

2. Dwunastnica:

ZES — PPI, antagoniści receptora histaminowego H2 (*poziom dowodów 3).

ZES/MEN-1 — PPI, leczenie hiperkalcemii (*poziom dowodów 3).

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

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

4.3. Leczenie radioizotopowe

4.3.1. Nowotwory neuroendokrynne żołądka i dwunastnicy

Terapia radioizotopowa znakowanymi analogami somatostatyny (PRRT, peptide receptor radionuclide therapy) jest formą leczenia paliatywnego, rzadko stosowaną w przypadku NET żołądka i dwunastnicy [46, 76, 77]. Kwalifikacja do leczenia odbywa się według zasad przedstawionych w części ogólnej.

W NET żołądka typu 1 lub typu 2 brak danych co do leczenia radioizotopowego. W NET żołądka typu 3 podstawową formą terapii, oprócz leczenia chirurgicznego, w przypadku rozsiewu choroby jest chemioterapia [78]. Informacje na temat wykorzystania PRRT w NET typu 3 żołądka są nieliczne, dane literaturowe obejmują tylko pojedyncze przypadki. Leczenie PRRT zarówno w NET typu 3 żołądka oraz NET dwunastnicy może być zastosowane w przypadku procesów zaawansowanych, nieresekcyjnych, progresywnych, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia [79–81]. Terapia tego typu może być prowadzona w przypadku potwierdzenia

*poziom dowodów według OCEBM [274]

wysokiej ekspresji receptorów somatostatynowych (SSTR) na komórkach guza nowotworowego za pomocą obrazowania receptorów somatostatynowych w badaniu SRI oraz przy braku przeciwwskazań do tego typu leczenia [79–84]. Wcześniejsza diagnostyka radioizotopowa pozwala na określenie zaawansowania procesu nowotworowego i kwalifikację do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny. Po przeprowadzonej PRRT obrazowanie receptorów somatostatynowych umożliwia ocenę jej skuteczność [85].

W NET przebiegających z objawami klinicznymi guza czynnego hormonalnie, takich jak zespół rakowiaka (żołądek) oraz zespół Zollingera-Ellisona (ZES, żołądek oraz dwunastnica), w których objawy chorobowe są nasilone lub brak kontroli objawów ze strony innych typów leczenia, należy wcześniej rozważyć PRRT, często w połączeniu z leczeniem objawowym z użyciem „zimnych” analogów somatostatyny [86]. W przypadku zaawansowanych postaci NET G3 żołądka i dwunastnicy można uwzględnić PRRT w przypadku wyczerpania się innych metod leczenia, przy zachowanej wysokiej ekspresji receptorów somatostatynowych w badaniu SRI. Dane literaturowe na ten temat są ograniczone do pojedynczych przypadków [46, 77, 79–81].

Podsumowanie

Terapia radioizotopowa znakowanymi analogami somatostatyny w NET w żołądka jest rzadko stosowana. Informacje na ten temat są bardzo ograniczone. Można ją rozważyć w przypadku NET żołądka typu 3, w stopniu zróżnicowania G1 i G2, epizodycznie w NET G3, w przypadku procesu zaawansowanego, nieresekcyjnego i progresywnego, przy braku skuteczności dotychczasowej terapii i/lub braku tolerancji wcześniejszego leczenia, pod warunkiem potwierdzenia wysokiej ekspresji receptorów w badaniu SRI (*poziom dowodów 4).

W NET dwunastnicy PRRT może być stosowana w przypadku procesu zaawansowanego, nieresekcyjnego i progresywnego, przy braku skuteczności dotychczasowej terapii i/lub braku tolerancji wcześniejszego leczenia, pod warunkiem potwierdzenia wysokiej ekspresji receptorów w badaniu SRI. Podobnie w NET G3 dwunastnicy można rozważyć PRRT po uwzględnieniu warunków terapii zamieszonych powyżej (*poziom dowodów 4).

Minimalny zakres leczenia radioizotopowego:

- Podstawową formą terapii w NET żołądka i dwunastnicy jest leczenie zabiegowe, endoskopowe lub chirurgiczne w przypadku większych zmian i braku możliwości leczenia endoskopowego.
- W przypadku NET G1 i G2 żołądka i dwunastnicy PRRT może być rozważona w przypadku procesów zaawansowanych, nieresekcyjnych i progresywnych, przy braku skuteczności dotychczasowego leczenia oraz przy potwierdzonej wysokiej ekspresji SSTR w badaniu SRI.

- W NET G3 zarówno żołądka, jak i dwunastnicy PRRT rozważana jest indywidualnie przy zaawansowanym, progresywnym procesie chorobowym i nieskuteczności innych metod terapii oraz przy potwierdzonej wysokiej ekspresji SSTR w badaniu SRI (*poziom dowodów 4).

Monitorowanie leczenia

Minimalny zakres badań do monitorowania przebiegu choroby [39]:

Badania biochemiczne

Żołądek:

— typ 1 i typ 2:

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

— typ 3:

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

Dwunastnica:

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

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

Gastrinoma:

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

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

Badania obrazowe

Żołądek:

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

- typ 3: badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego co 3–6 miesięcy, inne badania obrazowe (CT, MRI) co 3–6 miesięcy.

Dwunastnica:

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

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

W wybranych przypadkach u pacjentów ze stwierdzoną wcześniej ekspresją receptorów somatostatynowych w monitorowaniu NET należy uwzględnić badanie SRI.

*poziom dowodów według OCEBM [274]