



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

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Bednarczuk T, Bolanowski M., Zemczak A. i wsp. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and the appendix — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol* 2017; 68 (2): 223–236.

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronach 234–236.

Tomasz Bednarczuk^{1*}, Marek Bolanowski^{2*}, Anna Zemczak³, Agata Bałdys-Waligórska^{4}, Jolanta Blicharz-Dorniak^{3**}, Agnieszka Boratyn-Nowicka^{5**}, Małgorzata Borowska^{3**}, Andrzej Cichocki^{6**}, Jarosław B. Ćwikła^{7**}, Massimo Falconi^{8**}, Wanda Foltyn^{9**}, Daria Handkiewicz-Junak^{10**}, Alicja Hubalewska-Dydejczyk^{4**}, Barbara Jarzab^{10**}, Roman Junik^{11**}, Dariusz Kajdaniuk^{12**}, Grzegorz Kamiński^{13**}, Agnieszka Kolasińska-Ćwikła^{14**}, Aldona Kowalska^{15**}, Robert Król^{16**}, Leszek Królicki^{17**}, Jolanta Kunikowska^{17**}, Katarzyna Kuśnierz^{18**}, Paweł Lampe^{18**}, Dariusz Lange^{19**}, Anna Lewczuk-Mysłicka^{20**}, Andrzej Lewiński^{21**}, Michał Lipiński^{22**}, Magdalena Londzin-Olesik^{3**}, Bogdan Marek^{12**}, Anna Nasierowska-Guttmejer^{23**}, Ewa Nowakowska-Duła^{24**}, Jakub Pałucki^{25**}, Joanna Pilch-Kowalczyk^{26**}, Violetta Rosiek^{9**}, Marek Ruchała^{27**}, Lucyna Siemińska^{12**}, Anna Sowa-Staszczak^{4**}, Teresa Starzyńska^{28**}, Katarzyna Steinhof-Radwańska^{26**}, Janusz Strzelczyk^{9**}, Krzysztof Sworczak^{20**}, Anelli Syrenicz^{29**}, Andrzej Szawłowski^{30**}, Marek Szczepkowski^{31**}, Ewa Wachuła^{5**}, Wojciech Zajęcki^{3**}, Wojciech Zgliczyński^{32**}, Beata Kos-Kudła^{9***}**

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wrocław

³Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

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

⁵Katedra Onkologii i Radioterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁶Oddział Chirurgii Kliniki Onkologicznej, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

⁷Katedra Radiologii, Wydział Nauk Medycznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn

⁸Pancreas Translational & Clinical Research Center, Università Vita e Salute, Milano (Italy)

⁹Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

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

¹¹Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

¹²Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

¹³Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

¹⁴Oddział Chemioterapii Kliniki Onkologicznej, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

¹⁵Klinika Endokrynologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

¹⁶Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

¹⁷Zakład Medycyny Nuklearnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

¹⁸Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

¹⁹Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

²⁰Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

²¹Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²²Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa

*autorzy z równym wkładem

**pozostali autorzy zaleceń umieszczeni w kolejności alfabetycznej

***senior autor



prof. Tomasz Bednarczuk, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1A, 02-097 Warsaw, tel.: +48 22 599 29 75, faks: +48 22 599 19 75, e-mail: tbednarczuk@wum.edu.pl

²³Zakład Patologii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce²⁴Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice²⁵Zakład Radiologii, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa²⁶Zakład Medycyny Nuklearnej i Diagnostyki Obrazowej, Katedra Radiologii i Medycyny Nuklearnej Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice²⁷Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań²⁸Katedra i Klinika Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin²⁹Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin³⁰Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie³¹Klinika Chirurgii Kolorektalnej, Ogólnej i Onkologicznej, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa³²Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Streszczenie

W pracy przedstawiono uaktualnione polskie zalecenia postępowania z chorymi na nowotwory neuroendokrynne (NEN) jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego. Jelito cienkie, a w szczególności jelito kręte, należą do najczęstszych lokalizacji tych nowotworów. Większość z nich to nowotwory wysokozróżnicowane i wolno rosnące; rzadko są to raki neuroendokrynne. Ich objawy mogą być nietypowe, a rozpoznanie opóźnione albo przypadkowe. Zapalenie wyrostka robaczkowego jest najczęściej pierwszą manifestacją NEN o tym umiejscowieniu. Typowe objawy zespołu rakowiaka występują u około 20–30% pacjentów z NEN jelita cienkiego z przerzutami odległymi. Jedną z głównych przyczyn zgonu u pacjentów z zespołem rakowiaka są choroby serca — rakowiakowa choroba serca. W diagnostyce laboratoryjnej najbardziej przydatne jest oznaczenie stężenia chromograniny A, badanie stężenia kwasu 5-hydroksyindolooctowego jest pomocne w diagnostyce zespołu rakowiaka. W obrazowaniu stosuje się ultrasonografię, tomografię komputerową, rezonans magnetyczny, kolonoskopię, wideoendoskopię kapsułkową, enteroskopię dwubalonową, scyntyografię receptorów somatostatynowych. Szczegółowe badanie histologiczne jest kluczowe dla właściwego rozpoznania i leczenia chorych z NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego. Leczeniem z wyboru jest postępowanie chirurgiczne, radykalne lub paliatywne. W leczeniu farmakologicznym czynnych i nieczynnych hormonalnie NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego podstawowe znaczenie mają długodziałające analogi somatostatyny. U chorych z NET jelita cienkiego w okresie uogólnienia z progresją w trakcie leczenia SSA, z wysoką ekspresją receptorów somatostatynowych należy rozważyć w pierwszej kolejności leczenie radioizotopowe, a następnie terapie celowane — ewerolimus. Po wyczerpaniu powyższych dostępnych terapii w wybranych przypadkach można rozważyć chemioterapię. Przedstawiono także zalecenia odnośnie do monitorowania chorych.

Słowa kluczowe: nowotwory neuroendokrynne; zalecenia; jelito cienkie; wyrostek robaczkowy; zespół rakowiaka; analogi somatostatyny; terapia izotopowa PRRT; terapie celowane

Wprowadzenie

Nowotwory neuroendokrynne (NEN, *neuroendocrine neoplasms*) jelita cienkiego wywodzą się ze środkowej części prajelita (*midgut*), jelito cienkie stanowi, po trzustce, i jelicie grubym najczęstsze miejsce ich występowania. Z klinicznego punktu widzenia dzielone są na nieczynne hormonalnie oraz wydzielające substancje powodujące charakterystyczne objawy zespołu rakowiaka. Większość NEN jelita cienkiego stanowią guzy wysokozróżnicowane i powoli rosnące. Rzadko są to niskozróżnicowane nowotwory cechujące się szybkim wzrostem i złym rokowaniem. Jednakże NEN jelita cienkiego są często rozpoznane w okresie uogólnienia z przerzutami odległymi. Guzy w tej lokalizacji bardzo rzadko wchodzą w skład zespołu MEN 1 [1–4].

Nowotwory neuroendokrynne końcowego odcinka jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego w przeważającej większości zbudowane są z komórek enterochromafinowych (EC, *enterochromaffin cells*) wytwarzających serotoninę. Niektóre NEN wykazują zdolność do sekrecji enteroglukagonu, glukagonu i innych peptydów. Uważa się, że NEN końcowego odcinka jelita cienkiego (z komórek EC)

zachowują się bardziej agresywnie od neuroendokrynnych guzów dwunastnicy, żołądka zbudowanych z komórek ECL (*enterochromaffin-like*) czy odbytnicy. Wykazują większą zdolność do dawania przerzutów i jest ona w mniejszym stopniu zależna od wielkości guza [1–3].

1. Epidemiologia

Jelito cienkie, a w szczególności jelito kręte, należą do najczęstszych miejsc występowania NEN w organizmie człowieka. Nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego występują z równą częstością u obu płci, w każdym przedziale wiekowym, ze szczytem w 6. i 7. dekadzie życia. Według danych szacunkowych częstość ich występowania wynosi 0,32–1,12 na 100 000 populacji rocznie, w tym złośliwych około 0,29 na 100 000, dotyczą one poza jelitem cienkim także wyrostka robaczkowego i wstępnicy (*midgut*) [3, 5–11]. W badaniach sekcyjnych częstość ta wzrasta do 1,22% [3, 12]. Guzy wywodzące się z dalszej części jelita czczego i jelita krętego stanowią 23–38% wszystkich nowotworów endokrynnych układu pokarmowego i są częstsze niż nowotwory endokrynne wyrostka robaczkowego opisywane również u dzieci i młodzieży

[3, 13, 14]. Aktywne hormonalnie nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego są często wieloogniskowe i w 15% skojarzone z innymi nowotworami, takimi jak gruczolakorak układu pokarmowego czy rak piersi [3].

Z terminem „rakowiak” (*carcinoid*) nadal związane są nieścisłości terminologiczne. W przeszłości mianem rakowiaka określano nowotwór neuroendokrynnny, niezależnie od umiejscowienia ogniska pierwotnego i stopnia złośliwości. Z czasem w Europie do rakowiaków zaliczano tylko nowotwory wywodzące się ze śródowego odcinka prajelita (*midgut*), wydzielające serotoninę i mogące dawać objawy zespołu rakowiaka. Jednakże w klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2010 roku nowotworów neuroendokrynnnych przewodu pokarmowego termin *carcinoid* został przypisany nowotworom neuroendokrynnym G1. Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnnych postuluje rezygnację z terminu „rakowiak” i zastąpienie go nazwą „guz neuroendokrynnny” lub „nowotwór neuroendokrynnny” [2, 3, 5, 15, 16].

Na przestrzeni ostatnich 30 lat zaobserwowano wzrost częstości występowania nowotworów neuroendokrynnnych przewodu pokarmowego o 720%, a jelita cienkiego o 460%. W tym czasie w obrębie jelita cienkiego nastąpił także wzrost udziału nowotworów neuroendokrynnnych w odcinku krętniczym z 52% do 63,6%. Ma to istotne znaczenie, ponieważ nowotwory w tym odcinku w 58% przypadków zachowują się złośliwie, podczas gdy udział tej grupy nowotworów w obrębie całego jelita cienkiego nie przekracza 35% przypadków. Większy wzrost zachorowań zaobserwowano u rasy czarnej i kobiet niż u rasy białej i mężczyzn. O ile wzrost rozpoznawalności NEN w lokalizacji żołądkowej i odbytniczej można częściowo wytłumaczyć rozwojem technik endoskopowych, o tyle nie wyjaśnia on wzrostu zachorowań na NEN jelita cienkiego [2, 3, 5, 17, 18]. W opinii ekspertów Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnnych wykonywanie z szerokich wskazań badań endoskopowych jelita grubego, w tym kolonoskopii przesiewowej (od ok. 20 lat) wpłynęło na wzrost wykrywalności NEN jelita cienkiego. Wykonujący kolonoskopię ocenia bowiem w większości przypadków nie tylko jelito grube, ale także końcowy odcinek jelita cienkiego, a więc miejsce, w którym NEN jelita cienkiego występują najczęściej [19, 20].

Większość guzów znajduje się w końcowym odcinku jelita krętego, w pobliżu zastawki krętniczo-kątniczej i często dają one przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych, a następnie do wątroby. Rokowanie w tych przypadkach jest zwykle niekorzystne i uzależnione od oceny stopnia zaawansowania (*staging*, na podstawie klasyfikacji TNM) i zróżnicowania (*grading*, na podstawie wartości Ki-67) [3, 16]. Pięcioletnie przeżycie uży- skuje 100% chorych z NEN jelita cienkiego w stadium

I i II, 97,1% w stadium III oraz 84,8% w stadium IV. W przypadku oparcia się na stopniu zróżnicowania, przeżycie 5-letnie wynosiło 93,8% dla G1, 83% dla G2 oraz 50% dla G3 [3, 21]. W innych opracowaniach donoszono o 5-letnim przeżyciu 72% chorych w przypadku zajęcia miejscowego, 55% zaś przy obecności przerzutów odległych [3, 22]. Według innych danych europejskich 5-letnie przeżycie chorych z NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego dotyczy 59–74% przypadków [3, 9, 23]. Wyniki wcześniejszych obserwacji wskazywały na 10-letnie przeżycie u 60% chorych bez przerzutów do wątroby w chwili rozpoznania i u 15–25% chorych z obecnymi przerzutami. Wyniki analiz wieloczynnikowych sugerują, że przerzuty nowotworu do węzłów chłonnych, zajęcie wątroby oraz przerzuty odległe poza jamę brzuszną są niezależnie związane z przeżyciem chorych. Ponadto rokowanie może ulec polepszeniu w przypadku usunięcia guza pierwotnego [3].

2. Charakterystyka kliniczna

2.1. Objawy hormonalnie czynnych NET jelita cienkiego — zespół rakowiaka

Zespół rakowiaka występuje u około 20–30% pacjentów z NET jelita cienkiego z przerzutami odległymi. Na zespół rakowiaka składają się objawy spowodowane nadmiernym wydzielaniem przez guz serotoniny i innych związków o aktywności biologicznej (m.in. kininy, prostaglandyny, histamina). Serotonina, wydzielana do spływu krążenia wrotnego, podlega metabolizmowi w wątrobie i nie wywołuje objawów klinicznych. Objawy pojawiają się wówczas, gdy serotonina i inne aminy biogenne są wydzielane bezpośrednio do krążenia systemowego, dlatego najczęściej objawy zespołu rakowiaka występują wtedy, gdy przerzuty NET znajdują się w wątrobie (ok. 95% przypadków) [1, 3].

Objawami klinicznymi zespołu rakowiaka są: a) ze strony skóry (napadowe zaczerwienienie skóry, teleangiektazje, pelagra — zapalenie skóry spowodowane niedoborem witaminy PP wynikającym ze zużycia tryptofanu do produkcji serotoniny przez nowotwór); b) ze strony przewodu pokarmowego (biegunka wydzielnicza, niecharakterystyczne lub kolkowe bóle brzucha); c) ze strony układu sercowo-naczyniowego (choroby zastawki trójdzielnej, pnia płucnego, rzadziej choroby zastawki mitralnej i aorty); d) ze strony układu oddechowego (napadowy skurcz oskrzeli) oraz e) ze strony układu ruchu (bóle kostno-stawowe, miopatie) [3, 24]. Zespół rakowiaka istotnie wpływa na pogorszenie jakości życia chorych z NET jelita cienkiego [25].

Napadowe zaczerwienienie skóry (*flush*) należy do głównych objawów zespołu rakowiaka (60–85% chorych). W przebiegu NET jelita cienkiego (klasyczny

zespół rakowiaka) obecny jest *flush* barwy od białoróżowej do czerwonej, obejmujący twarz i górną część klatki piersiowej, trwający do 30 minut. Czynnikiem wyzwalającym napady mogą być: alkohol, ostre potrawy, stres emocjonalny, leki (inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny). *Flush* w przebiegu NET typu *foregut* (atypowa postać zespołu rakowiaka) jest bardziej intensywny, ma odcień purpurowy i utrzymuje się dłużej (nawet kilka dni) [3, 26].

Jedną z głównych przyczyn zgonu u pacjentów z zespołem rakowiaka są choroby serca — rakowiakowa choroba serca (CHD, *carcinoid heart disease* lub zespół Hedingera), która może dotyczyć 25–50% chorych. Rakowiakowa choroba serca charakteryzuje się głównie występowaniem płytkowych zgrubień tkanki włóknistej na zastawkach prawego serca, doprowadzając do stenoz/niedomykalności zastawki trójdzielnej (najczęstsza wada) i zastawki płucnej. Objawy kliniczne CHD są początkowo słabo zaznaczone, następnie pojawiają się objawy narastającej prawokomorowej niewydolności serca. Rokowanie u chorych z CHD i z ciężką niewydolnością serca [klasa III i IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*)] jest niepomyślne; mediana przeżycia bez leczenia kardiochirurgicznego wynosi 11 miesięcy. Złotym standardem w diagnostyce CHD jest echokardiografia, która powinna być wykonana u wszystkich chorych z zespołem rakowiaka. Należy również pamiętać o możliwych przerzutach NEN do osierdza [3, 27–29].

Przełom rakowiaka jest to rzadkie, zagrażające życiu powikłanie, spowodowane nagłym uwolnieniem substancji biologicznie czynnych do krążenia ogólnego. Objawy obejmują: długotrwałe zaczerwienienie skóry, nasiloną biegunkę lub wymioty, świszczący oddech, wahania ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia czynności układu nerwowego, odwodnienie, wstrząs, ostrą niewydolność nerek lub hiperkalcemię. Przełom może wystąpić samoistnie, w przebiegu infekcji lub w następstwie procedur medycznych: znieczulenia ogólnego, endoskopii, biopsji guza, operacji, embolizacji, terapii radioizotopowej i chemioterapii [3, 30]. W związku z tym zaleca się stosowanie analogów somatostatyn w okresie przedoperacyjnym lub w trakcie operacji u chorych z NEN [3].

2.2. Objawy hormonalnie nieczynnych NEN jelita cienkiego

Obraz kliniczny hormonalnie nieczynnych NEN jelita cienkiego jest związany z objawami miejscowymi. Małe guzy są zwykle bezobjawowe, często stwierdza się je przy okazji poszukiwania źródła przerzutów albo przypadkowo w czasie kolonoskopii na pograniczu krętniczo-kątniczym. Większe guzy, powyżej 1 cm, są zazwyczaj złośliwe i towarzyszą im przerzuty. Naj-

częściej chorzy zgłaszają niespecyficzne dolegliwości: przemijające bóle brzucha i dyskomfort (utrzymujące się latami, często błędnie interpretowane jako zaburzenia czynnościowe) oraz utratę masy ciała i osłabienie. Z upływem czasu dolegliwości się nasilają, mogą prowadzić do przemijającej niedrożności jelita cienkiego wywołanej obecnością masy guza lub reakcją desmoplastyczną krezki. Ponadto odczyn desmoplastyczny może upośledzać ukrwienie jelit, a w ciężkich przypadkach prowadzić do martwicy. Rzadko reakcja desmoplastyczna prowadzi do włóknienia zaotrzewnowego lub wodonercza. Intensywne krwawienie z przewodu pokarmowego jest rzadkim objawem NEN jelita cienkiego [3, 4, 31].

2.3. Objawy NEN wyrostka robaczkowego (aNEN)

Zapalenie wyrostka robaczkowego jest najczęściej pierwszą manifestacją rakowiaka o tym umiejscowieniu. Nowotwory neuroendokrynne wyrostka robaczkowego (aNEN) w ponad połowie przypadków wykrywane są przypadkowo po appendektomii. Większość NEN wyrostka robaczkowego jest wykrywana na wcześniejszym etapie zaawansowania. Sprzyja to wysokiej przeżywalności w przypadku guzów w tej lokalizacji, co szczególnie widać w grupie dzieci, w której ponad 80% rozpoznawanych guzów ma mniej niż 1 cm. Wielkość guza ma zasadnicze znaczenie dla wystąpienia przerzutów, i tak dla zmian o średnicy mniejszej niż 1 cm przerzuty występują u 2%, dla zmian o średnicy 1–2 cm u 50%, a dla zmian większych niż 2 cm — u 80–90% pacjentów [3, 32]. Na podstawie analizy bazy danych utworzonej w badaniach *Surveillance Epidemiology End Results* (SEER) 10-letnie przeżycie stwierdzono u 100% pacjentów z aNEN bez przerzutów do węzłów chłonnych i u ponad 90% u pacjentów z przerzutami, niezależnie od wielkości guza pierwotnego [33].

3. Diagnostyka

3.1. Diagnostyka laboratoryjna

W diagnostyce biochemicznej NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego przydatne jest oznaczenie stężenia chromograniny A (CgA, *chromogranin A*) — markera czulego, lecz niezbyt specyficznego (oznaczanie i interpretację wyników opisano w części poświęconej ogólnej diagnostyce nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego). Znacznie zwiększone stężenie CgA można traktować jako wskaźnik niekorzystnego rokowania [3, 34–36].

U chorych z zespołem rakowiaka czułym wskaźnikiem guza przydatnym w rozpoznaniu i monitorowaniu postępu choroby lub leczenia jest ocena wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA, *5-hydro-*

xyndoleacetic acid) w moczu. Czułość i specyficzność oznaczania 5-HIAA w celu potwierdzenia zespołu rakowiaka wynosi odpowiednio około 70–100% i 85–90% [3]. Oznaczenia stężeń serotoniny we krwi nie jest obecnie zalecane w diagnostyce zespołu rakowiaka [34, 37].

W diagnostyce i ocenie zaawansowania rakowiakowej choroby serca przydatne jest oznaczenie 5-HIAA i N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide*) [3, 34, 38]. Wyniki badań dotyczących nowych biomarkerów wskazują na możliwość wykorzystania testów molekularnych w diagnostyce i monitorowaniu NEN. Po walidacji tych testów zostaną one najpewniej wprowadzone do praktyki klinicznej [39, 40].

Minimalny zakres badań biochemicznych:

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

3.2. Diagnostyka obrazowa i endoskopowa

3.2.1. Lokalizacja ogniska pierwotnego

Diagnostyka chorób jelita cienkiego może obejmować enterografię/enteroklizę tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) lub enterografię/enteroklizę rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*), które pozwalają zlokalizować ognisko pierwotne w jelicie cienkim u około 90–97 % chorych [41–43]. Do badań kontrolnych (*follow-up*) chorób jelita cienkiego powinno się stosować enterografię CT lub MRI, natomiast enteroklizę MRI powinno się wykonać u pacjentów z klinicznym podejrzeniem patologii jelita cienkiego i negatywnym wynikiem badania enterografii MRI/CT [3, 5, 44, 45].

Ultrasonografia (US, *ultrasonography*) ma ograniczone zastosowanie w wykrywaniu ogniska pierwotnego, jest badaniem subiektywnym, a jego wynik zależy od jakości aparatu. Jedynie w indywidualnych przypadkach USG przezbrzusne jelita cienkiego przy użyciu sond o wysokiej częstotliwości umożliwia wykrycie ogniska pierwotnego. Należy jednak zwrócić uwagę na możliwe wtórne zmiany w krezce, takie jak powiększone, hipoechogeniczne węzły chłonne, zwłóknienie/pogrubienie krezki, które mogą być lepiej widoczne niż ukryte w ścianie jelita małe ognisko pierwotne; może to znaleźć zastosowanie we wstępnej diagnostyce chorych podejrzanych o NEN [46].

Diagnostyka endoskopowa jelita cienkiego jest zazwyczaj podejmowana w poszukiwaniu ogniska pierwotnego w przypadku obecności przerzutów o nie-

znanym punkcie wyjścia (często znacznie większych niż punkt wyjścia), niecharakterystycznych objawów ze strony jamy brzusznej lub w poszukiwaniu przyczyny krwawienia do światła przewodu pokarmowego [3, 47]. Powszechne stosowanie kolonoskopii, w tym kolonoskopii przesiewowej, daje nadzieję na wczesne wykrywanie zmian jelita cienkiego. Bezpośrednie uwidocznienie NEN zlokalizowanego w jelicie cienkim jest możliwe podczas kolonoskopii, gdy zmiana guzowata wpukła się przez zastawkę krętniczo-kątniczą do światła kątnicy (są to sytuacje bardzo rzadkie), ale przede wszystkim w czasie rutynowej oceny dystalnego odcinka jelita cienkiego. Kolonoskopia jest również istotna dla wykluczenia synchronicznej choroby nowotworowej oraz daje możliwości leczenia endoskopowego [48]. Ultrasonografia endoskopowa (EUS, *endoscopic ultrasonography*), w odróżnieniu od innych lokalizacji zmian o charakterze GEP NEN, nie ma zastosowania w diagnostyce zmian w jelicie cienkim [3].

Do bezpośredniej oceny błony śluzowej jelita czczego i krętego można wykorzystać **endoskopię kapsułkową** (VCE, *video capsule endoscopy*) oraz enteroskopię wspomaganą balonem lub enteroskopię spiralną, jednak badania te nie są szeroko rozpowszechnione. Pełną ocenę jelita cienkiego uzyskuje się u około 80% pacjentów, a ogólna wydolność diagnostyczna badania wynosi około 55% [3, 49–53]. Czułość VCE w rozpoznawaniu guzów neuroendokrynnych jest stosunkowo niska i w porównaniu z enterografią CT wynosi 29–37,5% v. 50–92% [3, 54]. Należy podkreślić, że nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego ze względu na wydzielane czynniki wzrostowe prowadzące do odczynów desmoplastycznych krezki często powodują istotne zwężenia jelita, co stanowi bezwzględne przeciwwskazanie do wykonania endoskopii kapsułkowej z powodu ryzyka uwięźnięcia kapsułki [55]. Ujemną stroną VCE jest również brak możliwości precyzyjnej lokalizacji zmiany [3, 56–58]. Enteroskopia wspomaganą balonem czy enteroskopia spiralna są wprawdzie pozbawione tej wady, ale ich wydolność diagnostyczna również nie jest zbyt wysoka [3, 59–62]. Enteroskopia daje nie tylko szanse na wykrywanie zmian jelita cienkiego, ale również możliwość leczenia endoskopowego [63].

Diagnostyka radioizotopowa z zastosowaniem znakowanych radioizotopowo analogów somatostatynowych (SRI, *somatostatin receptor imaging*) jest metodą czulszą niż badania radiologiczne. W poszukiwaniu ogniska pierwotnego czułość SRI wynosi około 80% [64, 65]. Badanie z zastosowaniem znaczników pozytonowych (np. ^{68}Ga) jest preferowaną metodą obrazowania, zwłaszcza w przypadku zmian mniejszych niż 1 cm [66]. W poszukiwaniu ogniska pierwotnego i oceny stopnia zaawansowania choroby zaleca się wykonanie SRI

*poziom dowodów według OCEBM [109]

w korelacji z wielofazowym CT/MRI. W przypadku niekompletnej operacji NEN wyrostka robaczkowego lub podejrzenia przerzutów odległych należy wykonać badanie SRI (techniką PET/CT z analogami SSA znakowanymi ^{68}Ga lub SPECT/CT z $^{99\text{mTc}}$ -EDDA/HYNIC octreotate) [67].

3.2.2. Ocena zaawansowania choroby i odpowiedzi na leczenie

Wielo-, najczęściej 3-fazowe badanie CT lub MRI po dożylnym podaniu środka kontrastowego z wypełnieniem światła jelita negatywnym środkiem kontrastowym i SRI umożliwiają monitorowanie przebiegu choroby oraz ocenę odpowiedzi na leczenie (*patrz s. 111–137*).

Minimalny zakres badań obrazowych i endoskopowych:

- W poszukiwaniu ogniska pierwotnego i oceny stopnia zaawansowania choroby zaleca się wykonanie SRI w korelacji z wielofazowym CT/MRI (*poziom dowodów 3).
- Enterografia CT/MRI, enterokliza CT/MRI lub techniki endoskopowe mogą być wymagane w lokalizacji ogniska pierwotnego (*poziom dowodów 3).
- Kolonoskopia z oceną końcowego odcinka jelita krętego w poszukiwaniu zmiany pierwotnej i celem wykluczenia współistniejącej choroby nowotworowej (rak jelita grubego) (*poziom dowodów 4).

3.3. Diagnostyka patomorfologiczna

3.3.1. NEN jelita cienkiego

Nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego różnią się od NET występujących w pozostałych odcinkach przewodu pokarmowego, ponieważ wywodzą się wyłącznie z komórek produkujących serotoninę. Większości z nich charakteryzuje się wysokim stopniem dojrzałości i niską aktywnością proliferacyjną. Rozwijają się więc powoli, dając wolno narastające, niespecyficzne objawy kliniczne. Z tego powodu większość z nich diagnozowana jest jako choroba regionalna i zaawansowana. Diagnostyka NEN jelita cienkiego, z uwagi na specyfikę przebiegu klinicznego, opiera się często na ocenie materiału z biopsji gruboigłowej guza (przerzutu) do wątroby, który bywa pierwszym objawem klinicznym, lub ocenie materiału operacyjnego usuniętego z powodu niedrożności jelita wraz z niezdiagnozowanym przedoperacyjnie guzem.

3.3.1.1. Algorytm diagnostyczny

Raport histopatologiczny pozostaje podstawą w rozpoznaniu guzów neuroendokrynnych, podobnie jak dla innych nowotworów litych. Postać histopatologiczna i stopień zaawansowania określony według aktualnych standardów pozwala na odpowiednie do stanu wiedzy postępowanie terapeutyczne [4].

Ocena makroskopowa NEN jelita cienkiego w materiale pooperacyjnym

W opracowaniu materiału pooperacyjnego usuniętego guza jelita cienkiego powinno się uwzględnić procedury zawarte w standardach Polskiego Towarzystwa Patologów [68], a więc określić:

1. Lokalizację guza w obrębie przesłanego do badania materiału z uwzględnieniem długości przesłanego do badania odcinka jelita, stosunku guza do marginesów resekcji jelita oraz szerokości usuniętej kreszki jelita.
2. Wielkość guza, najlepiej w trzech wymiarach. W przypadku kilku zmian należy podać ich wymiary oraz położenie względem siebie i marginesów resekcji. Należy również określić stosunek guza(-ów) do warstw ściany jelita i kreszki.
3. Obecność i wielkość węzłów chłonnych w krezce.
4. Inne zmiany patologiczne w ocenianym materiale.

Ocena mikroskopowa guzów NEN

Podstawą oceny histopatologicznej pozostają klasyfikacja WHO z 2017 roku [69] i zalecenia Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynnych (ENETS, *European Neuroendocrine Tumor Society*) z 2016 roku [4, 32] uzupełnione o 8. wydanie *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) z 2017 roku [70]. Podobnie jak nowotwory innych odcinków przewodu pokarmowego, NEN jelita cienkiego dzieli się na nowotwory neuroendokrynne wysokozróżnicowane: NET G1 z indeksem proliferacyjnym Ki-67 poniżej 3% i NET G2 z Ki-67 między 3% a 20% oraz NEC z podziałem na grupy NET G3 oraz raki neuroendokrynne (NEC, *neuroendocrine carcinoma*): wielko- lub drobnokomórkowe oraz mieszane nowotwory neuroendokrynne (MiNEN, *mixed endocrine non-endocrine neoplasms*). Kryteria diagnostyczne omówiono w rozdziale 2.2 „Zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)” i tabeli VII. Tak więc ocena histopatologiczna powinna zawierać:

- Typ histologiczny NEN według klasyfikacji WHO z 2017 roku z uzupełnieniem z rozdziału 2.2. „Zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)” (s. 111–137);
- Stopień histologicznej dojrzałości G według ENETS/WHO z 2017 roku.
- Ocenę immunohistochemiczną ekspresji markerów neuroendokrynnych: chromograniny A i synaptofizyny oraz aktywności proliferacyjnej Ki-67/MIB1

*poziom dowodów według OCEBM [109]

Tabela I. Klasyfikacja TNM AJCC/UICC dla NEN jelita cienkiego [32, 71, 72]

Cecha T — guz pierwotny x	Komentarz
TX	Guz nie został zbadany
T0	Nie stwierdza się utkania nowotworu
T1	Nowotwór nacieka blaszkę właściwą błony śluzowej lub błonę podśluzową, średnicy równej 1 cm lub poniżej
T2	Nowotwór nacieka mięśniówkę właściwą lub ma średnicę większą niż 1 cm
T3	Nowotwór przechodzi przez mięśniówkę właściwą do tkanek podsurowiczkowych bez inwazji surowicówki
T4	Nowotwór nacieka otrzewną trzewną lub inne narządy lub przylegające struktury
N — okoliczne węzły chłonne	Komentarz
NX	Węzły nie zostały ocenione
N0	Brak przerzutów do okolicznych węzłów
N1	Przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych
M — przerzuty odległe xx	Komentarz
MX	Nie można określić obecności przerzutów
M0	Brak przerzutów
M1	Obecne przerzuty odległe

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

(jak poniżej w tekście) według procedury opisanej w części ogólnej — obowiązkowe.

- Stopień zaawansowania patomorfologicznego pTNM według ENETS i AJCC/UICC (*Union for International Cancer Control*) – obowiązkowo (tab. I) [32, 71, 72].
- Ocena stopnia klinicznego zaawansowania warunkowo (tab. II) [4].
- Ocena innych markerów immunohistochemicznych, takich jak NSE, CD56, CDX2, serotoniny, receptorów somatostatynowych — warunkowo [4].

Minimalny raport histopatologiczny NEN jelita cienkiego powinien zawierać:

- typ histologiczny nowotworu według klasyfikacji WHO z podziałem na wysokozróżnicowane nowotwory neuroendokrynne (NET G1 i NET G2) z indeksem proliferacyjnym Ki-67 poniżej 20% oraz NET G3 i raki neuroendokrynne (NEC) z indeksem proliferacyjnym powyżej 20% lub nowotwory mieszane (MiNEN);
- stopień histologicznej dojrzałości G odnoszący się do nowotworów wysokozróżnicowanych (NET G1, NET G2, NET G3);

- stopień histopatologicznego zaawansowania pTNM według klasyfikacji ENETS i AJCC/UICC (ważne jest, aby w każdym przypadku podać afiliację klasyfikacji);
- ocenę marginesów chirurgicznych;
- Rozpoznanie histopatologiczne NEN należy obowiązkowo potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi, oceniając ekspresję markerów neuroendokrynnych: synaptofizyny i chromograniny A oraz aktywność proliferacyjną Ki-67 przy użyciu przeciwciała MIB1.

W najnowszej klasyfikacji TNM UICC z 2017 roku [72] występowanie przerzutów do węzłów chłonnych dzieli się na N1 — obecność przerzutów w mniej niż 12 węzłach chłonnych i z nieprzekroczeniem 2 cm średnicy przerzutu oraz N2 — obecność przerzutów w 12 i więcej węzłach chłonnych i/lub obecność przerzutu o średnicy powyżej 2 cm.

Zmianie ulega również klasyfikacja przerzutów odległych.

Wystąpienie przerzutów (cechę M1) podzielono na 3 grupy:

- M1a — przerzuty tylko do wątroby,
- M1b — przerzuty poza wątrobę,
- M1c — przerzuty do wątroby i poza nią.

Stopień klinicznego zaawansowania (*staging*) NEN jelita cienkiego według ENETS przedstawiono w tabeli II [4].

Poniżej (tab. III), dla porównania, przedstawiono nieco mniej rozbudowany stopień klinicznego zaawansowania według AJCC/UICC z 2017 roku [71, 72].

3.3.2. Nowotwory neuroendokrynne wyrostka robaczkowego Patogeneza

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

Najczęściej wysokozróżnicowane NEN stwierdza się w końcowej części wyrostka (75%), rzadziej w części środkowej (15%) i w marginesie proksymalnym (10%). Makroskopowo tworzą one twarde, białozółte, nieotorebkowane guzki o rozprężającym charakterze wzrostu. Natomiast guzy mieszane typu MiNEN, w tym również *goblet cell carcinoid*, są barwy białej, niekiedy mają charakter śluzowy, średnicę 1–5 cm (śr. 2 cm) oraz naciekający charakter wzrostu. Nowotwory te są złośliwe, klasyfikuje się je i leczy jak klasyczne raki gruczołowe wyrostka robaczkowego [3].

3.3.2.1. Algorytm diagnostyczny

W przeciwieństwie do NEN jelita czczego i krętego, w których opracowano podobny konsensus w zakresie oceny stopnia zaawansowania cech T, to w przypadku guzów NEN wyrostka robaczkowego zalecane są

Tabela II. Stopień klinicznego zaawansowania (staging) NEN jelita cienkiego [4]

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M	Zaawansowanie
0	Tis	N0	M0	Nowotwór lokalny
I	T1	N0	M0	Nowotwór lokalny
IIA	T2	N0	M0	Nowotwór lokalny
IIB	T3	N0	M0	Nowotwór lokalny
IIIA	T4	N0	M0	Nowotwór lokalny
IIIB	T1–T4	N1	M0	Nowotwór regionalny
IV	T1–T4	Każda	M1	Nowotwór uogólniony

Tabela III. Stopień klinicznego zaawansowania NEN według AJCC/ UICC z 2017 roku [71, 72]

Stopień klinicznego zaawansowania	Cecha T	Cecha N	Cecha M
Stopień I	T1	N0	M0
Stopień II	T2, T3	N0	M0
Stopień III	T4	Każde N	M0
	Każde T	N1, N2	M0
Stopień IV	Każde T	Każde N	M1

dwie klasyfikacje: ENETS i AJCC/UICC. Wskazane jest stosowanie obu klasyfikacji. Po pierwsze dlatego, że obecnie brak dowodów przemawiających za większą przydatnością jednej z nich. Po drugie, w przypadkach, w których istnieją wątpliwości co do zakresu postępowania terapeutycznego na podstawie jednej klasyfikacji, zastosowanie drugiej może te wątpliwości rozstrzygnąć [3].

Ocena makroskopowa NEN wyrostka robaczkowego

Dość rzadkie występowanie NEN wyrostka robaczkowego powinno być w każdym przypadku przyczyną bardzo dokładnego badania makroskopowego i uważnego pobierania wycinków. W opracowaniu materiału pooperacyjnego usuniętego guza jelita cienkiego powinno się uwzględniać procedury zawarte w standardach Polskiego Towarzystwa Patologów [68]. Należy pobrać wycinki z końca wyrostka, jego części środkowej i podstawy (margines proksymalny od strony jelita grubego) oraz podać wielkość guza.

W opisie makroskopowym należy uwzględnić następujące dane:

- długość wyrostka robaczkowego przesłanego do badania z opisem położenia guza w stosunku do marginesu resekcji,
- ocenę guza — wielkość w trzech wymiarach, wygląd w przekroju,
- stan surowicówki i krezki na wysokości guza — konieczne jest pobranie licznych wycinków.

Ocena mikroskopowa NEN wyrostka robaczkowego

- W ocenie mikroskopowej należy wziąć pod uwagę:
- typ histologiczny NEN według klasyfikacji WHO z 2017 roku [3, 69] z uzupełnieniem z „Zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (patrz s. 111–137);
 - stopień histologicznej dojrzałości G według ENETS [3, 32];
 - obowiązkowo: cenę immunohistochemiczną ekspresji markerów neuroendokrynnych CgA i synaptofizyny oraz aktywności proliferacyjnej Ki-67/MIB1, warunkowo, w przypadku różnicowania przerzutów, zwłaszcza gdy nieznany jest punkt wyjścia nowotworu: ocenę immunohistochemiczną markerów NSE, CD56, CDX2, serotoniny (pozytywna reakcja z cdx-2_i/lub serotoniną wskazują na jelitowe, zwłaszcza w regionie krętniczo-kątniczym, pochodzenie nowotworu [3]);
 - stopień zaawansowania histopatologicznego NEN według ENETS [32] i AJCC/UICC [71, 72] w zakresie cechy T NEN wyrostka robaczkowego przedstawiony w tabeli IV [32, 71, 72].

Czynniki prognostyczne NEN wyrostka robaczkowego

Wielkość guza i naciekanie krezki są istotnymi czynnikami ryzyka NEN wyrostka robaczkowego. Według wytycznych europejskich i amerykańskich stanowią one kryterium podziału na stopnie klasyfikacji pTNM. Przypadki, w których stwierdza się średnicę nowotworu powyżej 1 cm i poniżej 2 cm oraz naciekanie tkanek krezki (*extension into mesoappendix*) należy, według raportu *College of American Pathologists*, traktować jako o niepewnym rokowaniu. Guzy o potencjalnie łagodnym przebiegu mają wielkość poniżej 1 cm i nie naciekają krezki. Podkreślenia wymaga, że według klasyfikacji pTNM z 2010 roku raki NEC wyrostka robaczkowego oraz nowotwory mieszane typu MiNEN, złożone z komponenty klasycznego i neuroendokrynnego raka, również *goblet-cell carcinoid*, są diagnozowane według kryteriów jak dla klasycznych raków, a nie dla NEN.

Poza wyżej wymienionymi cechami w raporcie histopatologicznym powinna się również znaleźć ocena marginesów: proksymalnego, dystalnego, od strony krezki (*mesoappendiceal*) i obwodowego (*radial*) oraz angioinwazji naczyń. Podkreślenia wymaga konieczność zbadania marginesu proksymalnego od strony jelita grubego, ponieważ naciekanie ściany kątnicy/okrężnicy determinuje wybór metody leczenia. Szczegółnej uwagi przy ocenie preparatów wymagają również drobne naczynia okołosurowicówkowe, które mogą być pominięte,

Tabela IV. Klasyfikacja pTNM dla NEN wyrostka robaczkowego według ENETS [32] i 8. wydania AJCC /UICC z 2017 roku [71, 72]

Cecha T	ENETS	AJCC/UICC
x	Guz nie został zbadany	
0	Nie stwierdza się utkania nowotworu	
T1	Nowotwór o największej średnicy ≤ 1 cm naciekający błonę podśluzową i mięśniówkę właściwą	Nowotwór o największej średnicy ≤ 2 cm
T2	Nowotwór ≤ 2 cm naciekający błonę podśluzową, mięśniówkę właściwą i/lub naciekający podsurowicówkę i/lub mesoappendix na obszarze średnicy ≤ 3 mm	Nowotwór o średnicy > 2 cm i mniejszej niż 4 cm
T3	Nowotwór > 2 cm i/lub naciekający tkanki podsurowicówkowe lub mesoappendix na obszarze > 3 mm	Nowotwór o średnicy > 4 cm lub nowotwór z inwazją tkanek podsurowicówkowych lub z zajęciem mesoappendix (krezki wyrostka robaczkowego)
T4	Nowotwór naciekający surowicówkę lub okoliczne narządy	Nowotwór naciekający otrzewną lub bezpośrednio inne przylegające narządy lub struktury (z wyjątkiem bezpośredniego śródściennego nacieku przylegającej surowicówki lub ściany jelita)
Cecha N		
Nx	Węzły chłonne niedostępne w badaniu histopatologicznym	
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych	
N1	Obecny przerzut lub przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych	
Cecha M		
Mx	Brak możliwości oceny histopatologicznej przerzutów odległych	
M0	Brak przerzutów	
M1	Obecny przerzut lub przerzuty odległe	

zwłaszcza przy niedokładnym pobieraniu wycinków z obwodu guza [3].

Klasyfikacja UICC z 2017 roku podobnie jak w przypadku jelita cienkiego różnicuje w klasyfikacji wyrostka robaczkowego przerzuty (M1) w sposób następujący:

- M1a — przerzuty tylko do wątroby,
- M1b — przerzuty poza wątrobę,
- M1c — przerzuty do wątroby i poza nią.

Stopień klinicznego zaawansowania według tej samej klasyfikacji dla wyrostka robaczkowego jest niemal identyczny z klasyfikacją dla jelita cienkiego. Zmiana dotyczy jedynie niewyróżniania przy ocenie przerzutów do węzłów cech N1 i N2 zależnych od liczby węzłów i masy przerzutu, a jedynie odnotowanie wystąpienia przerzutu N1 [72].

Minimalny zakres badań patomorfologicznych:

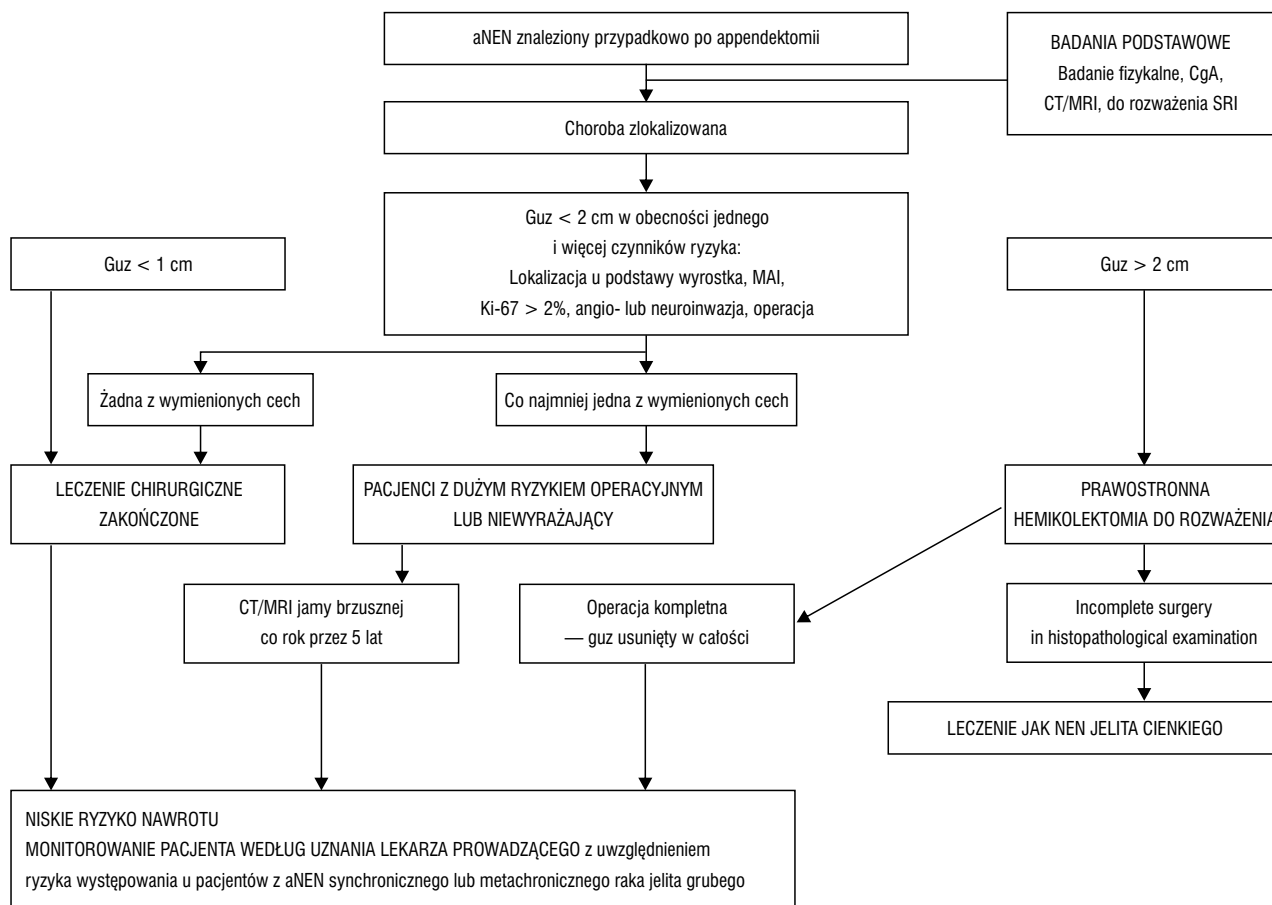
- Minimalny raport histopatologiczny NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego powinien zawierać:
- typ histologiczny nowotworu według klasyfikacji WHO z podziałem na wysokozróżnicowane nowotwory neuroendokrynne (NEN) oraz raki neuroendokrynne (NEC) lub nowotwory mieszane (MiNEN);
- stopień histologicznej dojrzałości G odnoszący się do nowotworów wysokozróżnicowanych (NEN G1, NEN G2);

- stopień histopatologicznego zaawansowania pTNM według klasyfikacji ENETS i AJCC/UICC (ważne, aby w każdym przypadku podać afiliację klasyfikacji);
- ocenę marginesów chirurgicznych.
- Rozpoznanie histopatologiczne NEN należy obowiązkowo potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi, oceniając ekspresję markerów neuroendokrynnych synaptofizyny i CgA oraz aktywność proliferacyjną Ki-67 przy użyciu przeciwciała MIB1.

4. Leczenie

4.1. Leczenie chirurgiczne

Nowotwory neuroendokrynne części przewodu pokarmowego określanej jako *midgut* lokalizują się najczęściej w końcowym odcinku jelita cienkiego lub w wyrostku robaczkowym. Często występują w postaci wieloogniskowej z równoczesnymi przerzutami do wątroby [3, 73]. Leczeniem z wyboru NEN w lokalizacji jelitowej jest odcinkowa lub wieloodcinkowa resekcja z limfadenektomią jako postępowanie radykalne lub operacja paliatywna, cytoredukcyjna, zmniejszająca masę guza o około 90% [3]. W miarę możliwości należy usunąć ognisko pierwotne, nawet w sytuacji uogólnienia choroby, z równoczesną resekcją lub wyluszczeniem zmian przerzutowych wątroby [74].



*Wykonanie SRI zależy od doświadczenia i wyboru ośrodka leczącego, brak dowodu na skuteczność i konieczność takiego postępowania diagnostycznego.

**Pacjenci, którzy nie mogą być operowani z powodu chorób towarzyszących lub niewyrażający zgody na leczenie operacyjne.

Rycina 1. Algorytm postępowania terapeutycznego i monitorowania guzów neuroendokrynych wyrostka znalezionych przypadkowo w czasie appendektomii z powodu ostrego zapalenia wyrostka lub innej procedury ginekologicznej lub chirurgicznej w jamie brzusznej (zmodyfikowano według [75])

aNENs — nowotwór neuroendokryny wyrostka; MAI (mesoappendiceal invasion) — naciekanie krezki wyrostka; MRI (magnetic resonance imaging) — rezonans magnetyczny; NEN (neuroendocrine neoplasms) — nowotwór neuroendokryny; SRI (somatostatin receptor imaging) — obrazowanie receptora somatostatyny; USG — badanie ultrasonograficzne

- Leczenie aNEN zależy głównie od wielkości guza i stopnia naciekania guza pierwotnego [75, 76, 77]. Wskazaniem do wykonania prawostronnej hemikolektomii są następujące cechy guza:
- średnica większa niż 2 cm aNEN G1/G2 [NET zakwalifikowane jako co najmniej T3 (ENETS) lub T2 (UICC/AJCC)] [5, 13, 78–82];
- położenie guza u podstawy wyrostka (nie udowodniono jednak, aby rokowanie było gorsze, a w takich wypadkach należy zawsze brać pod uwagę większą częstość występowania powikłań niż w przypadku prostej appendektomii) [79, 83–86];
 - guz każdej wielkości naciekający kreskę wyrostka (MAI, mesoappendiceal invasion) (nie udowodniono korelacji pomiędzy wielkością guza i MAI, co stawia pod znakiem zapytania arbitral-

- nie przyjętą przez ENETS głębokość naciekania 3 mm jako granicą pomiędzy T2 < 3 mm i T3 > 3 mm) [5];
 - obecność guza w marginesie resekcji R1, brak możliwości oceny doszczętności wycięcia guza lub wątpliwości co do doszczętności wycięcia nowotworu [5, 80, 81, 86];
 - cecha G2 według WHO [87];
 - neuro- i angioinwazja V1, naciekanie naczyń chłonnych L1 — zwiększają ryzyko meta do węzłów chłonnych [82];
- Rakowiak śluzowo-komórkowy (goblet cell carcinoid), MiNEN, raki NEC G3 wyrostka robaczkowego obecnie nie są klasyfikowane jako NEN, powinny być traktowane i leczone według zaleceń dla gruczolakoraka [5, 32, 71, 76].

W przypadku NEN wyrostka robaczkowego z przerzutami do wątroby rekomendowanym postępowaniem jest prawostronna hemikolektomia z usunięciem przerzutów (resekcje nieanatomiczne i anatomiczne) [74].

W przypadku przerzutów mnogich należy rozważyć operację paliatywnego usunięcia przerzutów (wycięcie, termoablacja, chemoembolizacja) [5, 32].

Minimalny zakres leczenia chirurgicznego:

- Leczeniem chirurgicznym w guzach jelita cienkiego jest doszczętne usunięcie guza w granicach zdrowych tkanek wraz z węzłami chłonnymi (*poziom dowodów 3).
- W leczeniu paliatywnym należy rozważyć postępowanie cytoredukcyjne (*poziom dowodów 3).
- W guzach wyrostka robaczkowego mniejszych niż 2 cm, bez czynników ryzyka — wycięcie wyrostka robaczkowego.

W guzach o średnicy ponad 2 cm oraz w guzach bardziej zaawansowanych powinno się leczyć za pomocą prawostronnej hemikolektomii (*poziom dowodów 3) (ryc. 1).

4.2. Leczenie farmakologiczne objawowe

4.2.1. Leczenie objawowe w zespole rakowiaka

- Długodziałające analogi somatostatyny: 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) są złotym standardem leczenia zespołu rakowiaka (*patrz s. 111–137*). Przed rozpoczęciem terapii SSA wykonanie radioizotopowego obrazowania receptorów somatostatynowych nie jest konieczne.
- W przypadku braku zadowalającej kontroli objawów przy rutynowym leczeniu długodziałającymi analogami somatostatyny należy rozważyć: skrócenie okresu pomiędzy podaniami, zwiększenie dawki SSA i/lub zastosowanie dodatkowo krótkodziałającego SSA (oktreotyd, roztwór do wstrzykiwań 100 µg/amp.).
- W przypadku oporności na SSA u części chorych można stwierdzić korzystny efekt nowych SSA — pasyreotydu [92]. Trwają badania kliniczne nad zastosowaniem nowego leku hamującego biosyntezę serotoniny — telotristatu (LX1032) — u chorych z zespołem rakowiaka [93, 94].
- W leczeniu objawowym chorych z zespołem rakowiaka stosuje się również loperamid, ondansetron oraz enzymy trzustkowe i witaminy z grupy B przy ich niedoborach [23].
- Chorzy z rakowiakową chorobą serca wymagają stałej opieki w referencyjnych ośrodkach kardiologicznych i kardiochirurgicznych [27].

4.2.2. Leczenie przełomu rakowiaka

- Nie ma jednoznacznych zaleceń co do postępowania w trakcie przełomu rakowiaka opartych na medycynie opartej na dowodach naukowych (EBM, *evidence-based medicine*) [3].
- Podstawowe znaczenie ma jak najszybsza terapia analogiem somatostatyny; najczęściej stosuje się krótkodziałający SSA w dużej dawce dożylnie (oktreotyd: od 25–500 µg/h *i.v.*; średnio 100–200 µg/h *i.v.*) [30].
- W przełomie rakowiaka (zwłaszcza w przebiegu NET typu *foregut*) można również rozważyć stosowanie glikokortykosteroidów oraz leków przeciwhistaminowych.
- Konieczne jest intensywne leczenie objawowe: odwodnienia, ostrej niewydolności nerek, hiperkalcemii, nadciśnienia tętniczego lub hipotonii, niewydolności serca, infekcji [3].

4.2.3. Przygotowanie chorych z NET jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego do operacji

- Nie ma jednoznacznych zaleceń co do postępowania w przypadku przygotowania chorych z NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego do operacji [95].
- U chorych z zespołem rakowiaka należy rozważyć przedoperacyjne zastosowanie krótkodziałających SSA bez względu na terapię długodziałającymi SSA (np. oktreotyd 200–300 µg *s.c.* przed operacją i/lub ciągły wlew 50–100 µg/h w trakcie operacji i/lub 24–48 h po niej) [3]. Przed operacją należy rozważyć konsultację kardiologiczną.
- U chorych z nieczynnymi hormonalnie NEN zaleca się, aby podczas operacji był dostępny krótkodziałający SSA, który będzie można podać w niestabilnej sytuacji hemodynamicznej [3].

4.3. Leczenie systemowe w NEN jelita cienkiego w okresie uogólnienia

4.3.1. Długodziałające analogi somatostatyny

- Długodziałające analogi somatostatyny: oktreotyd LAR (30 mg *i.m.* co 4 tygodnie), lanreotyd Autogel (120 mg *s.c.* co 4 tygodnie) są lekami I rzutu stosowanymi w celu stabilizacji choroby nowotworowej u chorych z wysokozróżnicowanym NET jelita cienkiego w okresie uogólnienia (*patrz s. 111–137*) [96, 97].

4.3.2. Terapia radioizotopowa znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny (PRRT)

- U chorych z NET jelita cienkiego w okresie uogólnienia z progresją w trakcie leczenia SSA, z wysoką ekspresją receptorów somatostatynowych należy rozważyć w pierwszej kolejności leczenie znakowa-

*poziom dowodów według OCEBM [109]

nymi izotopowo analogami somatostatyny (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*) [98]. Kwalifikacja oraz przebieg leczenia odbywa się zgodnie z zasadami opisanymi w „Zaleceniach ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)”.

- U chorych, u których badanie SRI jest ujemne, a stwierdza się gromadzenie ^{131}I -MIBG w guzie lub przerzutach, można rozważyć leczenie ^{131}I -MIBG [99].

4.3.3. Terapie celowane — ewerolimus

- Terapia ewerolimusem jest skuteczna u chorych z nieczynnymi hormonalnie wysokozróżnicowanymi NET przewodu pokarmowego, w tym NET jelita cienkiego, w okresie uogólnienia [100]. Terapię ewerolimusem można rozważyć u chorych z uogólnionym NET jelita cienkiego w okresie progresji po nieskutecznym leczeniu SSA i nieskuteczności lub niemożności zastosowania innych metod leczenia (w tym PRRT). Obecnie w Polsce terapia ewerolimusem w tym wskazaniu nie jest refundowana.

4.3.4. Chemioterapia

- Chemioterapia, z powodu małej skuteczności, nie jest zalecana jako leczenie I rzutu chorych z wysokozróżnicowanymi NET jelita cienkiego z przerzutami. Stosuje się ją wyłącznie w przypadkach zaawansowanych NET jelita cienkiego przy nieskuteczności innych metod leczenia. Do rozważenia jest chemioterapia metronomiczna według schematu CAPTEM (temozolomid + kapecytabina) oparta na niewielkich prospektywnych badaniach II fazy przeprowadzonych na niewielkich grupach chorych [101–103]. Zasady leczenia chemioterapią zostały omówione w części „Zalecenia ogólne dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)” (s. 111–137).

Goblet cell carcinoma (GCC)

- Szczególną formę nowotworów neuroendokrynnych wyrostka stanowią *goblet cell carcinoid* wyrostka — rzadkie i agresywne nowotwory charakteryzujące się zarówno komponentą gruczolową, jak i neuroendokrynną, o agresywnym przebiegu [104, 105].
- Chemioterapia uzupełniająca — kwalifikacja na zasadach jak w raku jelita grubego: zalecana w stopniu zaawansowania III (pT3, pT4, N+) według schematu FOLFOX pomimo iż brak jest badań

randomizowanych, dostępne są jedynie doniesienia naukowe z poszczególnych ośrodków [5, 106].

- W przypadku choroby rozlanej lub nawrotu po radykalnym leczeniu chirurgicznym, ze względu na przebieg choroby zbliżony do raków gruczolowych jelita grubego, zaleca się stosowanie schematów chemioterapii jak w raku jelita grubego (FOLFOX, FOLFIRI). Chemioterapia dootrzewnowa w hipertermii z użyciem mitomycyny (HIPEC) i chemioterapii systemowej oraz cytoredukcyjną chirurgią może poprawić rokowanie u chorych z rozsiewem lub nawrotem GCC do otrzewnej [107, 108].

Minimalny zakres leczenia farmakologicznego i radioizotopowego NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego

- Długodziałające SSA stanowią leczenie z wyboru w przypadku hormonalnie czynnych NET jelita cienkiego (zespołu rakowiaka i przełomu rakowiaka) (*poziom dowodów 1) [109].
- W przypadku NET jelita cienkiego w okresie uogólnienia (hormonalnie czynne i nieczynne) należy zastosować długodziałające SSA (działanie antyproliferacyjne) (*poziom dowodów 1).
- U chorych z NET jelita cienkiego w okresie uogólnienia z progresją w trakcie leczenia SSA, z wysoką ekspresją receptorów somatostatynowych należy rozważyć w pierwszej kolejności leczenie radioizotopowe (*poziom dowodów 1), a następnie terapie celowane — ewerolimus (*poziom dowodów 1). U pacjentów z niską ekspresją receptorów somatostatynowych wskazana jest terapia celowana.
- Po wyczerpaniu powyższych dostępnych terapii w wybranych przypadkach można rozważyć chemioterapię (*poziom dowodów 4).

5. Monitorowanie

W ocenie przebiegu i skuteczności leczenia chorych z objawami zespołu rakowiaka przydatne może być oznaczenie CgA i 5-HIAA. U chorych leczonych SSA obniżenie wydalania 5-HIAA oraz stężenia CgA idą w parze ze zmniejszeniem intensywności i częstości objawów klinicznych (zaczernienie skóry, biegunka). Niemniej jednak uważa się, że wydalanie 5-HIAA nie odzwierciedla tak precyzyjnie progresji zmian czy odpowiedzi na leczenie jak monitorowanie stężenia CgA. Obserwowano dużą zgodność (80%) między zmianą wielkości guza a zmianą stężenia CgA. Jeszcze większą zgodność (88%) stwierdzono w grupie chorych z guzami niewydzielającymi, w której nie ma możliwości wykorzystania innego markera [2, 3, 34]. Jednakże u niektórych chorych obserwowano bardzo dobrą odpowiedź kliniczną na leczenie zespołu rakowiaka SSA, czemu nie towarzyszyło obniżenie stężeń CgA [3].

*poziom dowodów według OCEBM [109]

Częstość badań kontrolnych zależy od stopnia zróżnicowania i zaawansowania NEN oraz zastosowanego leczenia (*patrz s. 111–137*). Badanie kliniczne i badania dodatkowe — badania obrazowe (trójfazowe badanie CT jamy brzusznej oraz radioizotopowe obrazowanie receptorów somatostatynowych SRI) i wskaźniki biochemiczne (CgA i 5-HIAA) powinny być okresowo kontrolowane. Po radykalnym leczeniu: u chorych z NET G1 i G2 — co 6–12 miesięcy. W przypadku guza resztkowego bądź przerzutów: u chorych z NET G1–G2 — co 3–6 miesięcy. W przypadku G3, NEC: co 2–3 miesiące [110]. U chorych z rakowiakową chorobą serca badanie echokardiograficzne i ocenę stężenia NT-proBNP należy powtarzać co najmniej co 12 miesięcy. W przypadku progresji choroby kontrolne badania obrazowe i biochemiczne należy wykonywać częściej — co 3 miesiące [38, 110].

Minimalny zakres badań do monitorowania leczenia i przebiegu choroby:

- Monitorowanie przebiegu choroby i leczenia powinno być indywidualne dla każdego pacjenta. Należy wziąć pod uwagę obraz kliniczny, stopień zaawansowania histologicznego i klinicznego choroby oraz zastosowane leczenie. W przypadku wysokozróżnicowanych aNET o maksymalnej średnicy guza nowotworowego poniżej 1 cm i statusie resekcji (R0) dalsza obserwacja nie jest konieczna. Chorzy z NET-G1 powinni być monitorowani co 6–12 miesięcy, z NET-G2 — co 3–6 miesięcy, a z NEN-G3 — co 3 miesiące.
- Minimalny zakres badań obejmuje: CgA, 5-HIAA (w wybranych przypadkach) i trójfazowe badanie CT oraz radioizotopowe obrazowanie receptorów somatostatynowych (SRI); u chorych z rakowiakową chorobą serca co 6–12 miesięcy należy wykonać echokardiografię i pomiar NT-proBNP.