



Nowotwory neuroendokrynne jelita grubego — zasady postępowania (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Starzyńska T, Londzin-Olesik M., Bąldys-Waligórska A. i wsp. Colorectal neuroendocrine neoplasms — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol* 2017; 68 (2): 250–260.

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronach 259–260

Teresa Starzyńska^{1*}, Magdalena Londzin-Olesik², Agata Bąldys-Waligórska^{3}, Tomasz Bednarczuk^{4**}, Jolanta Blicharz-Dorniak^{5**}, Marek Bolanowski^{5**}, Agnieszka Boratyn-Nowicka^{6**}, Małgorzata Borowska^{2**}, Andrzej Cichocki^{7**}, Jarosław B. Ćwikła^{8**}, Andrzej Deptała^{9**}, Massimo Falconi^{10**}, Wanda Foltyn^{11**}, Daria Handkiewicz-Junak^{12**}, Alicja Hubalewska-Dydejczyk^{3**}, Barbara Jarzab^{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**}, Michał Lipiński^{24**}, Bogdan Marek^{14**}, Anna Nasierowska-Guttmejer^{25**}, Ewa Nowakowska-Duła^{26**}, Joanna Pilch-Kowalczyk^{27**}, Piotr Remiszewski^{28**}, Violetta Rosiek^{11**}, Marek Ruchała^{29**}, Lucyna Siemińska^{14**}, Anna Sowa-Staszczak^{3**}, Katarzyna Steinhof-Radwańska^{27**}, Janusz Strzelczyk^{11**}, Krzysztof Sworczak^{22**}, Anelli Syrenicz^{30**}, Andrzej Szawłowski^{31**}, Marek Szczepkowski^{32**}, Ewa Wachuła^{6**}, Wojciech Zajęcki^{3**}, Anna Zemczak^{2**}, Wojciech Zgliczyński^{33**}, Beata Kos-Kudła^{9**}**

¹Katedra i Klinika Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

²Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

³Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

⁴Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

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

⁶Katedra Onkologii i Radioterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

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

⁸Katedra Radiologii, Wydział Nauk Medycznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn

⁹Klinika Onkologii i Hematologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa

¹⁰Pancreas Translational & Clinical Research Centre, Università Vita e Salute, Milano, Italy

¹¹Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

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

²⁴Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa

²⁵Zakład Patologii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

²⁶Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

²⁷Zakład Medycyny Nuklearnej i Diagnostyki Obrazowej, Katedra Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

*pierwszy autor,

**pozostali autorzy zaleceń ułożeni w kolejności alfabetycznej,

***senior autor



prof. Teresa Starzyńska M.D., Katedra i Klinika Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin
e-mail: testa@pum.edu.pl

²⁸Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny²⁹Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań³⁰Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin³¹Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie³²Klinika Chirurgii Kolorektalnej, Ogólnej i Onkologicznej, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa³³Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Streszczenie

Nowotwory/guzy neuroendokrynne (NEN/NET) jelita grubego są rozpoznawane coraz częściej, szczególnie guzy odbytnicy. To zjawisko jest najprawdopodobniej związane z powszechnym wykonywaniem kolonoskopii przesiewowych. Coraz więcej przemawia za tym, że NEN odbytnicy i okrężnicy to dwie odrębne choroby. Nowotwory neuroendokrynne odbytnicy są najczęściej zmianami niewielkich rozmiarów, cechują się niskim lub umiarkowanym stopniem złośliwości histologicznej, dobrym rokowaniem i większość z nich kwalifikuje się do leczenia endoskopowego. Natomiast NEN okrężnicy to często nowotwory agresywne, niskozróżnicowane, o złej lub niepewnej prognozie, wymagające operacji. Zasady postępowania z tymi chorymi stale się zmieniają. Opierając się na najnowszym piśmiennictwie oraz ustaleniach wypracowanych na spotkaniu roboczym Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych (grudzień 2016 r.) w pracy uzupełniono i uaktualniono dane i wytyczne postępowania dotyczące NEN jelita grubego, opublikowane w Endokrynologii Polskiej 2013; 64: 494–504.

Słowa kluczowe: nowotwory neuroendokrynne jelita grubego; epidemiologia; diagnostyka; leczenie; monitorowanie

1. Epidemiologia

1.1. Wprowadzenie

Nowotwory/guzy neuroendokrynne (NEN/NET, *neuroendocrine neoplasms/tumours*) jelita grubego są wykrywane coraz częściej i liczba ta będzie wzrastać z uwagi na powszechność stosowania kolonoskopii, w tym badań przesiewowych oraz usuwanie wszystkich rozpoznanych zmian [1–9]. Autorzy konsensusu Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynnych (ENETS, *European Neuroendocrine Tumor Society*) z 2016 roku podkreślają, że coraz więcej przemawia za tym, że NEN odbytnicy i okrężnicy to dwie odrębne choroby [9].

1.2. Epidemiologia

Nowotwory neuroendokrynne odbytnicy są najczęściej zmianami niewielkich rozmiarów (większość nie przekracza 1 cm) i cechują się niskim lub umiarkowanym stopniem złośliwości histologicznej (G1, G2), natomiast NEN okrężnicy to często nowotwory agresywne, słabo zróżnicowane, o wyższym stopniu złośliwości (G3). Nowotwory neuroendokrynne okrężnicy stanowią 7,8%, natomiast odbytnicy 13,7% wszystkich nowotworów neuroendokrynnych [2]. Najczęstszą lokalizacją guzów okrężnicy jest kątnica, przy tym umiejscowieniu częściej chorują kobiety [2]. Średni wiek zachorowania to 70 lat [3]. Guzy odbytnicy są drugą co do wielkości grupą NEN w przewodzie pokarmowym. Stanowią one około 1% wszystkich guzów odbytnicy. Są wykrywane raz na 1000–2000 badań endoskopowych [1, 5, 6, 10]. Od roku 2000 NEN odbytnicy występują/są rozpoznawane częściej niż NEN jelita cienkiego [9]. Zjawisko to jest najprawdopodobniej związane z powszechnym

wykonywaniem kolonoskopii przesiewowych [1, 8, 9]. Według autorów japońskich i koreańskich NEN odbytnicy nieco częściej występują u mężczyzn niż u kobiet [współczynnik M/K — 1,5 i iloraz szans (OR, *odds ratio*) 1,9] [11]. Natomiast dane amerykańskie i polskie wykazują podobną liczbę tych nowotworów u obu płci [2, 5, 9]. W USA zachorowalność na te nowotwory jest najwyższa wśród Azjatów (OR = 10) i przedstawicieli rasy czarnej (OR = 1,96) [8, 11].

Średni wiek chorych z NEN odbytnicy wynosi 56 lat. Dane statystyczne podają 4,2 przypadku NEN odbytnicy na milion mieszkańców [8, 11].

Nowotwory neuroendokrynne odbytnicy występują najczęściej jako zmiany pojedyncze. W piśmiennictwie opisano także zmiany mnogie. Rekomenduje się pełną kolonoskopię w przypadku obecności zmian neuroendokrynnych w obrębie odbytnicy [12].

2. Charakterystyka kliniczna

2.1. Charakterystyka kliniczna i symptomatologia

Nowotwory neuroendokrynne okrężnicy i odbytnicy wywodzą się z dwóch rodzajów komórek. Są to:

- komórki enterochromafinowe (EC, *enterochromaffin cells*) wydzielające serotoninę, znajdujące się głównie w części wstępującej okrężnicy;
- komórki L wydzielające peptyd podobny do glukagonu (GLP, *glucagon-like peptide*) i peptyd YY, znajdujące się w pozostałej części okrężnicy oraz odbytnicy [8].

Nowotwory neuroendokrynne jelita grubego cechuje brak wydzielania specyficznych hormonów, a objawy kliniczne korelują z ich umiejscowieniem i stopniem zaawansowania [8].

Objawy związane z nowotworem neuroendokrynnym okrężnicy są niespecyficzne. Głównie jest to zmiana charakteru wypróżnień (najczęściej biegunka), a w chorobie zaawansowanej bóle brzucha, spadek masy ciała, wyczuwalna palpacyjnie zmiana w jamie brzusznej. Dołączyć się mogą również osłabienie, spadek tolerancji wysiłku, które często są związane z utratą krwi przez przewód pokarmowy. Ponadto możliwe jest wystąpienie niedrożności przewodu pokarmowego, często wymagające pilnej interwencji chirurgicznej. Wymienione objawy są podobne dla wszystkich nowotworów występujących w tej części przewodu pokarmowego, nasuwając wstępne podejrzenie gruczolaka — najczęstszego nowotworu jelita grubego. Mimo występowania komórek odpowiedzialnych za wydzielanie serotoniny zespół rakowiaka z charakterystycznymi objawami występuje rzadko (< 5%) [3]. Według największej bazy danych SEER w momencie rozpoznania jedynie około 45% stanowią zmiany o charakterze miejscowym [13]. Przerzuty odległe występują u 16–40% chorych. Przeżycie 5-letnie w przypadku guzów okrężnicy jest najgorsze spośród wszystkich nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego i wynosi 40–70% w zależności zarówno od wielkości zmiany pierwotnej, stopnia dojrzałości histologicznej, jak i stopnia zaawansowania klinicznego [2, 13]. Średni czas przeżycia w przypadku zmiany miejscowo zaawansowanej wynosi 261 miesięcy i ulega skróceniu w przypadku przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i przerzutów odległych do odpowiednio 36 miesięcy i 5 miesięcy [8, 13].

Nowotwory neuroendokrynne odbytnicy najczęściej znajdowane są przypadkowo w trakcie badania endoskopowego. Objawy również są niespecyficzne, obejmują zmianę charakteru wypróżnień, krwawienie z przewodu pokarmowego czy bolesne parcie na stolec. Zespół rakowiaka jest prawie niespotykany z uwagi na bardzo rzadkie występowanie komórek EC wydzielających serotoninę w tej lokalizacji (0,1%). Zdecydowana większość (75–85%) znajdowanych zmian ma charakter miejscowy w momencie rozpoznania. Przeżycie 5-letnie wynosi 75–100% w zależności od stopnia dojrzałości histologicznej, indeksu proliferacyjnego i stopnia zaawansowania klinicznego [2].

Zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) i inne zespoły genetycznie uwarunkowane są bardzo rzadko związane z NEN jelita grubego [7, 8]. Występowanie NEN u krewnych pierwszego stopnia 4-krotnie zwiększa ryzyko zachorowania na te nowotwory.

U 13% chorych z NEN jelita grubego dochodzi do rozwoju drugiego nowotworu [2, 4, 5]. Przewód pokarmowy, w tym jelito grube, jest najczęstszą lokalizacją

guzów synchronicznych, natomiast nowotwory metachroniczne dotyczą głównie płuc, prostaty i układu moczowego. Rozpoznanie nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumor*) żołądka jako zmiany metachronicznej u pacjenta z NEN odbytnicy opisali polscy autorzy [14].

3. Diagnostyka

3.1. Diagnostyka biochemiczna

Nie dysponujemy markerem specyficznym dla nowotworów neuroendokrynnych jelita grubego. Oznaczanie stężenia chromograniny A (CgA, *chromogranin A*) w surowicy krwi nadal pozostaje najcenniejszą metodą monitorowania leczenia i prognozowania przebiegu choroby. Stężenie CgA może być podwyższone i korelować ze stopniem nasilenia choroby nowotworowej [15, 16] (*poziom dowodów 3).

Z uwagi na to, że guzy tej części przewodu pokarmowego rzadko wydzielają serotoninę, stężenie kwasu 5-hydroksyindolooctowego w dobowej zbiorce moczu najczęściej pozostaje w granicach normy. Stężenie kwaśnej fosfatazy w surowicy może być podwyższone w przypadkach nowotworów wykazujących ekspresję frakcji specyficznej dla gruczolu krokowego [8, 17, 18] (*poziom dowodów 5).

Minimalny zakres badań biochemicznych:

— CgA w surowicy krwi pozostaje najważniejszym markerem biochemicznym w diagnostyce, monitorowaniu i prognozowaniu w NEN jelita grubego.

3.2. Diagnostyka patomorfologiczna

3.2.1. Patogeneza

Podobnie jak opisane wcześniej NEN w innych umiejscowieniach w przewodzie pokarmowym, NEN jelita grubego dzielą się na nowotwory neuroendokrynne wysokozróżnicowane z indeksem proliferacyjnym Ki-67 poniżej 3% — NET G1, z indeksem proliferacyjnym Ki-67 od 3% do 20% — NET G2 i z Ki-67 powyżej 20% — NEC (NEC, *neuroendocrine carcinoma*): rak wielko- lub drobnokomórkowy oraz mieszane nowotwory neuroendokrynne (MiNEN, *mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms*). Ponadto nieliczną grupę stanowią guzy wysokozróżnicowane z indeksem proliferacyjnym Ki-67 powyżej 20% określane terminem „NET G3” według 8. wydania *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) z 2017 roku [19]. Kryteria diagnostyczne omówiono w rozdziale 2.2 i przedstawiono w tabelach V–VII „Zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)” (s. 115–118).

Tabela I. Patogeneza NEN okrężnicy i odbytnicy [8]

Komórka enterochromafinowa (EC, enterochromaffin cells)	EC cell NEN są nowotworami neuroendokrynnymi środkowego odcinka prajelita (<i>midgut-type NEN</i>): — występują głównie w prawej połowie okrężnicy — charakteryzują się produkcją serotoniny — wykazują podobne cechy histologiczne i cytochemiczne jak NEN okolicy krątniczo-kątniczej — morfologicznie tworzą lite gniazda z obwodowo ułożoną palisadą komórek, czasem struktury rozetkowe lub sitowate i bardzo rzadko lite pola — często stwierdza się obecność desmoplastycznego podścieliska — stopień dojrzałości odpowiada G1 lub G2 — średnica guza wynosi około 4,9 cm — immunoekspresja CDX2 jest pozytywna
Komórka L	L cell NEN są nowotworami tylnego odcinka prajelita (<i>hindgut type NEN</i>): — występują w dystalnym odcinku okrężnicy i odbytnicy — produkują peptyd podobny do glukagonu (GLP-1, glucagon-like peptides), PP/PYY, serotoninę (30%) i somatostatynę (20%) — zwykle tworzą podśluzówkowe, pojedyncze guzki, polipowate, pokryte nabłonkiem jelitowym — ponad połowa guzków ma wielkość < 1 cm — w obrazie mikroskopowym tworzą struktury trabekularne, rzadziej rozetkowe lub cewkowe — nie stwierdza się immunoekspresji CDX2

Nowotwory neuroendokrynne okrężnicy są nowotworami potencjalnie złośliwymi. We wczesnym okresie tworzą polipy przypominające obrazem makroskopowym gruczolaki. Jednak w momencie rozpoznania najczęściej są egzofitycznymi guzami, które w ocenie mikroskopowej diagnozowane są jako raki neuroendokrynne lub nowotwory mieszane typu MiNEN. Większość NEN okrężnicy wykazuje wysoką złośliwość, a w momencie rozpoznania w około 30% przypadków stwierdza się przerzuty do węzłów chłonnych, krezki, otrzewnej i wątroby [8].

Nowotwory neuroendokrynne odbytnicy tworzą odmienną grupę, zwykle są polipami średnicy 1–2 cm o morfologii nowotworów wysokoźródnicowanych (NET G1, NET G2) naciekających błonę śluzową i/lub podśluzową. Natomiast NEC odbytnicy wykazują agresywny przebieg. Często w momencie ich rozpoznania stwierdza się przerzuty do węzłów chłonnych. Raki neuroendokrynne jelita grubego są nowotworami o wysokiej złośliwości. Raki z dużej komórki stanowią około 75% wszystkich NEC jelita grubego i częściej są

umiejscowione w prawej połowie okrężnicy. Niekiedy towarzyszą im gruczolaki lub gruczolakoraki. Ich aktywność mitotyczna jest wysoka (mediana wynosi 34/10 dpw), a aktywność proliferacyjna powyżej 20%. W badaniu immunohistochemicznym wskazuje się niekiedy na słabą ekspresję CgA oraz silną synaptofizyny i CD56. Raki drobnokomórkowe stanowią 25% raków jelita grubego i występują zwykle w dystalnym odcinku okrężnicy i odbytnicy. Towarzyszyć im mogą rak płaskonabłonkowy lub klasyczny rak gruczolowy. Wykazują ekspresję CgA, synaptofizyny, niektóre z guzów są pozytywne na CDX2 i TTF1. Indeks proliferacyjny Ki-67 jest powyżej 50%, zwykle bliski 100%. Podkreślenia wymaga, że nowotwory neuroendokrynne odbytnicy w 28–82% mogą wykazywać ekspresję specyficzną dla gruczołu krokowego frakcji fosfatazy kwaśnej, co może spowodować błędną interpretację diagnostyczną u mężczyzn [8]. Patogenezę NEN okrężnicy i odbytnicy podsumowano w tabeli I.

3.2.2. Algorytm diagnostyczny

W ocenie makroskopowej uwzględnia się następujące elementy:

- długość przesłanego do badania odcinka jelita z opisem położenia guza w stosunku do marginesów resekcji jelita [margines proksymalny i dystalny oraz obwodowy (radialny), badany w odcinkach jelita grubego nie pokrytych surowicówką — należy go oznaczyć tuszem];
- ocenę guza: liczbę, wielkość w 3 wymiarach, stosunek guzów względem siebie, wygląd na przekroju ze zwróceniem uwagi na wylewy krwi i ogniska martwicy, stosunek guza do warstw ściany jelita;
- stan śluzówki na wysokości guza (owrzodzenie obecne/nieobecne);
- stan surowicówki na wysokości guza;
- obecność i wielkość węzłów chłonnych;
- obecność innych guzów w ścianie jelita [8].

Ocena mikroskopowa opiera się na ocenie następujących parametrów:

1. Typu histologicznego NEN według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2017 roku [20] z uzupełnieniem z rozdziału 2.2 „Zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)” oraz zawartych tam tabel V i VI (s. 115–118).
2. Stopnia histologicznej dojrzałości G według ENETS/WHO z 2017 roku.
3. Stopnia zaawansowania patomorfologicznego pTNM według ENETS i AJCC/UICC (*Union for International Cancer Control*).
4. Ocenie immunohistochemicznej ekspresji markerów neuroendokrynnych CgA i synaptofizyny

oraz aktywności proliferacyjnej Ki-67/MIB1 (obowiązkowo).

5. Ocenie immunohistochemicznej markerów: NSE, CD56, CDX2, serotoniny (warunkowo).
6. Ocenie marginesów chirurgicznych.

Ad 1, Ad 2: klasyfikacja histopatologiczna WHO z 2017 roku [20] NEN jelita grubego oraz stopień histologicznej dojrzałości według kryteriów ENETS/WHO z 2017 roku znajdują się w „Zaleceniach ogólnych dotyczących postępowania w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)” (patrz s. 111–137).

Ad 3: stopień patologicznego zaawansowania pTNM i zaawansowania klinicznego.

Stopień zaawansowania nowotworów neuroendokrynnych jelita grubego weryfikuje klasyfikacja TNM według AJCC/UICC i ENETS [19, 21]. W przypadku tej lokalizacji nowotworu obie klasyfikacje są zgodne. Istotne jest jedynie to, że klasyfikacja proponowana przez ENETS jest stosowana również dla raków neuroendokrynnych. Według klasyfikacji AJCC/UICC NEC oceniane są według kryteriów klasycznych gruczolakoraków, a nie nowotworów neuroendokrynnych. W tabeli II przedstawiono klasyfikację TNM według kryteriów AJCC i ENETS. W tabeli III przedstawiono kryteria oceny stopnia klinicznego zaawansowania NEN jelita grubego.

3.2.3. Czynniki prognostyczne w raporcie histopatologicznym

Czynnikiem ryzyka NEN jelita grubego związanym z możliwością powstawania przerzutów są: średnica guza powyżej 2 cm, inwazja warstwy mięśniowej ściany jelita grubego, inwazja naczyń oraz powyżej 2 figur podziału/10 dpw. Zaleca się ocenę ogniskowej martwicy skrzepowej, której obecność świadczy o większej agresywności nowotworu [8].

Istotnym parametrem w raporcie histopatologicznym NEN jelita grubego jest ocena marginesów: proksymalnego, dystalnego i obwodowego. Margines obwodowy ocenia się w odcinkach przewodu pokarmowego niepokrytych surowicówką. Podkreślenia wymaga, że w trakcie oceny makroskopowej preparatu operacyjnego należy go oznaczyć tuszem. Zalecane jest podanie odległości od najgłębiej naciekających ognisk nowotworu do linii marginesu obwodowego. Margines większy niż 1 mm świadczy o resekcji całkowitej, natomiast margines wynoszący ≤ 1 mm interpretowany jest jako niekompletny [8].

Minimalny zakres badań patomorfologicznych

Minimalny raport histopatologiczny NEN jelita grubego powinien zawierać:

- typ histologiczny nowotworu według klasyfikacji WHO z podziałem na wysokozróżnicowane nowotwory neuro-

Tabela II. Klasyfikacja TNM według AJCC (wyd. 8 z 2017 r.) i UICC (wyd. 8 z 2017 r.) [19, 21]

Cecha T — guz pierwotny	Komentarz
pTX	Guz nie został zbadany
pT0	Nie stwierdza się utkania guza
pT1	Guz nacieka błonę śluzową lub podśluzową, wielkość ≤ 2 cm
pT1a	Średnica guza < 1 cm
pT1b	Średnica guza 1–2 cm
pT2	Guz nacieka mięśniówkę właściwą lub ma średnicę > 2 cm z inwazją błony śluzowej lub podśluzowej
pT3	Guz przekracza błonę mięśniową właściwą i zajmuje tkanki przesusowicówkowe bez zajęcia surowicówki
pT4	Guz nacieka otrzewną trzewną lub inne narządy lub przylegające struktury

Tabela III. Ocena stopnia klinicznego zaawansowania NEN jelita grubego według TNM AJCC (wyd. 8 z 2017 r.) i UICC (wyd. 8 z 2017 r.) [19, 21]

Stadium I	T1 N0 M0
Stadium IIa	T2 N0 M0
Stadium IIb	T3 N0 M0
Stadium IIIa	T4 N0 M0
Stadium IIIb	Każda T N1 M0
Stadium IV	Każda T każda N M1

endokrynne (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) i NEC;
- stopień histopatologicznego zaawansowania pTNM według 8. wydania klasyfikacji ENETS i AJCC/UICC z 2017 roku [19, 21];
- 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 (*poziom dowodów 3).

3.3. Diagnostyka lokalizacyjna

3.3.1. Diagnostyka endoskopowa

Podstawową metodą diagnostyczną NEN jelita grubego jest kolonoskopia z pobraniem wycinków do oceny mor-

*poziom dowodów według OCEBM [68]

fologicznej, uzupełniona ultrasonografią endoskopową (EUS, *endoscopic ultrasound*). Badanie EUS stosuje się głównie w przypadku zmian w odbytnicy. W guzach okrężnicy rozpoznanych jako polipy/zmiany podśluzówkowe uzupełnieniem oceny kolonoskopowej mogą być minisondy USG. Obrazowanie jelita grubego jest także możliwe przy użyciu endoskopii kapsułkowej [8, 23].

Nowotwory neuroendokrynne okrężnicy to najczęściej zmiany przypominające makroskopowo nacieki raka, wcześniej rozpoznane mają formę polipa/guza podnabłonkowego. Większość NEN odbytnicy (80%) ma charakterystyczne cechy morfologiczne. Są to guzki na szerokiej podstawie, o gładkiej powierzchni, pokryte prawidłowo wyglądającą lub lekko zabarwioną na żółto-/biało błoną śluzową [5–8]. Do cech nietypowych występujących w 20% należą: półuszypułowany kształt, zaczerwienienie błony śluzowej, centralne zagłębienie, obecność nadżerki lub owrzodzenia na powierzchni. Nietypowe cechy występują przede wszystkim w zmianach powyżej 1 cm. Obecność owrzodzenia na powierzchni wiąże się z gorszym rokowaniem. Zmiany są zwykle pojedyncze, występują najczęściej w środkowej części odbytnicy.

W odróżnieniu od innych zmian podnabłonkowych u większości chorych (83%) z NEN biopsja wypadła dodatnio [4]. Wynika to z tego, że NEN wyrastają z warstwy mięśniowej błony śluzowej.

Badanie EUS pozwala odróżnić polip nabłonkowy od NEN (różna echogeniczność zmiany i inna warstwa, z której zmiana się wywodzi), na jego podstawie można określić stopień lokalnego zaawansowania i jest pomocne w wyborze optymalnego leczenia (leczenie endoskopowe lub chirurgiczne) [8, 9, 24]. Przy użyciu EUS można precyzyjnie określić wielkość zmiany, podać głębokość naciekania i opisać stan węzłów chłonnych. Czułość i specyficzność tego badania w określaniu głębokości nacieku wynosi odpowiednio 87% i 93% [6]. W badaniu EUS NEN jelita grubego mający postać polipa to zmiana dobrze ograniczona, izo- lub hipoechogeniczna, homogenna, wywodząca się z warstwy mięśniowej błony śluzowej. Zmiana może naciekać błonę podśluzową, rzadziej dochodzi do nacieku warstw głębszych.

Przy zmianach neuroendokrynnych odbytnicy średnicy do 1 cm część autorów nie polecała wykonywania EUS celem oceny stopnia zaawansowania [25]. Jednak w najnowszych wytycznych ENETS zdecydowanie rekomenduje się EUS w NEN odbytnicy już od wielkości 5 mm [9].

3.3.2. Inne badania obrazowe

Jak wspomniano, podstawowe znacznie w diagnostyce guzów jelita grubego ma kolonoskopia uzupełniona badaniem EUS. W przypadku zmian zamykających światło jelita wykonanie pełnej kolonoskopii jest nie-

możliwe. W takich przypadkach zaleca się wielofazowe (przed dożylnym podaniem środka kontrastującego i po jego podaniu) badanie tomografii komputerowej/rezonansu magnetycznego (CT, *computed tomography/MRI, magnetic rezonanse imaging*) jamy brzusznej i miednicy, z wypełnieniem przewodu pokarmowego kontrastem negatywnym lub kolonografią CT [8, 26].

Natomiast w ocenie stopnia zaawansowania zastosowanie znajdują ultrasonografia jamy brzusznej (USG), CT/MRI oraz obrazowanie receptorów somatostatynowych (SRI, *somatostatin receptor imaging*). Ultrasonografia jamy brzusznej jest użytecznym narzędziem do wstępnej oceny przerzutów do wątroby i planowania/wykonania biopsji. Do oceny zmian chorobowych w obrębie klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy zalecana jest wielofazowa tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny (jama brzuszna i miednica). W celu określenia miejscowego zaawansowania nowotworu odbytnicy preferowaną metodą jest MRI miednicy. Brak osobnych danych dotyczących czułości SRI w grupie chorych na NET jelita grubego i odbytnicy. Badanie SRI pozwala na uwidocznienie zmian chorobowych wykazujących zwiększoną ekspresję receptorów somatostatynowych (SSTR, *somatostatin receptors*); wykonanie badania jest konieczne do kwalifikacji chorych do leczenia analogami somatostatyny i terapii radioizotopowej opartej na tych analogach (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*) [8].

W przypadku ujemnego wyniku badania SRI należy rozważyć pozytonową tomografię emisyjną (PET-CT, *positron emission tomography*) po podaniu ^{18}F DOPA, a w przypadku NEC oraz szybko rosnących NEN — badanie PET/CT po podaniu ^{18}F FDG [27, 28].

Minimalny zakres badań obrazowych:

— Kolonoskopia jest badaniem z wyboru w diagnostyce guzów jelita grubego.

— EUS zalecana jest w NEN odbytnicy ≥ 5 mm.

— CT/MRI/SRI są zalecane w ocenie stopnia zaawansowania i poszukiwania przerzutów (*poziom dowodów 2/3).

— SRI jest wymagane w celu kwalifikacji chorych do leczenia antyproliferacyjnego SSA oraz PRRT(*poziom dowodów 2/3).

— Badanie ^{18}F FDG PET/CT jest wskazane u chorych na NEC, u chorych na szybko rosnący NET z ujemnym wynikiem badania SRI oraz u chorych kwalifikowanych do leczenia radioizotopowego (*poziom dowodów 3).

4. Leczenie

4.1. Leczenie chirurgiczne

4.1.1. Leczenie chirurgiczne NEN okrężnicy

Rekomendacje leczenia chirurgicznego NEN okrężnicy są analogiczne do rekomendacji leczenia gruczolaka okrężnicy [8]. Wskazane jest wykonanie operacji

resekcyjnej (z dostępu otwartego lub laparoskopowego) z limfadenektomią u pacjentów z guzami bez cech przerzutów odległych (*poziom dowodów 1). W przypadku nowotworów NEN G1 i G2 z przerzutami odległymi (najczęściej do wątroby) zaleca się paliatywną resekcję z regionalną limfadenektomią (*poziom dowodów 1) lub, jeśli jest to możliwe, maksymalną cytoredukcję guza (*poziom dowodów 2), nawet jeżeli nie uda się osiągnąć całkowitej doszczętności.

W przypadku nacieku przylegających narządów proponuje się też, jeśli jest to technicznie możliwe, wielonarządowe wycięcie w połączeniu z lewo- lub prawostronną hemikolektomią albo rozległą resekcję poprzecznicę adekwatnie do rozległości spływu chłonnego (*poziom dowodów 1) [8].

4.1.2. Leczenie chirurgiczne NEN odbytnicy

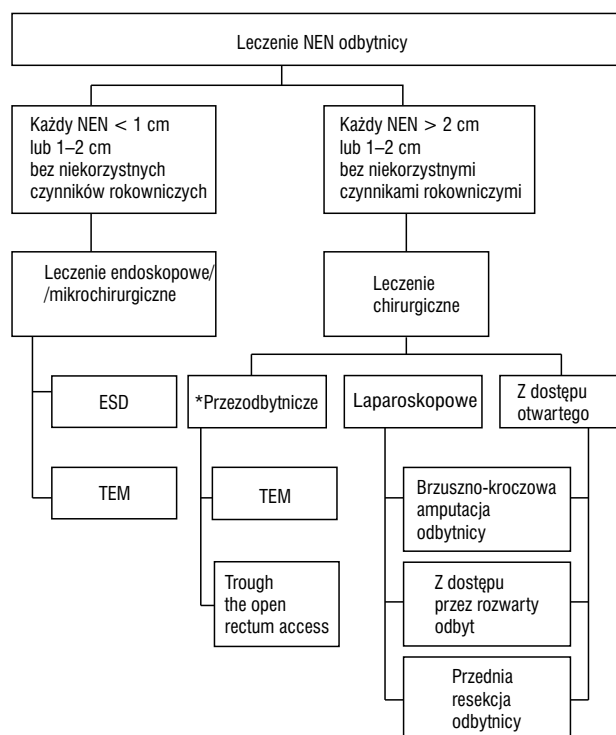
W przypadku zmian niekwalifikujących się do leczenia endoskopowego (endoskopowej dyssekcji podśluzówkowej (ESD, *endoscopic submucosal dissection*)) metodą z wyboru jest leczenie chirurgiczne. Wyróżnia się klasyczne techniki operacyjne, takie jak przednia niska resekcja odbytnicy lub brzuszno-krzyżowa/kroczoowa amputacja odbytnicy, oraz metody małoinwazyjnego leczenia chirurgicznego, to jest przezodbytową endoskopową mikrochirurgię (TEM, *transanal endoscopic microsurgery*) lub operacje resekcyjne z dostępu laparoskopowego.

Zalecany algorytm leczenia nowotworów neuroendokrynnych odbytnicy przedstawiono na rycinie 1 [8].

Wskazaniem do miejscowego wycięcia NEN odbytnicy (TEM, ESD) jest rozmiar guza mniejszy niż 1 cm, brak zajęcia węzłów chłonnych oraz wysokie zróżnicowanie guza [7]. Można miejscowo leczyć także zmiany większe, do 2 cm, i leczenie miejscowe uznać za wystarczające, jeśli w ocenie patomorfologicznej nie będzie niekorzystnych czynników rokowniczych [7–9].

Obiecującą opcją terapeutyczną jest miejscowe wycięcie w technice TEM, ponieważ pozwala ona na przezodbytnicze pełnościenne wycięcie zmiany. W literaturze wykazano przewagę TEM w stosunku do klasycznego miejscowego wycięcia przez rozwartą odbyt, ponieważ jest metodą wykazującą dużą skuteczność i bezpieczeństwo w grupie starannie wyselekcjonowanych pacjentów [29].

W badaniu Kim i wsp. (2012) u 97% pacjentów operowanych w technice TEM uzyskano w badaniu histopatologicznym wolne marginesy [30]. W innym badaniu Wu i wsp. wykazali wyższy odsetek uzyskania wolnych marginesów w technice TEM (100%) w porównaniu z ESD i endoskopową resekcją błony śluzowej (EMR, *endoscopic mucosal resection*) (odpowiednio 82,6% i 65,5%) [31].



Rycina 1. Algorytm leczenia nowotworów neuroendokrynnych odbytnicy [8]; *w wybranych przypadkach

W guzach o średnicy powyżej 2 cm (a według niektórych autorów nawet > 1,5 cm), często dochodzi do naciekania błony mięśniowej. W tych przypadkach zaleca się operacje resekcyjne, jeśli to możliwe z zachowaniem zwieraczy. Operacją z wyboru jest przednia resekcja odbytnicy z całkowitym wycięciem mezorektum (TME, *total mesorectal excision*) z ewentualnym wyłonieniem stomii protekcyjnej [8, 32].

Radykalną resekcję zaleca się również w przypadku obecności innych czynników ryzyka przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, takich jak: wysoki indeks mitotyczny nowotworu (G2, G3, Ki-67 > 2%), nacieki naczyń limfatycznych i krwionośnych, dodatnia ekspresja HES77 [33, 34].

W przypadku guzów T3 i T4 z zajęciem lokalnych węzłów chłonnych możliwe jest osiągnięcie doszczętności onkologicznej pod warunkiem braku przerzutów odległych.

Jeśli guz jest nisko zlokalizowany lub nacieka zwieracze, wskazane jest wykonanie amputacji brzuszno-krzyżowej lub brzuszno-kroczoowej (*poziom dowodów 1). W najnowszych doniesieniach podaje się też w wątpliwość ustalanie średnicy granicznej. Niektórzy autorzy sugerują, iż wielkość guza powyżej 15 mm stanowi punkt odcięcia pomiędzy wykonaniem miejscowego wycięcia a brzuszno-kroczoową amputacją odbytnicy, ponieważ tej grupie istnieje duże ryzyko przerzutów odległych.

*poziom dowodów według OCEBM [68]

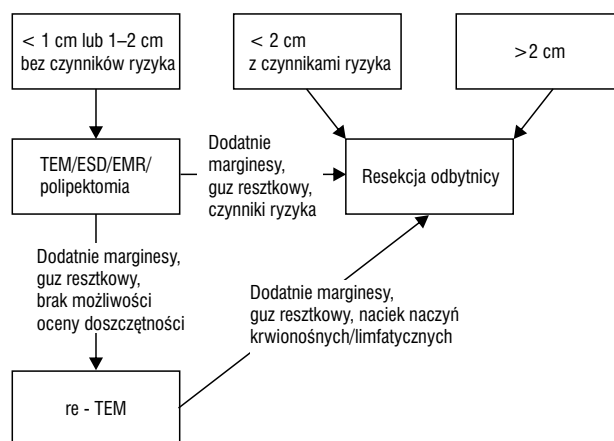
W tych przypadkach wycięcie w technice ESD jest obarczone wysokim ryzykiem niepowodzenia onkologicznego. W sytuacjach szczególnych, zwłaszcza przy braku zgody pacjenta na radykalizację zabiegu, optymalnym rozwiązaniem jest zastosowanie techniki TEM. Należy jednak poinformować pacjenta, że w razie niekorzystnego wyniku badania histopatologicznego guza wyciętego w technice TEM konieczne może być przeprowadzenie operacji radykalnego wycięcia odbytnicy.

Z kolei w serii przypadków opisanych przez Gleasona i wsp. nie stwierdzano przerzutów, jeśli wielkość zmian nie przekracza 9 mm [35]. Lokalna resekcja była uznawana za bezpieczną w przypadku zmian o średnicy 10–16 mm w pracy autorstwa McDermotta i wsp. (była to jednak analiza zbiorcza, w której jakość danych oceniono na niską lub umiarkowaną dla wszystkich włączonych serii przypadków) [36]. W jednej z prac kwestionuje się przewagę resekcji radykalnej nad miejscowym wycięciem w przypadku NEN odbytnicy o średnicy guzów o średnicy 10–20 mm z zajęciem i bez zajęcia węzłów chłonnych, ponieważ operacja radykalnego wycięcia może negatywnie wpływać na jakość życia [37].

W guzach zaawansowanych miejscowo i systemowo z odległymi przerzutami nie zaleca się radykalnych operacji resekcyjnych, ponieważ w tej grupie przeżycie wynosi 6–9 miesięcy od momentu rozpoznania [8, 9].

Wskazaniem do wykonania operacji paliatywnej jest krwawienie z guza przy nieskutecznej hemostazie miejscowej [np. plazmowym koagulatorem argonowym (APC, *argon plasma coagulator*)] lub niedrożność przewodu pokarmowego (*poziom dowodów 1). W NET G1 i G2 przy przerzutach ograniczonych do wątroby można rozważać miejscowe wycięcie guza z następową resekcją mięszu wątroby (metastazektomia) (*poziom dowodów 1) lub w wybranych przypadkach jej przeszczep (*poziom dowodów 4) [8]. Należy podkreślić jednak, że w piśmiennictwie można spotkać wyniki leczenia pojedynczych serii pacjentów z NEN jelita grubego przerzutujących do wątroby [38].

W przypadku niedoszczętnego wycięcia guza odbytnicy w trakcie endoskopii wskazane jest wykonanie tak zwanej *salvage surgery*. Analiza piśmiennictwa nie pozwala jednoznacznie ustalić, czy leczenie ratunkowe jest konieczne, a jeśli tak, to nie daje odpowiedzi, która opcja jest najlepsza, dlatego każdy przypadek powinien być rozpatrywany indywidualnie na podstawie czynników ryzyka pacjenta oraz doświadczenia klinicznego lekarza i ośrodka. Pacjenci po zabiegach niedoszczętnego wycięcia w technikach endoskopowych lub zabiegach wykonywanych innymi technikami powinni być kierowani do ośrodków referencyjnych specjalizujących się w leczeniu NEN (ryc. 2).



Rycina 2. Algorytm postępowania w przypadku niedoszczętnego TEM lub leczenia endoskopowego

Minimalny zakres leczenia chirurgicznego:

- NEN okrężnicy wymagają w większości leczenia operacyjnego.
- NEN odbytnicy z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (niezależnie od wielkości) i guzy średnicy od 2 cm powinny być leczone chirurgicznie.

4.2. Leczenie endoskopowe nowotworów neuroendokrynych jelita grubego

Do leczenia endoskopowego NEN jelita grubego powinno się kwalifikować pacjentów, u których ryzyko przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i przerzutów odległych jest bliskie zeru. Optymalną metodą leczenia jest dyssekcja podśluzówkowa (ESD) umożliwiającą najwyższy odsetek resekcji R0 [39–43].

W NEN okrężnicy, z uwagi na wysokie ryzyko przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, rekomenduje się leczenie chirurgiczne. Al. Natour i wsp. w pracy opartej na dużej liczbie pacjentów z NEN okrężnicy leczonych operacyjnie (923 chorych) przeanalizowali związek między wielkością zmiany, głębokością nacieku a występowaniem przerzutów. Autorzy wykazali, że ryzyko przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w zmianach wcześniej rozpoznanych, mniejszych niż 1 cm, ograniczonych do błony śluzowej wynosi 4%, a dla pozostałych zmian jest równe lub przekracza 14% [44].

Natomiast około 80% NEN odbytnicy kwalifikuje się do endoskopowej terapii miejscowej. Udokumentowano, że w NEN odbytnicy wielkość zmiany jest czułym wskaźnikiem ryzyka przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych oraz progresji choroby [35]. Wykazano także, że niskie ryzyko przerzutów i dobre rokowanie dotyczy tylko pacjentów z nowotworami o średnicy poniżej 10 mm. W tej grupie odsetek chorych z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych wyniósł 3% i z przerzutami odległymi 1,6%. Przy wielkości 11–19 mm ryzyko przerzutów wzrastało do 66% oraz

50% dla regionalnych węzłów chłonnych i przerzutów odległych. W przypadku zmian większych niż 20 mm u 73% pacjentów stwierdzono zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych przy rozpoznaniu i u wszystkich (100%) wystąpiły przerzuty odległe.

Do uznanych czynników rokowniczych należą także głębokość nacieku, stań naczyń oraz indeks proliferacji. Markerami złej prognozy/czynnikami ryzyka jest zajęcie błony mięśniowej właściwej, inwazja naczyń chłonnych i/lub krwionośnych oraz indeks proliferacji ponad 2%.

Według Mc Dermotta i wsp. do leczenia endoskopowego kwalifikują się NEN odbytnicy wielkości do 10 mm, bez czynników ryzyka [36]. W grupie zmian o średnicy 10–20 mm można nowotwór usunąć endoskopowo i po ocenie preparatu/czynników ryzyka zdecydować o dalszym postępowaniu. Nowotwory neuroendokrynne odbytnicy większe niż 20 mm i te z markerami złej prognozy powinny być poddane radykalnemu leczeniu chirurgicznemu, z wycięciem *mesorectum*.

W leczeniu NEN jelita grubego nie można stosować klasycznej polipektomii, ponieważ zmiany te wywodzą się z drugiej warstwy ściany przewodu pokarmowego (mięśniówka śluzówki) i rosną w kierunku podśluzówki. W większości przypadków przy małych zmianach (do 1 cm) stosuje się EMR (w różnych jej wariantach) oraz ESD [39–43]. Udowodniono, że ta ostatnia metoda jest techniką z wyboru. ESD w porównaniu z EMR daje bowiem wyższy odsetek resekcji en-bloc i R0 (100% v. 89% i 82–91% v. 65–70%), przy porównywalnej liczbie powikłań. Zdecydowana większość powikłań (odroczone krwawienie, perforacja) może być leczona endoskopowo. Nie opisano powikłań śmiertelnych.

Dyssekcja podśluzówkowa (ESD) pozwala na usunięcie zmiany w jednym kawałku (*en-bloc*), w granicach zdrowej tkanki, niezależnie od wielkości zmiany czy obecności włóknienia. Zastosowanie tej metody stało się możliwe po wprowadzeniu przez firmę Olympus, Tokyo, specjalnego noża (*insulation tip-IT knife*) ograniczającego ryzyko perforacji, z porcelanową końcówką w kształcie kulki. Zabieg rozpoczyna się od zaznaczenia granic zmiany, z uwzględnieniem marginesu tkanki zdrowej. Do warstwy podśluzowej wstrzykuje się sól fizjologiczną z rozcieńczoną adrenaliną i z indygo karminem celem jej uniesienia i zwiększenia objętości. Po wykonaniu małego nacięcia robi się okrężne nacięcie i odpreparowuje zmiany w obrębie podśluzówki. Leczenie endoskopowe daje bardzo dobre wyniki odległe [40].

W Polsce zabiegi ESD przeprowadza się między innymi w: Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Nowotworów Układu Pokarmowego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, NZOZ Endoterapia w Warszawie, Klinice Gastroenterologii CMKP

w Warszawie, Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Klinice Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku i Klinice Gastroenterologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. W tym ostatnim ośrodku przeprowadzono najwięcej zabiegów.

Minimalny leczenia endoskopowego:

- Leczenie endoskopowe NEN jelita grubego dotyczy przede wszystkim zmian w odbytnicy.
- ESD jest metodą z wyboru w leczeniu endoskopowym.
- NEN odbytnicy o średnicy do 1 cm to optymalne wskazanie do leczenia endoskopowego.
- NEN odbytnicy średnicy o 1–2 cm można usunąć endoskopowo (ESD) i po ocenie preparatu/czynników ryzyka zdecydować o dalszym postępowaniu.

4.3. Leczenie farmakologiczne

4.3.1. Bioterapia

Analogi somatostatyny (SSA, somatostatin analogue)

Zespół rakowiaka występuje bardzo rzadko w przypadku nowotworów neuroendokrynnych jelita grubego. W przypadku rozsialego procesu nowotworowego z objawami nadmiernego wydzielania serotoniny zastosowanie SSA jest leczeniem z wyboru (*poziom dowodów 1) [44]. W przypadku nowotworów neuroendokrynnych nieczynnych hormonalnie (NF-NEN, *nonfunctional neuroendocrine neoplasms*) brak jest jednoznacznych dowodów na skuteczność przeciwnowotworową SSA, ale efekt ten nie jest wykluczony, jak pokazują wyniki badań CLARINET i RADIANT-2 [46, 47].

Terapia celowana — inhibitory m-TOR (ewerolimus)

Analiza podgrupy pacjentów z zaawansowanym NEN jelita grubego (G1/G2) w badaniu RADIANT-2 wykazała, że połączenie ewerolimusu i okterotydu LAR skutkowało statystycznie istotnym wydłużeniem czasu wolnego od progresji (mediana czasu wolnego od progresji 29,9 miesiąca, n = 19) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i okterotyd LAR (mediana czasu wolnego od progresji 6,6 miesiąca, n = 20). Kombinacja obu leków (ewerolimus + SSA) może być uzasadniona w przypadku nowotworów G1/G2, ale wymagana jest dalsza weryfikacja [47]. Chociaż w badaniu CLARINET nie wykazano ewidentnych korzyści ze stosowania lanreotydu, to skąpe dane dotyczące NEN jelita grubego nie pozwalają wyciągnąć jakichkolwiek wniosków w przypadku tej podgrupy.

Ewerolimus zalecany jest w NEN jelita grubego (G1 i G2) nieresekcyjnych, miejscowo zaawansowanych i/lub z przerzutami w drugiej linii terapii, po niepowodzeniu leczenia SSA, bądź w trzeciej linii po niepowodzeniu terapii SAA i/lub interferonem alfa (INF- α) (obecnie niedostępny w Polsce) i PRRT [45, 48].

*poziom dowodów według OCEBM [68]

4.3.2. Chemioterapia

Chemioterapia jest przede wszystkim wskazana w leczeniu chorych z rozpoznaniem raków neuroendokrynnych (NEC). W przypadku NEC niskozróżnicowanego podanie chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny powinno być postępowaniem standardowym [45, 49, 50]. Szczegółowe zalecenia podano w „Zaleceniach ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)” (s. 111–137).

Zastosowanie chemioterapii II rzutu u chorych z NEC powinno być indywidualnie rozważane wyłącznie u pacjentów w dobrym stopniu sprawności (*poziom dowodów 4).

Zaleca się stosowanie schematów z użyciem oksaliplatyny (FOLFOX, XELOX), irinotekanu (FOLFIRI, IP) lub temozolomidu (*poziom dowodów 4) [51–55].

Ponowne zastosowanie chemioterapii z użyciem pochodnych platyny można rozważyć u chorych, u których stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie w pierwszej linii, czas trwania odpowiedzi był dłuższy niż 3 miesiące i brak jest skutków ubocznych zastosowanej terapii.

U chorych z NET chemioterapia nie jest zalecana za wyjątkiem NET G2 z Ki-67 > 15%, agresywnie przebiegających (progresja według RECIST w ciągu 3–6 miesięcy) lub bez ekspresji SSTR, w przypadku niepowodzenia innych metod terapii: progresji po leczeniu ewerolimusem (obecnie w Polsce brak refundacji w tym wskazaniu) lub INF-α (obecnie w Polsce niedostępny) [45]. Proponowana jest wówczas chemioterapia z zastosowaniem temozolomidu i/lub kapecytabiny lub kapecytabiny z bewacyzumabem (w Polsce brak jest refundacji bewacyzumabu w tym wskazaniu) [56, 57].

Chorzy z rozpoznaniem MiNEN jelita grubego powinni być leczeni zgodnie z rekomendacjami postępowania dla chorych na gruczolakoraka.

Minimalny zakres dotyczący leczenia farmakologicznego:

- U chorych z NET jelita grubego z objawami zespołu rakowiaka SAA są lekami z wyboru.
- U chorych z NET jelita grubego G1 i G2 nieoperacyjnymi, zaawansowanymi miejscowo i/lub z przerzutami, bez ekspresji SSTR, jako leczenie antyproliferacyjne należy rozważyć SAA w pierwszej linii terapii; w przypadku progresji zalecany jest ewerolimus lub PRRT. U chorych z Ki-67 > 15% w przypadku dalszej szybkiej progresji chemioterapia temozolomidem i/lub kapecytabiną.
- U chorych z NEC chemioterapia z zastosowaniem pochodnych platyny jest leczeniem z wyboru.

4.4. Leczenie radioizotopowe

Obecnie w literaturze jest niewiele doniesień na temat skuteczności celowanej terapii znakowanymi radioizo-

Tabela IV. System oceny ryzyka dla NEN odbytnicy — CaRRS [21]

Liczba punktów	Wielkość guza	Głębokość nacieku	Angioinwazja	Indeks mitotyczny
0	< 1 cm	Błona śluzowa/ podśluzowa	Brak	< 2/50 HPF
1	1–1,9 cm	Mięśniówka właściwa lub głębiej	Obecna	≥ 2/50 HPF
2	≥ 2 cm	—	—	—

Ocena ryzyka: 0 punktów — niskie ryzyko, 1–2 punkty — pośrednie ryzyko, ≥ 3 punkty — wysokie ryzyko

powo analogami somatostatyny u chorych na NET jelita grubego i odbytnicy. Obserwowany czas przeżycia po zastosowaniu PRRT jest krótszy niż w przypadku guzów typu *midgut* [57]. Brak jednak danych randomizowanych w tej grupie chorych. Kwalifikacja do 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)” (patrz s. 111–137).

Terapię radioizotopową opartą na tych analogach (PRRT) w guzach typu *hindgut* powinna być rozważana u chorych z rozsianym lub nieresekcyjnym NET, wykazującym zwiększoną ekspresję receptorów somatostatynowych potwierdzoną w SRI [58–68].

Minimalny zakres leczenia radioizotopowego:

— PRRT należy rozważyć u chorych z rozsianym lub nieresekcyjnym NET typu *hindgut*, jeśli wykazuje on zwiększoną ekspresję receptorów dla somatostatyny w SRI (*poziom dowodów 3/4).

4.5. Monitorowanie leczenia

Po całkowitym endoskopowym lub chirurgicznym usunięciu guza neuroendokrynnego jelita grubego rekomenduje się następujące postępowanie [7, 8, 22]:

- guzy G1, G2 o wielkości do 1 cm, bez przerzutów do węzłów chłonnych, bez naciekania błony mięśniowej właściwej — nie zaleca się monitorowania chorych;
- guzy G3 poniżej 1 cm oraz guzy G1–G3 wielkości 1–2 cm — kolonoskopia co 12 miesięcy;
- guzy powyżej 2 cm — zawsze badania kontrolne: guzy G1/G2: kolonoskopia/badanie obrazowe/CgA w pierwszym roku, dla guzów G3: wyżej wymienione badania co 4–6 miesięcy w pierwszym roku, a następnie co 12 miesięcy.

Metody obrazowych badań kontrolnych:

- dla zmian w odbytnicy — EUS, kolonoskopia, MR;
- dla zmian w okrężnicy — TK, kolonoskopia;
- ocena wątroby — MR z kontrastem, wielorzędowa CT

*poziom dowodów według OCEBM [68]

Rekomenduje się, aby oznaczanie CgA w surowicy krwi prowadzić przez 10 lat.

Opracowano dokładny system oceny ryzyka dla NEN odbytnicy, uwzględniając 4 cechy łącznie: wielkość, głębokość naciekania, inwazję naczyń i indeks mitotyczny [8, 22]. Każdy z parametrów otrzymuje 0–2 punktów (tab. IV). Zero punktów to pacjent niskiego ryzyka, 1–2 punkty — pośredniego i od 3 punktów — wysokiego ryzyka. Pacjenci niskiego ryzyka (zmiana < 1 cm, ograniczona do błony śluzowej/podśluzowej, bez naciekania naczyń, z indeksem mitotycznym < 2/50HPF) nie wymagają wykonywania badań obrazowych oceniających stopień zaawansowania i badań kontrolnych. U chorych ryzyka pośredniego należy rozważyć wykonanie badań obrazowych i prowadzić

badania kontrolne. Natomiast chorzy wysokiego ryzyka wymagają wykonania badań obrazowych przed planowanym leczeniem oraz częstych badań kontrolnych z uwagi na wysokie ryzyko przerzutów odległych (47%) i wznowy miejscowej (31%).

Minimalny zakres monitorowania leczenia

Minimalny zakres badań kontrolnych w NEN jelita grubego:

- dla zmian w odbytnicy — EUS, kolonoskopia, MRI;
- dla zmian w okrężnicy — CT, kolonoskopia;
- ocena wątroby — MRI z kontrastem, wielorzędowa CT;
- wszystkie zmiany wielkości powyżej 2 cm wymagają badań kontrolnych, zmiany mniejsze powinny być monitorowane w przypadku istnienia czynników ryzyka (*poziom dowodów 3).