

Nowotwory neuroendokrynne trzustki — zasady diagnostyki i leczenia
(rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Kos-Kudła B., Rosiek V., Borowska M. i wsp. Pancreatic neuroendocrine neoplasms — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol* 2017; 68 (2): 169–197.

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronach 191–197

Beata Kos-Kudła¹, Violetta Rosiek¹, Małgorzata Borowska², Agata Bałdys-Waligórska^{3*}, Tomasz Bednarczuk^{4*}, Jolanta Blicharz-Dorniak^{2*}, Marek Bolanowski^{5*}, Agnieszka Boratyn-Nowicka^{6*}, Andrzej Cichoński^{7*}, Jarosław B. Ćwikła^{8*}, Massimo Falconi^{9*}, Wanda Foltyn^{1*}, Daria Handkiewicz-Junak^{10*}, Alicja Hubalewska-Dydejczyk^{11*}, Barbara Jarzab^{10*}, Michał 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-Myślička^{22*}, Andrzej Lewiński^{23*}, Michał Lipiński^{24*}, Magdalena Londzin-Olesik^{2*}, Bogdan Marek^{14*}, Anna Nasierowska-Guttmejer^{25*}, Ewa Nowakowska-Dułała^{26*}, Joanna Pilch-Kowalczyk^{27*}, Marek Ruchała^{28*}, Lucyna Siemińska^{14*}, Anna Sowa-Staszczak^{11*}, Teresa Starzyńska^{29*}, Katarzyna Steinhof-Radwańska^{27*}, Janusz Strzelczyk^{1*}, Krzysztof Sworczak^{22*}, Anhelli Syrenicz^{30*}, Andrzej Szawłowski^{31*}, Marek Szczepkowski^{32*}, Ewa Wachuła^{6*}, Wojciech Zajęcki^{2*}, Anna Zemczak^{2*}, Wojciech Zgliczyński^{33*}

¹Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

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

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

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

¹¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

¹²III Klinika Radioterapii i Chemioterapii, 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

*pozostali autorzy zaleceń ułożeni w kolejności alfabetycznej



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

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

²⁸Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

²⁹Katedra i Klinika Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

³⁰Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

³¹Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

³²Klinika Chirurgii Kolorektalnej, Ogólnej i Onkologicznej, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

³³Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Streszczenie

W niniejszej publikacji przedstawiono zaktualizowane zalecenia dotyczące diagnostyczno-terapeutycznego postępowania w nowotworach neuroendokrynych trzustki (PNEN) zaproponowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych. Zawierają one nowe dane uzyskane w latach 2013–2016, które albo potwierdziły wcześniejsze wytyczne, albo doprowadziły do zmian lub utworzenia dodatkowych zaleceń. W diagnostyce duże znaczenie mają badania biochemiczne, obrazowe (anatomiczne i czynnościowe), jak również rozpoznanie histopatologiczne, które determinuje postępowanie z chorymi na PNEN i musi być potwierdzone badaniem immunohistochemicznym. Terapia PNEN wymaga współpracy wielodyscyplinarnej grupy doświadczonych specjalistów zajmujących się nowotworami neuroendokrynymi. Leczenie chirurgiczne jest podstawową metodą postępowania w wielu przypadkach. Dalsza terapia wymaga wielokierunkowego działania, dlatego omówiono zasady bioterapii, leczenia radioizotopowego, celowanego leczenia molekularnego oraz chemioterapii.

Słowa kluczowe: nowotwory neuroendokryne trzustki; czynniki hormonalne; nieczynne hormonalne; diagnostyka; terapia; zalecenia

1. Nowotwory neuroendokryne trzustki (z wyjątkiem gastrinoma)

1.1. Epidemiologia, charakterystyka kliniczna, rokowanie/przebieg

Zapadalność na nowotwory neuroendokryne trzustki (PNEN, *pancreatic neuroendocrine neoplasms*, PNET, *pancreatic neuroendocrine tumours*), zarówno czynne hormonalnie (F-PNET/PNEN, *functional pancreatic neuroendocrine tumours/neoplasms*), jak i nieczynne hormonalnie (NF-PNET/PNEN, *non-functional pancreatic neuroendocrine tumours/neoplasms*) ulega stałemu zwiększeniu i wynosi około 0,32/100 000 osób/rok. Stanowią one około 30% wszystkich GEP-NEN. Wśród neuroendokrynych guzów trzustki 60–90% to guzy hormonalnie nieczynne, które wykrywa się zazwyczaj w bardziej zaawansowanych stadiach z powodu ich powolnego wzrostu i często bezobjawowego lub skąpoobjawowego przebiegu [1–6].

Mimo braku objawów hipersekcji hormonalnej mogą one mieć zdolność do produkcji niektórych substancji, na przykład polipeptydu trzustkowego (PP, *pancreatic polypeptide*), chromograniny A (CgA, *chromogranin A*), neuronospecyficznego enolazy (NSE, *neuron specific enolase*) podjednostki beta-hCG, kalcytoniny, neurotensyny i innych.

Pozostałe PNEN wykazują czynność hormonalną (guzy hormonalnie czynne), co przekłada się na odpowiednie objawy kliniczne [6–8].

Do najczęściej opisywanych F-PNET należą [7, 9]:

- *insulinoma* — produkujący insulinę oraz
- *gastrinoma* — produkujący gastrynę.

— Do rzadkich guzów hormonalnie czynnych trzustki (RFT, *rare functional tumours*) dobrze udokumentowanych (> 100 przypadków) należą:

- *glukagonoma* — produkujący glukagon,
- *VIPoma* — produkujący wazoaktywny peptyd jelitowy,
- *somatostatinoma* — produkujący somatostatynę,
- *GHRHoma* — produkujący GHRH — somatoliberynę,
- *ACTHoma* — produkujący ACTH — adrenokortykotropinę,
- PNET wywołujący zespół rakowiaka – produkujący serotoninę, tachykininy,
- *PThrPoma* — produkujący peptyd podobny do parahormonu.

Czynne hormonalnie nowotwory neuroendokryne trzustki (F-PNET) mogą występować zarówno w trzustce, jak i w innych lokalizacjach. Objawy kliniczne związane z obecnością takich guzów odzwierciedlają działanie hormonów produkowanych przez te nowotwory. W przypadku bardzo rzadko występujących guzów niejednokrotnie istnieją wątpliwości co do interpretacji pojawiających się objawów [9, 10].

Należy wspomnieć, że niedawno podano w wątpliwość istnienie odrębnego klinicznie zespołu guza somatostatynowego. Po analizie zgromadzonych w piśmiennictwie opisów okazało się, że żaden z 46 chorych z rozpoznaniem *somatostatinoma*, jak również żaden z 821 innych przypadków PNET nie prezentował pełnego kompletu proponowanych cech klinicznego zespołu guza somatostatynowego [11].

Bardzo rzadkie zespoły związane z F-PNET (1–5 przypadków) to:

Tabela I. Rzadkie guzy hormonalnie czynne trzustki (RFT, rare functional tumours) [9, 25, 26]

Rzadkie guzy hormonalnie czynne trzustki (RFT, rare functional tumours)	Wydzielana substancja	Częstość	Guzy złośliwe	MEN-1	Lokalizacja	Objawy
Glukagonoma	Glukagon	0,01–0,1/ 1 mln/rok	50–80%	1–20%	Trzustka 100%	Rumień nekrolityczny (67–90%), nietolerancja glukozy (38–87%), zmniejszenie masy ciała (66–96%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i języka, biegunka i hipoaaminoacystemia
VIPoma (zespół Verner-Morrisona, cholera trzustkowa, zespół WDHA (wetry, diarrhoea, hipokaliemia, achlorhydria))	Wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP)	0,05–0,2/ 1 mln/rok	40–70%	6%	Trzon trzustki (90%, dorośli), układ współczulny, wątroba, nadnercza	Biegunka (90–100%), hipokaliemia (80–100%), odwodnienie (83%), kwasica, rzadziej zaczerwienienie skóry, hiperkalcemia, nietolerancja glukozy i zaburzenia czynności pęcherzyka żółciowego; zespół WDHA (wetry, diarrhoea, hipokaliemia, achlorhydria)
Somatostatynoma	Somatostatyna	Bardzo rzadko	> 70%	45%	Trzustka (55%), dwunastnica/jelito cienkie (44%)	Kamica żółciowa (65–90%), cukrzyca (63–90%), biegunka (35–90%), zmniejszenie masy ciała
GHRHoma	Somatoliberyna	Nieznaną	> 60%	16%	Trzustka (30%), płuca (54%), jelito cienkie (7%), inne (13%)	Cechy kliniczne akromegalii (100%)
ACTHoma	Kortykotropina	Rzadko	> 95%	Rzadko	Trzustkowa (4–16%), pozostałe poza trzustką	Zespół Cushinga (100%)
F-PNET wywołujący zespół rakowiaka	Serotonina?, tachykininy	Bardzo rzadko	60–88%	Rzadko	Trzustkowa < 1%	Zespół rakowiaka
PTHrPoma	Peptyd podobny do parathormonu	Bardzo rzadko	84%	Rzadko	Trzustkowa	Zespół hiperkalcemiczny lub w przypadku przerzutów w wątrobie bóle brzucha

- *reninoma* — guz produkujący reninę,
- *LHoma* — guz produkujący hormon luteinizujący,
- guz produkujący erytropoetynę,
- guz produkujący insulinopodobny czynnik wzrostu-2 (IGF-2, *insulin-like growth factor 2*),
- *cholecystokininoma* — guz produkujący cholecystokininę (CCK, *cholecystokinin*),
- PNET wydzielający GLP-1 — guz wydzielający glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*).

Większość PNET ma charakter guzów sporadycznych (niedziedzicznych), choć zmienny odsetek różnych F-PNET występuje jako składowa zespołów dziedzicznych. Zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu-1 (MEN-1, *multiple endocrine neoplasia type 1*) pozostaje najistotniejszym dziedzicznym schorzeniem odpowiadającym za 20–30% guzów gastrynowych i mniej niż 5% guzów insulinowych lub RFT [12–15]. Do rzadkich przyczyn dziedzicznych PNET należą choroba von Hippela-Lindaua (VHL), zespół von Recklinghausena [nerwiakowłóknikowatość typu 1 (NF-1, *neurofibromatosis type 1*)] oraz stwardnienie guzowate [12, 13]. U 10–17% chorych na VHL rozwija się NF-PNET, u poniżej 10% z NF-1 występuje prawie

zawsze guz somatostatynowy dwunastnicy, natomiast u mniej niż 1% chorych ze stwardnieniem guzowatym — F-PNET lub NF-PNET [12].

1.2. Charakterystyka kliniczna PNET

1.2.1. Czynne hormonalnie nowotwory neuroendokrynne trzustki (F-PNET)

Insulinoma — guz insulinowy trzustki jest najczęstszym hormonalnie czynnym guzem neuroendokrynnym tego narządu. U około 1% chorych możliwa jest lokalizacja pozatrzustkowa (dwunastnica, żołądek, drogi żółciowe, płuca) [6, 16]. Częstość jego występowania jest szacowana na 1–3 przypadków/1 000 000/rok. Największą zachorowalność obserwuje się w piątej dekadzie życia (między 40. a 45. rż.), nieco częściej chorują kobiety (60%). Guzy złośliwe stanowią poniżej 10% wszystkich przypadków [9]. *Insulinoma* najczęściej występuje pojedynczo, jedynie u około 10% chorych guzy te są mnogie, najczęściej w przebiegu MEN-1. W około 4–5% stanowią składową zespołu MEN-1 [6, 9, 16–18]. Objawy kliniczne są konsekwencją hipoglikemii, a nie obecności guza (na ogół jego średnica nie przekracza 2 cm). Wynikają one z neuroglikopenii: bóle i zawroty głowy, zaburzenia ostrości widzenia,

Tabela II. Bardzo rzadkie zespoły związane z guzami hormonalnie czynnymi trzustki (F-PNET, functional pancreatic neuroendocrine tumours) [12–15]

Bardzo rzadkie zespoły związane z F-PNET	Wydzielana substancja	Guzy złośliwe	Lokalizacja	Objawy
Reninoma	Renina		Trzustka	Nadciśnienie tętnicze
LHoma	Hormon luteinizujący		Trzustka	Brak owulacji, u kobiet wrylizacja, u mężczyzn zmniejszone libido
Guz produkujący erytropoetynę	Erytropoetyna	100%	Trzustka	Policytemia
Guz produkujący insulinopodobny czynnik wzrostu 2	IGF-2		Trzustka	Hipoglikemia
Cholecystokinoma	Cholecystokinina (CCK)		Trzustka	Biegunka, choroba wrzodowa, chudnięcie, kamica żółciowa
Guz wydzielający glukagonopodobny peptyd 1	GLP-1			

podwójne widzenie, zmiany w zachowaniu, splątanie, zaburzenia koncentracji, niepamięć wsteczna, senność, omamy, urojenia i drgawki. U około 12% może dochodzić do utraty przytomności z napadem drgawek typu *grand mal* [6]. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do śmierci. Zmniejszenie glikemii powoduje też zwiększenie wydzielania amin katecholowych i w związku z tym mogą wystąpić zblednięcie skóry, wzmożona potliwość, drżenie rąk, nudności, kołatanie serca, uczucie głodu (częste zwiększenie masy ciała) i osłabienie. Choć napady hipoglikemii pojawiają się na ogół wiele godzin po posiłku, w czasie wysiłku fizycznego, często w godzinach porannych, w sposób nieregularny, z różną długością trwania, to u części chorych (do 18%) hipoglikemie mogą występować jedynie wcześnie po posiłku [20–22]. Mogą też być spowodowane spożyciem alkoholu etylowego czy stosowaniem diety niskokalorycznej [6, 9, 10, 17, 23, 24].

Rokowanie: w łagodnych guzach jest bardzo dobre, u ponad 95% chorych uzyskuje się całkowite wyleczenie w następstwie zabiegu operacyjnego. U chorych, u których stwierdza się obecność przerzutów odległych, średnia przeżycia jest krótsza niż 2 lata. Średnica guza większa niż 2 cm, Ki-67 ponad 2%, różne zaburzenia molekularne i chromosomalne, na przykład utrata fragmentu 3p lub 6q, to czynniki związane ze skróceniem przeżycia [6, 10, 17, 18, 23, 24].

Gastrinoma — guz gastrynowy omówiono w rozdziale „Nowotwory neuroendokrynne żołądka i dwunastnicy z uwzględnieniem *gastrinoma* — zasady postępowania (rekomentowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)” (*patrz s. 154–168*).

Pozostałe czynne hormonalnie NEN trzustki zaliczane do grupy rzadkich i bardzo rzadkich F-PNET przedstawiono w tabelach I i II.

Rokowanie: w RFT jest zależne od wielkości guza i obecności przerzutów odległych. Pięcioletnie przeżycie w zaawansowanym stadium choroby szacuje się na

29–45%. O złym rokowaniu stanowią: Ki-67 powyżej 2%, obecność przerzutów odległych, zaburzeń chromosomalnych oraz obecność cytokeratyny-19 [9, 10, 25–27].

1.2.2. Nieczynne hormonalnie nowotwory neuroendokrynne trzustki (NF-PNEN)

Nieczynne hormonalnie nowotwory neuroendokrynne trzustki (NF-PNEN) nie powodują wystąpienia charakterystycznych objawów hipersekcji hormonalnej. W części guzów metodami immunohistochemicznymi wykazywano obecność różnych substancji hormonalnych, które są przez nie produkowane, jednak substancje te nie są wydzielane do krwi lub wydzielane są w tak małej ilości, że nie powodują wystąpienia jakichkolwiek objawów klinicznych. Większość z nich to guzy wysokozróżnicowane. Występują z częstością 1,8/1 000 000/rok u kobiet i 2,6/1000 000/rok u mężczyzn. Częstość ich wykrywania zwiększa się wraz z wiekiem, ze szczytem zachorowań w 6. i 7. dekadzie życia. W 3–53%, średnio w 19%, współistnieją z zespołem MEN-1 (przy czym częstość ta jest zależna od wieku — częściej w podeszłym wieku) oraz w 13–17% z VHL [6, 28–32].

Objawy: NF-PNEN zwykle rozpoznawane są późno, kiedy osiągają znaczne rozmiary, powodują ucisk lub naciekanie sąsiednich narządów lub dają odległe przerzuty [6, 8, 28]. Do najczęstszych objawów należą: bóle brzucha (35–78%), chudnięcie (20–35%), brak apetytu i wymioty (45%). Rzadziej obserwuje się krwotoki wewnętrzne (4–20%), żółtaczkę (17–50%) lub macalny guz w jamie brzusznej (7–40%) [6, 8, 33–35]. Wyniki niektórych badań wskazują, że przerzuty w wątrobie są obserwowane u 32% chorych, u których po raz pierwszy rozpoznany jest NF-p-PNET [38]. Ta wartość jest istotnie mniejsza w stosunku do badań wcześniejszych (46–73%) [6, 30, 37–39].

Rokowanie: w aktualnie dostępnych badaniach średnią przeżycia chorych z NF-PNET określono na 38 miesięcy, przy 5-letnim przeżyciu wynoszącym 43% [8, 30]. Chorzy z odległymi przerzutami przeżywali

średnio około 23 miesiące w porównaniu z 70 i 124 miesiącami przeżycia w sytuacji jedynie regionalnego zaawansowania choroby [6, 8, 30, 40]. Stopień zróżnicowania histologicznego guza stanowi również istotny czynnik wpływający na długość przeżycia [8, 41]. Innymi niekorzystnymi rokowniczo czynnikami są wiek ponad 40 lat, duża dynamika rozwoju przerzutów w wątrobie (25-procentowy przyrost ich objętości w czasie 6–12 miesięcy) oraz pojawienie się przerzutów w kościach [6, 8].

W ostatnim czasie w piśmiennictwie pojawiły się nowe dane:

- wykazano, że obecność zwapnień w przedoperacyjnym badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) u pacjentów z PNET (obserwowana w 16% przypadków) jest skorelowana ze stopniem złośliwości i obecnością przerzutów do węzłów chłonnych w wysokozróżnicowanych PNET [42];
- zakres przerzutów do wątroby obejmujący jeden płąt lub dwa płaty bądź obecność dodatkowych przerzutów w jamie brzusznej uznano za ważne czynniki predykcyjne przeżycia, niezależnie od stopnia złośliwości guza (Ki-67) [43];
- zaobserwowano, że u większości chorych z zaawansowanymi PNEN dochodzi do postępu nowotworu w czasie, a najlepszym czynnikiem prognostycznym postępu jest wartość Ki-67 [44];
- zajęcie węzłów chłonnych i liczba zajętych węzłów chłonnych u chorych z PNEN mają istotną wartość prognostyczną;
- brak objawów wiąże się z istotnie lepszym rokowaniem, niezależnie od stadium zaawansowania nowotworu, zwłaszcza w NF-PNET.

Aktualne rokowanie u chorych z PNET w przebiegu MEN-1 pozostaje niejasne, a wynika to ze znacznej i coraz lepszej skuteczności leczenia F-PNET w przebiegu MEN-1 [12–14].

2. Diagnostyka

2.1. Diagnostyka biochemiczna

Diagnostyka biochemiczna dotycząca hormonów i markerów wydzielanych przez PNEN może być przydatna w 3 aspektach: początkowego rozpoznania choroby, oceny skuteczności leczenia i rokowania.

2.1.1. Nowotwory neuroendokrynne trzustki czynne hormonalnie (F-PNEN)

Diagnostyka biochemiczna wszystkich F-PNEN wymaga wykazania podwyższonych stężeń specyficznych markerów hormonalnych w surowicy krwi [np. gastryny w zespole Zollingera-Ellisona (ZES, *Zollinger-Ellison syndrome*), insuliny w *insulinoma* itp.] w połączeniu z obecnością objawów klinicznych i zmian w badaniach

laboratoryjnych wskazujących na hipersekrecję odpowiedniego hormonu, jak nadmierne wydzielanie soku żołądkowego w ZES lub hipoglikemię w *insulinoma* itd. [6, 11]. W znacznej liczbie sporadycznych PNEN typ komórek może się zmienić i guzy mogą wówczas produkować dodatkowe peptydy (prócz swoistych dla danego typu guza). Wiąże się to z pogorszeniem rokowania, szczególnie gdy guz wydziela ektopowo ACTH [6, 45, 46].

Większość *insulinoma* to guzy łagodne z prawidłowymi stężeniami CgA, które mogą jednak być wysokie, w sytuacji gdy guz jest złośliwy i pojawiają się przerzuty. Istnieją doniesienia, że w odróżnieniu od innych PNET, stężenie CgA często nie jest przydatne w diagnostyce chorych z guzami insulinowymi (swoistość tylko 73%) [47].

Rozpoznanie *insulinoma* ułatwia stwierdzenie triady Whipple'a:

1. Objawy kliniczne autonomiczne sugerujące hipoglikemię, występują w trakcie głodzenia.
2. Objawom towarzyszy hipoglikemia.
3. Objawy ustępują szybko po przyjęciu węglowodanów prostych.

Dotychczasowe kryteria rozpoznania *insulinoma*

Rozpoznanie *insulinoma* opiera się na następujących kryteriach:

- udokumentowana glikemia $\leq 2,2$ mmol/l (≤ 40 mg/dl) z współistniejącym nieadekwatnym stężeniem insuliny ≥ 6 mU/l (≥ 36 pmol/l);
- stężenie C-peptydu ≥ 200 pmol/l;
- stężenie proinsuliny ≥ 5 pmol/l.

W interpretacji powyższych kryteriów należy pamiętać o hipoglikemii polekowej, sprawdzając zawartość sulfonilomocznika i jego metabolitów w surowicy i/lub w moczu [6, 11].

Należy zaznaczyć, że kryteria rozpoznania guza insulinowego ulegają ciągłym zmianom i różnią się w poszczególnych propozycjach diagnostycznych czy przeglądach konsensusowych. Na przykład *Endocrine Society* (Towarzystwo Endokrynologiczne, USA) zaproponowało następujące kryteria diagnostyczne: 1) endogenny hiperinsulinizm prowadzący do pojawienia się objawów podmiotowych, przedmiotowych lub obu, przy stężeniu glukozy w osoczu poniżej 55 mg/dl (3 mmol/l), insuliny powyżej 3,0 μ U/ml (18 pmol/l), peptydu C powyżej 0,6 ng/ml (0,2 nmol/l) i proinsuliny powyżej 5,0 pmol/l. W przypadkach wątpliwych obecność stężenia β -hydroksymaślanu w osoczu poniżej 2,7 mmol/l oraz zwiększenie glikemii w osoczu powyżej 25 mg/dl (1,4 mmol/l) po dożylnym podaniu glukagonu wskazuje na hipoglikemię warunkowaną insuliną (lub IGF). Za stosowaniem wartości granicznej insuliny 3 μ U/ml zamiast 5 μ U/ml przemawiają wyniki badania, w którym wykazano, że w przypadku zastosowania

wartości większej niż $5 \mu\text{U/ml}$ pominięto by 9% pacjentów z guzem insulinowym [48]. W innym badaniu wykazano, że u niektórych chorych z guzem insulinowym (23%) stężenie β -hydroksymaślanu w osoczu może być większe niż $2,7 \text{ mmol/l}$, zwłaszcza jeżeli chorzy przeszli częściową pankreatektomię i są poddawani ocenie w kierunku wznowy [48].

Wyniki części badań potwierdzają, że u chorych z MEN-1 guzy insulinowe występują wcześniej niż guzy gastrynowe, a u 25% chorych *insulinoma* pojawia się przed ukończeniem 20. roku życia [12, 49, 50]. Jeśli więc rozpoznaje się guz insulinowy przed 20. rokiem życia lub stwierdza się występowanie wielu guzów insulinowych w dowolnym wieku, należy podejrzewać występowanie MEN-1 i przeprowadzić odpowiednie badanie genetyczne [26, 52, 53].

W ustaleniu rozpoznania *insulinoma* nadal złotym standardem pozostaje wykonanie 72-godzinnej próby głodowej, choć w niektórych badaniach sugeruje się, że wystarczająca może być próba 48-godzinna. Próbę głodową przeprowadza się w warunkach szpitalnych z seryjnym pomiarem stężenia glukozy we krwi. U chorych z *insulinoma* hipoglikemia występuje zwykle w ciągu 24 godzin. U 5% pacjentów hipoglikemia może się ujawnić po posiłkach [6, 54]. Gdy u pacjenta wystąpią objawy hipoglikemii, a stężenie glukozy we krwi wynosi $\leq 2,2 \text{ mmol/l}$ ($\leq 40 \text{ mg/dl}$), należy pobrać krew na oznaczenie C-peptydu, proinsuliny i insuliny. Brak adekwatnej supresji insuliny w obecności hipoglikemii potwierdza obecność autonomicznie wydzielającego guza typu *insulinoma* [6, 11].

W jednym z badań najbardziej czułym kryterium rozpoznania *insulinoma* było współistnienie podwyższonego stężenia proinsuliny ze stężeniem glukozy na czczo $\leq 2,5 \text{ mmol/l}$ ($\leq 45 \text{ mg/dl}$) [6, 11].

Gastrinoma

Diagnostyka biochemiczna *gastrinoma* została omówiona w rozdziale poświęconym NEN żołądka i dwunastnicy (patrz s. 154–168).

2.1.2. Rzadkie hormonalnie czynne nowotwory neuroendokryjne trzustki (RF-PNEN)

Diagnostyka biochemiczna RF-PNEN obejmuje potwierdzenie obecności w surowicy krwi podwyższonych stężeń specyficznych biochemicznych markerów, na przykład glukagonu przy podejrzeniu *glukagonoma* (wynik pozytywny $> 1000 \text{ pg/ml}$), wazoaktywnego peptydu jelitowego (wynik pozytywny $> 170 \text{ pg/ml}$), somatostatyny (wynik pozytywny w lokalizacji trzustkowej guza przekracza ponad 50-krotnie wartości referencyjne) [6].

Niespecyficzny marker, jakim jest chromogranina A (CgA), może jedynie potwierdzać obecność guza neu-

Tabela III. Specyficzne markery dla poszczególnych PNEN (zmodyfikowano według [6, 55])

Typ guza	Markery PNEN
PNEN	CgA
NF-PNEN	PP, NSE, hCG
<i>Insulinoma</i>	CgA, insulina, glukoza C peptyd lub pro-insulina
<i>Gastrinoma</i>	Gastryna
Glukagonoma	Glukagon, enteroglukagon
VIPoma	VIP
Somatostatinoma	SST
PPoma	PP
MEN-1	CgA, gastryna, wapń, PTH, insulina, glukagon, PP

CgA (*chromogranin A*) — chromogranina A; hCG (*human chorionic gonadotropin*) — ludzka gonadotropina kosmówkowa; NSE (*neuron specific enolase*) — neuronospecyficzna enolaza; PP (*pancreatic polypeptide*) — polipeptyd trzustkowy; PTH (*parathyroid hormone*) — parathormon; SST (*somatostatin*) — somatostatyna; VIPoma (*tumour secreting vasoactive intestinal peptide*) — guz wydzielający wazoaktywny peptyd jelitowy

roendokrynnego oraz służyć monitorowaniu przebiegu choroby, ale nie stanowi podstawy do rozpoznania zespołu hormonalnie czynnego PNEN.

Wszystkie testy biochemiczne powinny być wykonywane podczas pierwszej wizyty. Podejrzewając zespół Cushinga wywołany przez PNEN, należy go potwierdzić przez wykonanie oznaczeń wydalania wolnego kortyzolu w 24-godzinnej zbiórce moczu, w osoczu o północy lub oceniając stężenie kortyzolu w ślinie. W razie potrzeby należy wykonać ocenę stężenia kortyzolu w surowicy krwi w odpowiednich testach hamowania deksametazonem.

Ocena specyficznych markerów NEN jest użyteczna w rozpoznawaniu i monitorowaniu poszczególnych guzów, co przedstawiono w tabeli III [6, 55]. Wskazania do ich oznaczeń są uzależnione od obrazu klinicznego chorego z PNEN.

Stężenie niektórych peptydów znacząco rośnie po posiłkach i może się utrzymywać na podwyższonym poziomie nawet ponad 6 godzin po jedzeniu — krew do badań pobiera się wyłącznie rano na czczo [6, 11]. W przypadku CgA warunek ten nie musi być spełniony, jednakże jeżeli próbki krwi nie zostały pobrane na czczo, to informacja o tym powinna być zamieszczona, aby zapewnić właściwą interpretację wyników przez laboratorium. Należy pamiętać, że stężenia wszystkich markerów PNEN we krwi, z wyjątkiem insuliny, są podwyższone u chorych z niewydolnością nerek, dlatego interpretacja wyników u tych chorych jest utrudniona. Wśród licznych markerów ocenianych we krwi CgA ma wartość prognostyczną dla większości PNEN [6, 56, 57].

2.1.3. Nieczynne hormonalnie nowotwory neuroendokrynne trzustki (NF-PNEN)

W badaniach biochemicznych PNEN zaleca się oznaczenie CgA, która jest markerem większości NEN. Stężenie chromograniny B (CgB, *chromogranin B*) może być podwyższone w przypadku gdy stężenie CgA znajduje się w zakresie wartości referencyjnych [6, 11, 58].

Nieczynne hormonalnie guzy trzustki mogą też wydzielać polipeptyd trzustkowy (PP), jednakże odsetek chorych z podwyższonym stężeniem PP jest wyraźnie niższy niż odsetek chorych z podwyższonym stężeniem CgA [11]. Należy podkreślić, że istnieje potrzeba standaryzacji oznaczania stężenia CgA [6, 59, 60].

W diagnostyce biochemicznej NF-PNEN wykorzystuje się też neuronospecyficzną enolazę (NSE), której czułość w NEN G1 i G2, wynosi odpowiednio 19% i 54%, oraz podjednostkę beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (beta-hCG). Neuronospecyficzną enolazę oznacza się głównie w NEC, jeśli stężenie CgA jest prawidłowe [6].

2.1.4. Raki neuroendokrynne trzustki (PNEC)

Oznaczanie stężenia CgA oraz innych markerów hormonalnych w tej grupie NEN trzustki daje na ogół wyniki negatywne. Jako marker tych guzów może być traktowana NSE [6]. Jego czułość wynosi około 62–63% i jest także niezależnym czynnikiem prognostycznym NEC [6, 61, 62].

Minimalny zakres badań biochemicznych:

- *Podstawowym testem biochemicznym u chorego z podejrzeniem PNEN powinno być oznaczenie stężenia CgA w osoczu. W hormonalnie nieczynnych PNEN oprócz CgA przydatny w diagnostyce (do wczesnego wykrywania nowotworów trzustki w zespole MEN-1 oraz rakach neuroendokrynnych, zwłaszcza przy niskim stężeniu CgA) może być polipeptyd trzustkowy (PP).*
- *Ocenę stężenia specyficznych markerów (gastryna, insulina, serotonina, VIP, glukagon itp.) powinno się wykonywać, jeśli u pacjenta pojawią się objawy sugerujące hormonalny zespół kliniczny (*poziom dowodów 3).*
- *Specyficzne testy dynamiczne wykonuje się w wybranych przypadkach.*
- *Obowiązuje diagnostyka w kierunku zespołu MEN-1.*

2.2. Diagnostyka patomorfologiczna

2.2.1. Patogeneza i rokowanie

Termin „nowotwory neuroendokrynne trzustki” odnosi się do guzów powstających z pluripotencjalnej komórki przewodów trzustkowych różnicującej się w kierunku neuroendokrynnym. Powszechnie stosowana w przeszłości nazwa wyspiak (*islet cell tumor*) jest nieprawidłowa w odniesieniu do histogenezy NEN, ponieważ nowotwory te nie powstają z wysp

trzustkowych [6]. Wszystkie (PNEN) o średnicy 0,5 cm i większej są nowotworami złośliwymi, niezależnie od typu histologicznego. Łagodną postacią jest jedynie mikrogruczolak o średnicy poniżej 0,5 cm.

2.2.2. Algorytm diagnostyczny

Diagnostyka patomorfologiczna NEN opiera się na ujednoliconej klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [63]. Rozpoznanie patomorfologiczne wymaga potwierdzenia metodami immunohistochemicznymi celem oceny ekspresji markerów neuroendokrynnych chromograniny A (CgA) i synaptofizyny oraz indeksu proliferacyjnego Ki-67/MIB1 [6]. Badanie immunohistochemiczne substancji hormonalnych produkowanych przez komórki trzustki nie upoważnia do rozpoznania czynnego lub nieczynnego nowotworu [64]. Komórki trzustki mogą wykazywać ekspresję immunohistochemiczną badanych produktów nawet w minimalnych ilościach, bez znaczenia klinicznego.

Diagnostyka histopatologiczna PNEN wymaga oceny:

- **typu histologicznego** według klasyfikacji WHO 2017 [63] z podziałem na wysokozróżnicowane guzy neuroendokrynne (NET, *well differentiated neuroendocrine tumors*: NET G1, NET G2 i NET G3) oraz niskozróżnicowane raki neuroendokrynne (NEC, *neuroendocrine carcinoma*);
- **stopnia histologicznej dojrzałości (G, grading)**, który szczególnie w NEN ma znaczenie prognostyczne i predykcyjne. Zalecana jest jego ocena w każdym przypadku, zarówno w guzach wyciętych operacyjnie, jak i w biopsji, jeśli jest dostateczna ilość tkanki nowotworowej. Ocena cechy G opiera się na dwóch kryteriach: liczbie figur podziału w 10 dużych polach widzenia w mikroskopie świetlnym przy powiększeniu 40× oraz indeksie proliferacyjnym Ki-67. Zasady oceny tych parametrów według Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynnych (ENETS, *The European Neuroendocrine Tumor Society*) i WHO (ENETS/WHO) podano w tabeli IV w „Zaleceniach ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)” (*patrz s. 111–137*).

Nowotwory wysokozróżnicowane charakteryzuje indeks proliferacyjny poniżej 20% i poniżej 20 figur podziału w 10 dużych polach widzenia. W zależności od obu tych kryteriów, wymienione guzy zostały podzielone na dwie grupy: NET G1 i NET G2, co przedstawiono w tabeli IV w „Zaleceniach ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeu-

*poziom dowodów według OCEBM [252]

Tabela IV. Klasyfikacja TNM ENETS, TNM AJCC (8. wyd. z 2017 r.) i UICC (8. wyd. z 2017 r.) [65, 69, 70]

Cecha T według TNM	ENETS TNM	AJCC/UICC TNM, 2017
TX	Guz nie został zbadany	Guz nie został zbadany
T1	Guz ograniczony do trzustki, średnica < 2 cm	Guz ograniczony do trzustki, średnica < 2 cm
T2	Guz ograniczony do trzustki, średnica 2–4 cm	Guz ograniczony do trzustki, średnicy 2–4 cm
T3	Guz ograniczony do trzustki, średnica > 4 cm, lub naciekający dwunastnicę/przewód żółciowy	Guz ograniczony do trzustki, > 4 cm; lub guz naciekający dwunastnicę lub przewód żółciowy
T4	Naciekanie przylegających narządów lub dużych naczyń	guz naciekający przylegające narządy (żołądek, śledzionę, okrężnicę, nadnercze) lub ścianę dużych naczyń (pnia trzewnego, tętnicy kręzkowej górnej)

tycznego w nowotworach neuroendokrynych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych" (s. 111–137). Guzy neuroendokryne wykazują silną i rozlaną immunohistochemiczną ekspresję synaptofizyny i chromograniny A (CgA). Cecha G3 charakteryzuje nowotwory, w których stwierdza się powyżej 20 figur podziału w 10 dpw i indeks proliferacyjny powyżej 20%. Guzy te może cechować niska immunohistochemiczna ekspresja synaptofizyny i chromograniny A (CgA). Na szczególną uwagę zasługuje, że w niektórych, nielicznych wysokozróżnicowanych NET może wystąpić wysoka, powyżej 20-procentowa aktywność proliferacyjna i przekraczająca 20 liczbą figur podziału w 10 dpw. Te nowotwory, na podstawie cechy G, były do tej pory kwalifikowane jako raki neuroendokryne (NEC). Jednak z uwagi na inne rokowanie i metody leczenia tej grupy chorych wyodrębniono je z NEC i wprowadzono dla nich pojęcie wysokozróżnicowanego guza neuroendokrynego G3 (NET G3) [63, 65–68]. Podział ten przedstawiono w tabeli V w „Zaleceniach ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych" (s. 116).

— **stopnia patologicznego zaawansowania pTNM** ocenianego według klasyfikacji ENETS [69] i 8. wydania zaleceń *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) z 2017 roku [65] oraz 8. wydania zaleceń *Union for International Cancer Control* (UICC) z 2017 roku [70], które dla NEN trzustki są identyczne. Najbardziej wiarygodna ocena stopnia zaawansowania

Tabela V. Stopień klinicznego zaawansowania PNEN według TNM AJCC (8. wyd. z 2017 r.) i UICC (8. wyd. z 2017 r.) [65]

Stopień klinicznego zaawansowania	Komentarz
Stopień I	T1 N0 M0
Stopień II	T2–3 N0 M0
Stopień III	T4 N0 M0, każdy T N1 M0
Stopień IV	Każdy T, każdy N, M1

może być określona na podstawie zbadania guza wraz z węzłami wyciętymi operacyjnie oraz danych dotyczących obecności przerzutów odległych.

Cecha N określająca stan węzłów chłonnych wyróżnia dwa stopnie: N0 — gdy nie wykryto przerzutów w węzłach chłonnych i N1 — gdy stwierdzono przerzuty w węzłach chłonnych. Liczba węzłów chłonnych zbadana w materiale operacyjnym zależy od typu operacji, niemniej za optymalną uważa się 12 węzłów chłonnych. W najnowszej 8. edycji klasyfikacji TNM UICC dodatkowo wyróżniono N1 — przerzuty do 1–3 węzłów chłonnych i N2 — przerzuty do 4 lub większej liczby węzłów chłonnych [70].

Cecha M oznaczająca przerzuty odległe definiowana jest następująco: M0 — nie stwierdzono obecności przerzutów odległych, M1 — obecne są przerzuty odległe, przy czym M1a oznacza przerzuty ograniczone do wątroby, M1b — przerzuty co najmniej do jednego narządu poza wątrobą (płuco, jajnik, pozaregionalne węzły chłonne, otrzewna, kości) i M1c — przerzuty zdefiniowane cechą M1a i M1b.

— Nieco inaczej wygląda stopień klinicznego zaawansowania PNEN według 8. wydania TNM UICC z 2017 roku [70]:

- każde rozpoznanie NEN musi być potwierdzone badaniami immunohistochemicznymi z użyciem przeciwciał dla chromograniny A (CgA) i synaptofizyny oraz uwzględnieniem oceny aktywności proliferacyjnej Ki-67/MIB1;
- Stopień klinicznego zaawansowania NEN przedstawiono w tabeli III.

2.2.3. Czynniki prognostyczne w raporcie histopatologicznym

W badaniu histopatologicznym należy zwrócić uwagę, że guzki o średnicy poniżej 5 mm nazywane są *microadenoma* i nie podlegają raportowi histopatologicznemu. Cechą charakterystyczną PNEN jest ich wielogniskowość, zwłaszcza dotycząca zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (MEN-1) (ponad 30% przypadków *gastrinoma* i 13% *insulinoma*). Dlatego też wymagana jest bardzo uważna makroskopowa ocena materiału operacyjnego

go z wykonaniem przekrojów przez mięsz trzustki w odstępach 3–5 mm. W każdym przypadku istotnym parametrem rokowniczym jest ocena resekcyjności. Aby ją określić, należy ocenić makro- i mikroskopowo marginesy chirurgiczne: przewodu żółciowego wspólnego, przeztrzustkowy z przewodem trzustkowym, tętnicy krezkowej górnej — zewnątrzotrzewnowy i radialny utworzony przez ścianę tylną materiału operacyjnego. Wskazane jest także zbadanie marginesów dwunastnicy, żołądka i innych tkanek miękkich tworzących marginesy chirurgiczne. Zalecana jest również ocena inwazji naczyń i nerwów, które wiążą się z przerzutami do węzłów chłonnych i krótszym czasem przeżycia według wyników niektórych badań klinicznych. Kolejnym parametrem rokowniczym jest martwica skrzepowa, punktowa lub geograficzna, które korelują z wysokim stopniem histologicznej złośliwości nowotworu.

Obraz morfologiczny nowotworu, na który składa się układ architektoniczny tkanek guza oraz cechy tworzących go komórek, ma również przełożenie na stopień zróżnicowania i dojrzałości guza [6, 71, 72]. Nowotwór neuroendokryny trzustki w mikroskopie świetlnym zwykle odpowiada wysokozróżnicowanemu guzowi lub drobno- i wielkokomórkowemu rakowi neuroendokrynnemu. Charakterystyczne są struktury organoidalne pod postacią litych gniazd, układów beleczkowych, labiryntowych lub struktur przypominających gruczoły i rozety. Towarzyszy im zmienna ilość podścieliska oraz liczne naczynia krwionośne otaczające gniazda nowotworu. Podkreślenia wymaga, że złogi amyloidu są typowe dla guza czynnego hormonalnie typu *insulinoma*, natomiast struktury gruczołowo-podobne i ciała psammomatyczne dla *somatostatinoma*. Powszechnie wiadomo, że cechy komórek guzów neuroendokrynych są odmienne od innych nowotworów. Charakteryzuje je mała lub średnia wielkość oraz kwaso- lub amfocłonna i ziarnista cytoplazma. Jądro — okrągłe lub owalne — zwykle położone jest centralnie w komórce. Typową cechą odróżniającą NEN od raka gruczołowego jest drobnoziarnista chromatyna określana terminem „sól i pieprz”. Poza wyżej wymienionymi typowymi cechami guzów neuroendokrynych komórki mogą wykazywać odmienny obraz, tworząc warianty onkocytny, jasnokomórkowy, bogatołuszczowy lub rabdoidalny. Nowotwory neuroendokryne trzustki mogą wtedy przypominać czerniaka, raka jasnokomórkowego nerki lub raki kory nadnercza. Diagnostyczne błędy dotyczą więc niewłaściwego różnicowania PNEN z rakiem przewodowym i rzadkim trzustki, litopseudobrodawkowatego nowotworu trzustki (SPN, *solid pseudopapillary neoplasm*) oraz przerzutami raka jasnokomórkowego z innych narządów.

Podsumowując, można stwierdzić, że diagnostyka patomorfologiczna NEN trzustki wymaga doświadczenia patomorfologa, współpracy z interdyscyplinarnym zespołem specjalistów oraz posiadania pracowni immunohistochemicznej [6].

Minimalny zakres badań patomorfologicznych

Minimalny raport histopatologiczny PNEN trzustki powinien zawierać:

- typ histologiczny nowotworu z podziałem na wysokozróżnicowane nowotwory neuroendokryne (NET), raki neuroendokryne (NEC) lub nowotwory mieszane;
- stopień histologicznej dojrzałości G odnoszący się do nowotworów wysokozróżnicowanych (NET G1, NET G2, NET G3) i NEC z podziałem na raka neuroendokrynnego wielko- i drobnokomórkowego (kryteria diagnostyczne zawarto w „Zaleceniach ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych)” w tabeli IV i V w rozdziale 2.2);
- stopień zaawansowania pTNM według klasyfikacji ENETS i TNM AJCC (ważne jest, aby w każdym przypadku podać afiliację klasyfikacji);
- ocenę marginesów chirurgicznych.
- Rozpoznanie histopatologiczne NEN należy obowiązkowo potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi, oceniając ekspresję markerów neuroendokrynych synaptofizyny i chromograniny A (CgA) oraz aktywność proliferacyjną Ki-67 przy użyciu przeciwciała MIB1 [6, 73] (*poziom dowodów 3).

2.3. Diagnostyka lokalizacyjna

2.3.1. Diagnostyka endoskopowa

Klasyczna endoskopia przewodu pokarmowego praktycznie nie ma znaczenia w diagnostyce guzów neuroendokrynych trzustki [6].

W przypadku zmian hormonalnie czynnych produkujących gastrynę — zmiany w zakresie górnego odcinka przewodu pokarmowego obejmujące ciężkie refluksowe zapalenie przetyku, odporne na leczenie, często mnogie owrzodzenia trawienne żołądka i dwunastnicy, przerost fałdów błony śluzowej żołądka mogą stanowić powód dalszej diagnostyki (*patrz* s. 154–168).

W rzadkich przypadkach zmiany, zarówno czynne, jak i nieczynne hormonalnie, mogą powodować ucisk na przewód trzustkowy główny lub drogi żółciowe i po wykorzystaniu nieinwazyjnych metod diagnostycznych istotną rolę — zwłaszcza leczniczą — odgrywa endoskopowa pankreatocholangiografia wsteczna [74, 75].

*poziom dowodów według OCEBM [252]

2.3.2. Badania ultrasonograficzne

2.3.2.1. Ultrasonografia przezbrzuszna

Czułość konwencjonalnych badań ultrasonograficznych (USG), najczęściej wykonywanych jako badania I rzutu w detekcji zmian pierwotnych i w ocenie stopnia zaawansowania choroby, jest niska dla guzów małych. Średnio USG wykrywa około 30% zmian pierwotnych typu *insulinoma* i *gastrinoma*. Czułość tej metody jest większa w detekcji zmian przerzutowych do wątroby i wynosi wtedy 50–80%. Dla guzów większych, najczęściej niewydzielających guzów trzustki i późno rozpoznawanych *glukagonoma*, czułość przezbrzusznego USG jest wyższa [6, 76–78].

Obecnie wprowadza się do diagnostyki ultrasonograficznej środki kontrastujące III generacji, będące mikropęcherzykami gazu otoczonymi fosfolipidami, o długim czasie półtrwania w krwioobiegu i wzmocnieniu skali szarości zależnym od perfuzji. Prowadzone są prace nad wykorzystaniem ultrasonografii wzmocnionej środkami kontrastującymi (CEUS, *contrast enhanced ultrasound*) w diagnostyce różnicowej guzów trzustki, w tym PNEN [79]. Ultrasonografia wzmocniana środkami kontrastującymi wykrywa guzy o średnicy mniejszej niż 2 cm z czułością podobną do ultrasonografii endoskopowej (EUS, *endoscopic ultrasonography*) (95%). W odniesieniu do PNEN czułość metody sięga 94%, swoistość 96%, pozytywna wartość predykcyjna 75%, a negatywna wartość predykcyjna 99%. Obraz guzów neuroendokrynych ma charakterystyczny wzorec echa po dożylnym podaniu środka kontrastującego: w fazie tętnicznej intensywne wzmocnienie echogeniczności, która szybko zmniejsza się wraz z wypłukiwaniem się środka kontrastującego w fazie żyłnej [11].

2.3.2.2. Ultrasonografia endoskopowa

Ultrasonografia endoskopowa (EUS) umożliwia dokładne obrazowanie trzustki i jest najczulszą spośród obecnie wykorzystywanych metod obrazowych w diagnostyce zmian ogniskowych trzustki (wykrywa zmiany o średnicy 1–2 mm), a prawidłowy wynik EUS praktycznie wyklucza obecność guza trzustki [6, 80]. Aby potwierdzić charakter zmiany, zalecane jest wykonanie biopsji [81, 82].

Badanie EUS pozwala na:

- zlokalizowanie guzów hormonalnie czynnych (rozpoznanych na podstawie objawów klinicznych i/lub biochemicznych);
- pobranie materiału do badania histopatologicznego/cytologicznego;
- oznaczenie tuszem (*tattooing*) małych zmian ogniskowych przed planowanym leczeniem operacyjnym;
- diagnostykę obrazową hormonalnie nieczynnych PNEN;

— prowadzenie badań przesiewowych u pacjentów z MEN-1.

— W przypadku małych guzów insulinowych czułość EUS sięga 94–100% [83–86]. Czułość diagnostyczna badania w guzach trzustki typu *gastrinoma* jest bliska 100%, spada natomiast w zmianach wielogniskowych i zlokalizowanych pozatrzustkowo; w przypadku guzów gastrynowych zlokalizowanych w dwunastnicy i poza mięśnierz trzustki czułość badania ocenia się na poziomie 50% [6, 84]. Typowe cechy obrazu echoendoskopowego guzów hormonalnie czynnych to pojedyncza, homogenna, regularna zmiana lita o obniżonym w porównaniu z mięśnierz trzustki echu (86% zmian). Rzadko występują guzki normo- czy hiperechogeniczne. Zmiany mogą mieć postać torbieli u około 10–20% pacjentów [6].

Badanie EUS odgrywa także istotną rolę w diagnostyce różnicowej guzów trzustki o niejednoznacznym charakterze oraz w przedoperacyjnej ocenie zaawansowania guza. Istnieją pewne specyficzne cechy ultrasonograficzne różnicujące raki trzustki od nowotworów pochodzenia neuroendokrynego, jak również guzy hormonalnie czynne od guzów hormonalnie nieczynnych [6, 87]. Potwierdzono także przydatność EUS w ocenie zaawansowania zmian, szczególnie w ocenie naciekania naczyń krwionośnych i ocenie stopnia zaawansowania guza [6, 88, 89].

Ultrasonografię endoskopową wykorzystuje się również do wykonania biopsji cienko- i gruboigłowej poprzez ścianę żołądka/dwunastnicy. Uważa się, że ten tor dostępu w porównaniu z biopsją przezskórną stwarza mniejsze ryzyko rozsiewu komórek nowotworowych [6]. Czułość i specyficzność EUS połączonej z biopsją w rozpoznawaniu NEN trzustki wynosi średnio 84% i 92,5%. W opublikowanej w tym roku pracy [90] autorzy donoszą o 90-procentowej skuteczności metody w rozpoznaniu PNET, z 43-procentową poprawną oceną stopnia zróżnicowania.

W diagnostyce przedoperacyjnej możliwe jest wstrzyknięcie w trakcie EUS tuszu do tkanki guza, co umożliwia szybsze śródoperacyjne odnalezienie zmiany. Zastosowanie tej metody ma znaczenie zwłaszcza w przypadku zabiegów laparoskopowych, podczas których nie ma możliwości palpacyjnej kontroli zmian w trzustce. Poza tym precyzyjna lokalizacja zmiany pozwala na osiągnięcie adekwatnego marginesu resekcji oraz zachowanie zdrowej tkanki trzustkowej. Należy jednak podkreślić, że znakowanie tuszem może spowodować ostre zapalenie trzustki [6, 91, 92].

Szczególnym wskazaniem do wykonania EUS jest zespół MEN-1. Częstość występowania zmian w trzustce w tej grupie pacjentów ocenia się na 40–80%. Wprawdzie guzy hormonalnie czynne można rozpo-

znać wcześniej ze względu na typowe objawy kliniczne i biochemiczne, jednak guzy hormonalnie nieczynne (ok. 50% zmian) są u większości chorych rozpoznawane późno, co wiąże się z złym rokowaniem. Badanie EUS jest rekomendowane jako najczulsza i ekonomicznie uzasadniona metoda monitorowania tych chorych, ponieważ wczesne wykrycie zmiany w trzustce pozwala na radykalne leczenie [6].

2.3.2.3. Wewnątrzprzewodowa endoskopowa ultrasonografia

Wewnątrzprzewodowa endoskopowa ultrasonografia (IDUS, *intraductal ultrasonography*) może przewyższać EUS w wykrywaniu PNEN. W tej metodzie sondę o średnicy 2 mm wprowadza się do przewodu Wirsunga przez kanał duodenoskopu [6].

2.3.2.4. Śródoperacyjne badanie USG

Śródoperacyjne badanie USG (IOUS, *intraoperative ultrasound*) ma podobną jak EUS czułość w detekcji niedużych PNEN. Dokładność badania w połączeniu ze śródoperacyjną oceną palpacyjną wynosi do 97%. W przypadku *gastrinoma* precyzyjność badania w obrębie trzustki jest bliska 100%, przy położeniu pozatrzustkowym spada do 58%. Śródoperacyjne badanie USG pozwala także na detekcję guzów wieloogniskowych i zmian przerzutowych w obrębie wątroby oraz ocenę odległości guza, zwłaszcza niewielkiego, od przewodu trzustkowego, celem właściwej kwalifikacji pacjenta do resekcji bądź enukleacji zmiany [93]. Badanie IOUS wykonuje się także podczas laparoskopii [6].

2.3.3. Tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) i rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*)

Obecnie do diagnostyki narządów mięsaszowych jamy brzusznej, w tym trzustki, zgodnie z aktualnymi wytycznymi stosowane są spiralna wielorzędowa tomografia komputerowa (MDCT, *multidetector computed tomography*) i rezonans magnetyczny (MRI). Metody te mają przede wszystkim znaczenie w ocenie stopnia zaawansowania choroby nowotworowej i w monitorowaniu odpowiedzi na terapię [6, 94]. Również są one przydatne w ocenie lokalizacji anatomicznej i resekcyjności zmiany pierwotnej [6].

2.3.3.1. Tomografia komputerowa (CT)

Tomografia komputerowa umożliwia wykonanie celowanej biopsji ze zmiany. Czułość poszczególnych metod obrazowania zależy od lokalizacji i typu guza [6, 85, 95].

Przed podaniem środka kontrastowego czynniki hormonalnie PNEN są zazwyczaj izodensyjne, rzadko hipodensyjne w stosunku do pozostałego mięszu trzustki, doskonale widoczne są natomiast zwapnienia.

Większość guzów jest bogato unaczyniona (*insulinoma* 80%), dlatego w fazie tętniczej MDCT ulega intensywnemu wzmocnieniu. Podobnie zachowują się przerzuty. W związku z tym badanie MDCT powinno obejmować w fazie tętniczej zarówno trzustkę, jak i wątrobę. Na tym etapie badania możliwa jest także ocena relacji guz–tętnice trzewne. Ocena w fazie mięsaszowej ogranicza się do trzustki i dotyczy morfologii guza i stopnia wypłukiwania kontrastu. Faza żylna-wrotna ponownie obejmuje trzustkę wraz z wątrobą oraz naczyniami układu wrotnego [6, 96]. Część badaczy proponuje wykonywanie badania także w fazie opóźnionej 150–180 sekund po podaniu kontrastu w celu dalszej oceny stopnia wypłukiwania kontrastu z guza [6, 97]. W typowych guzach neuroendokrynych kontrastowe wzmocnienie guza powinno ulec zmniejszeniu w fazie opóźnionej względem tętniczej o co najmniej o 60 j.H. Inne typy wzmocnienia w PNEN to nierównomierne wypłukiwanie kontrastu (z ponad 1/2 lub mniej niż 1/2 masy guza), bądź wolnonarastające wzmocnienie, kiedy guz jest lepiej widoczny w fazie równowagi, w której mięsz zdrowej trzustki zmniejsza pochłanianie. W ten sposób zachowują się guzy z dużą ilością tkanki łącznej. Tak więc w fazie mięsaszowej i opóźnionej guzy neuroendokryne nie zawsze są izodensyjne, a co za tym idzie są niedostrzegalne w badaniu CT. Niektóre bowiem guzy w tych fazach badania utrzymują swoje wzmocnienie lub dopiero rozpoczynają proces gromadzenia kontrastu. Guzy ulegające miernemu wzmocnieniu są najczęściej guzami niskozróżnicowanymi, a więc stopień wzmocnienia koreluje z czasem przeżycia chorych [6, 98–101].

Guzy nieczynne hormonalnie wykazują słabsze wzmocnienie po podaniu środka kontrastującego i są niejednorodne z powodu obszarów martwicy. Zwapnienia w gruczołakorakach występują bardzo rzadko, natomiast w czynnych i nieczynnych hormonalnie PNEN można je odnotować w przynajmniej 25% przypadków. W większych guzach stwierdza się poszerzenie przewodu trzustkowego i zanik mięszu narządu. Jedyne cechy różnicujące zmiany złośliwe od łagodnych są nacieki przylegających struktur i przerzuty odległe. Przerzuty do wątroby wykrywa się w tętniczej fazie badania [6, 95].

Spiralne wielorzędowe CT dzięki skróceniu czasu skanowania, zmniejszeniu liczby artefaktów ruchowych oraz uzyskiwaniu cienkich (1–2 mm) warstw tkankowych pozwala na wykonywanie rekonstrukcji wielopłaszczyznowych i przestrzennych, co ułatwia obrazowanie struktur poniżej 1 cm oraz umożliwia pełną ocenę nacieku guza na naczynia [100, 101]. Czułość MDCT ze wzmocnieniem kontrastowym i zastosowaniem 1-milimetrowych warstw w rozpoznawaniu *insulinoma* sięga 85–94%, natomiast

dla różnych typów NEN czułość wielorzędowego CT wynosi 50–90%, a swoistość 96% [6, 8, 102, 103]. Rola CT w ocenie PNEN polega na opisie morfologii guza z precyzyjnym określeniem jego lokalizacji, natomiast w odniesieniu do nacieku przekraczającego granice narządu określenie zajęcia przylegającej tkanki tłuszczowej, nacieku dwunastnicy, przewodu żółciowego wspólnego, żołądka, śledziony, pętli jelitowych, nadnerczy oraz nacieku naczyń tętniczych i żylnych z podaniem informacji jaką część naczynia oraz na jak długim odcinku obejmuje naciek. Opis powinien zawierać także informację na temat powiększonych lokalnych węzłów chłonnych oraz ocenę wątroby pod kątem obecności przerzutów. Na podstawie opisu CT powinno być możliwe dokonanie oceny według klasyfikacji TNM [6, 7]. Opis powinien także zawierać ocenę resekcyjności guza według kryteriów NCCN [6, 104].

2.3.3.2. Rezonans magnetyczny (MRI)

Badanie MRI przy zastosowaniu optymalnego protokołu badania ma podobną czułość w diagnostyce PNEN jak CT, która sięga 80–90%. Rezonans magnetyczny oferuje wyższą rozdzielczość tkankową w połączeniu z obrazowaniem wielopłaszczyznowym. Ograniczeniem metody jest jej mniejsza dostępność niż CT, wyższa cena, dłuższy czas badania i niezbędna współpraca z pacjentem. Metoda jest zalecana szczególnie u młodszych pacjentów, ponieważ nie wymaga stosowania promieniowania jonizującego, a także u tych osób, u których obraz CT był niejednoznaczny. Guzy neuroendokrynne są hipointensywne w obrazach T1-zależnych i hiperintensywne w obrazach T2-zależnych. Dożylna podanie kontrastu zwiększa czułość metody [6, 96]. W badaniu wielofazowym po dożylnym podaniu kontrastu wzmacniają się zgodnie z podanym powyżej wzorcem wzmocnień dla CT.

Zaleca się, aby po kontraście wykonywać badanie cienką warstwą (1–2 mm), 3D, w sekwencji T1. Poza tym w spektroskopii MRI, wykorzystującej zjawisko przesunięcia chemicznego, możliwe jest określenie składu chemicznego tkanek. Relatywnie zwiększona zawartość lipidów w NEN ułatwia różnicowanie w sytuacjach wątpliwych.

Ostatnimi laty wykorzystuje się również metodę sekwencji dyfuzji cząsteczek wody (DWI, *diffusion weighted imaging*), w której poddaje się ocenie stopień ograniczenia dyfuzji cząsteczek wody w tkance. Guzy neuroendokrynne, szczególnie te z dużą zawartością tkanki łącznej, powodują ograniczenie dyfuzji cząsteczek wody, co generuje intensywny sygnał w sekwencji DWI z towarzyszącym obniżeniem współczynnika ADC. Szczególna wartość DWI dotyczy guzów z dużą komponentą łącznotkankową, które słabo lub nietypo-

wo wzmacniają się po dożylnym podaniu kontrastu [6, 76, 105].

Obiecujące wydaje się spostrzeżenie, że lepiej zróżnicowane PNET reprezentują wyższą wartość w mapach ADC niż PNEC [6].

2.4. Diagnostyka radioizotopowa PNEN

Obserwowany w ostatnich latach rozwój metod diagnostycznych z zastosowaniem obrazowania receptorów somatostatynowych (SRI, *somatostatin receptor imaging*), także w połączeniu ze śródoperacyjną detekcją przy użyciu sondy izotopowej, przyczynił się do lepszej wykrywalności nowotworów neuroendokrynnych trzustki i ich przerzutów. Badania te mogą identyfikować zmiany niewidoczne obrazowaniem anatomicznym, zwiększając szansę znalezienia ogniska pierwotnego i ustalenia rzeczywistego zaawansowania nowotworu [6, 107–109]. Mogą być także metodą I rzutu w diagnostyce wczesnej wznowy, w monitorowaniu choroby i podejmowaniu decyzji o wyborze odpowiedniej terapii. Dodatni wynik obrazowania receptorów somatostatynowych staje się także podstawą do włączenia terapii SSA [6, 108, 110]. W diagnostyce PNEN nadal znajduje zastosowanie SPECT/CT z użyciem analogów somatostatyny znakowanych ^{99m}Tc, chociaż optymalne jest wykonanie badania PET/CT z zastosowaniem SSA znakowanych ⁶⁸Ga celem pełnej oceny stadium zaawansowania choroby i jej rozległości [111–113]. Czułość badania PET/CT z ich zastosowaniem w przypadku PNEN waha się między 86–100%, a specyficzność między 79–100% [113–118] z wyłączeniem *insulinoma*, w przypadku których szacowana czułość jest niższa. Badanie PET/CT z ⁶⁸Ga-analogami somatostatyny może mieć wpływ na zmianę sposobu postępowania u 13–71% pacjentów i dlatego powinno być powszechnie stosowane w grupie pacjentów PNEN (pamiętając o nieco mniejszej czułości badania w przypadku *insulinoma*) [118, 119].

Innymi znacznikami, które mogą być zastosowane w diagnostyce PNEN, mogą być: ¹⁸F-DOPA, zwłaszcza przy ujemnym badaniu SRI [120, 121], ¹¹C-5-hydroxytryptophan [121], ¹⁸FDG (w diagnostyce PNEN szybko rosnących, o agresywnym przebiegu i źle rokujących NEC) [122, 123] oraz znakowany analog peptydu glukagonopodobnego [125–127]. Ze względu na bardzo wysoką, ocenianą na poziomie blisko 100%, ekspresję receptorów dla GLP-1 w przypadku łagodnego guza insulinowego scyntygrafia z zastosowaniem znakowanych analogów GLP-1 może w przyszłości stać się konkurencyjną metodą diagnostyczną dla SRI [110, 125, 126].

Kolejnym krokiem na drodze do poprawy czułości diagnostyki lokalizacyjnej małych guzów endokrynnych trzustki (*gastrinoma*, *insulinoma*) jest zastosowa-

nie śródoperacyjnej sondy radioizotopowej (RGS, *radioguided surgery*) [6, 127, 128].

2.5. Diagnostyka lokalizacyjna poszczególnych PNEN

2.5.1. *Insulinoma*

Zazwyczaj są to guzy małe, o średnicy poniżej 2 cm (60–70% przypadków), najczęściej należą do grupy 1 według WHO, są zwykle pojedyncze (85%) i zlokalizowane w 99% przypadków w trzustce, z podobną częstością we wszystkich częściach tego narządu [6, 23]. Prowadząc diagnostykę lokalizacyjną w poszukiwaniu przyczyny hipoglikemii z hiperinsulinizmem, należy pamiętać, że w około 4% jest nią hiperplazja komórek beta (*nesidioblastosis*; NIPHS, *noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia*). W przypadku *insulinoma* do najbardziej czułych badań obrazowych należą EUS oraz IOUS. Dokładne omówienie przydatności klasycznego badania USG, EUS, IOUS, CT oraz MRI znajduje się w części dotyczącej diagnostyki obrazowej guzów trzustki.

Innymi badaniami wykorzystywanymi w diagnostyce guzów typu *insulinoma* jest SRI. Należy pamiętać, że tylko część guzów typu *insulinoma* wykazuje ekspresję receptorów dla somatostatyny (zgodnie z danymi z piśmiennictwa częstość ekspresji poszczególnych typów SSTR w *insulinoma* jest następująca: SSTR1 — 51%, SSTR2 — 69%, SSTR3 — 62%, SSTR4 — 39%, SSTR5 — 66%) [6, 107]. W przypadku negatywnego wyniku innych badań obrazowych można się zastanowić nad wykonaniem PET/CT z ⁶⁸Ga-analogiem somatostatyny ⁶⁸Ga-DOTATOC, ⁶⁸Ga-DOTATATE [przy zastosowaniu znakowanych ⁶⁸Ga DOTANOC i DOTA-Nal3-Oct czułość badania jest stosunkowo niska (25–31%)] [112, 129]. Przy braku dostępności techniki PET można zastosować badanie z użyciem znakowanych ^{99m}Tc analogów somatostatyny (SPECT/CT).

W *insulinoma* istnieje również możliwość zastosowania angiografii z testem selektywnej stymulacji jonami wapnia, choć wykonuje się ją bardzo rzadko [130–132]. Metodę tą można wykorzystać w sytuacji, gdy pozostałe techniki obrazowania nie pozwalają na lokalizację zmiany ogniskowej [23]. W diagnostyce trudno wykrywalnych, drobnych *insulinoma* dużą rolę w niedalekiej przyszłości odegra najpewniej analog GLP-1 [6, 124–126].

2.5.2. *Gastrinoma*

Gastrinoma ostala szczegółowo omówiona w rozdziale „Nowotwory neuroendokrynne żołądka i dwunastnicy z uwzględnieniem *gastrinoma* (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)” (patrz s. 154–168).

Gastrinoma występuje najczęściej w obrębie trójkąta: głowa trzustki–dwunastnica–wnęka wątroby. W 48–60% przypadków w momencie rozpoznania stwierdza się przerzuty do wątroby i węzłów chłonnych, jednak w niektórych grupach pacjentów odsetek guzów złośliwych sięga 90% [6, 135]. Należy pamiętać o możliwości zmian wieloogniskowych. Przydatność badań USG, EUS, śródoperacyjnego USG IOUS, CT oraz MRI przedstawiono w części dotyczącej diagnostyki obrazowej guzów trzustki.

Innymi badaniami wykorzystywanymi w diagnostyce *gastrinoma* są SRI. Czułość detekcji *gastrinoma* według różnych autorów wynosi 50–100% (zgodnie z danymi z piśmiennictwa częstość ekspresji poszczególnych typów receptorów jest następująca: SSTR1 — 71%, SSTR2 — 50%, SSTR3 — 92%, SSTR4 — 78%, SSTR5 — 81%) [6, 134]. Badanie SRI jest najlepszą metodą oceny wczesnego stadium choroby i obecności odległych przerzutów, jednak czułość badania obniża się do 50% w przypadku guzów mniejszych niż 1 cm [6, 112, 135]. Przedoperacyjny *staging* powinien uwzględnić co najmniej SRS, a najlepiej PET/CT z ⁶⁸Ga-analogami somatostatyny [8, 136]. Gdy dostępne jest badanie PET/CT, powinno się je wykonać jako pierwszą linię diagnostyki obrazowej [113], w przypadku gdy nie ma możliwości jego wykonania powinno się przeprowadzić SRS/SPECT w kombinacji z EUS i esophagogastroduodenoskopią. W przypadku szybkiej progresji guzów NET G1/G2 powinno się wziąć pod uwagę badanie PET/CT z ¹⁸F¹⁸FDG [122].

— W diagnostyce *gastrinoma* w przyszłości jest również miejsce na scyntyografię analogiem GLP-1 z uwagi na ekspresję receptorów dla GLP-1 na powierzchni tego guza.

W diagnostyce lokalizacyjnej małych guzów zasadne wydaje się stosowanie łącznie kilku metod diagnostycznych, a w wybranych przypadkach także angiografii (czułość angiografii ocenia się na 30–50%). W przypadku *gastrinoma* zlokalizowanego w dwunastnicy wykorzystuje się także śródoperacyjną transluminescencję [6].

2.5.3. Diagnostyka lokalizacyjna *glucagonoma*, *VIPoma*, *somatostatinoma*, guzów hormonalnie nieczynnych i *ACTHoma*

Glucagonoma, *somatostatinoma* oraz guzy hormonalnie nieczynne w momencie rozpoznania mają najczęściej duże rozmiary (ok. 5–6 cm), natomiast *VIPoma* jest nieco mniejsza (ok. 2 cm). Zmiany są zazwyczaj rozpoznawane późno i w około 70–90% przypadków wyjściowo stwierdza się przerzuty [6, 26, 134]. Ze względu na wielkość zmian łatwiej je zlokalizować za pomocą klasycznych metod obrazowania (USG, CT, MR). Badanie SRI, którego czułość diagnostyczną

określa się na 70–100%, jest rutynowym badaniem przy ocenie ogniska pierwotnego, zaawansowania klinicznego (wykrywanie przerzutów do wątroby, węzłów chłonnych, nadnerczy, kręgosłupa) i kwalifikacji do radioterapii receptorowej [6, 26, 135]. Ekspresję SSTR1 i SSTR2 stwierdza się najczęściej w *glucagonoma*, SSTR5 w *somatostatinoma*, SSTR2 w *VIPoma*, a SSTR1, SSTR2, SSTR3 i SSTR5 w guzach niewydzielających. Rzadko występujące guzy typu *ACTHoma* również wykazują ekspresję receptorów dla somatostatyny. W przypadku rzadko występujących guzów hormonalnie czynnych trzustki EUS nie jest rekomendowana jako procedura pierwszej linii, może być natomiast wykorzystana, kiedy wyniki MDCT, MR i SRI są niejednoznaczne. Badanie EUS może być przydatne w diagnostyce przedoperacyjnej, natomiast u pacjentów z obecnością przerzutów do wątroby jest rzadko konieczne [6, 9].

2.5.4. Raki endokryne trzustki

W diagnostyce lokalizacyjnej niskoroznicowanych, szybko rosnących PNEN oraz NEC i ich przerzutów znajdują zastosowanie wszystkie badania obrazowe: USG, CT, MRI, ¹⁸FDG PET/CT, a także SRI przy występującej nadekspresji receptorów somatostatynowych [6].

Minimalny zakres badań obrazowych i radioizotopowych

- W diagnostyce nowotworów neuroendokrynych trzustki wykorzystuje się zarówno klasyczne techniki obrazowania, jak i narzędzia medycyny nuklearnej.
- W PNEN niewydzielających:
 - podstawowym badaniem jest wielofazowe CT/MRI,
 - kolejnym badaniem jest SRI.
- W PNEN wydzielających:
 - SRI,
 - kolejnym badaniem jest EUS oraz wielofazowe CT/MRI.
- Badanie EUS należy wykonać w każdym przypadku przy klinicznym rozpoznaniu guza wydzielającego oraz w przypadku wskazań do wykonania biopsji.
- W NEC trzustki oraz w przypadku PNET szybko rosnących w wybranych przypadkach klinicznych znajduje zastosowanie ¹⁸FDG PET/CT. (*poziom dowodów 3).

3. Leczenie

3.1. Leczenie chirurgiczne

3.1.1. Leczenie chirurgiczne wysokoroznicowanych NET G1/G2 trzustki

Zasady ogólne

Leczeniem z wyboru PNEN jest postępowanie chirurgiczne, które wiąże się ze znaczącym wydłużeniem

okresu przeżycia [8]. Dzięki rozwojowi metod diagnostycznych zwiększyła się liczba wykrywanych małych, bezobjawowych, incydentalnych rozpoznaw NF-PNET [6, 136, 137] (*poziom dowodów 3). Większość nowotworów nieczynnych hormonalnie o średnicy ≤ 2 cm ma charakter łagodny i charakteryzuje się umiarkowanym ryzykiem złośliwienia. W wybranych przypadkach guzy o średnicy ≤ 2 cm wykryte przypadkowo można obserwować. Dotyczy to guzów bezobjawowych G1 lub G2 o niskim indeksie proliferacyjnym Ki-67%, zlokalizowanych szczególnie w głowie trzustki, przy braku radiologicznego podejrzenia złośliwości i po uwzględnieniu indywidualnych cech pacjenta (wiek, decyzja pacjenta, choroby współistniejące) [11]. Z powodu braku jednoznacznych zaleceń decyzje o rodzaju leczenia powinien podejmować wielospecjalistyczny zespół lekarzy mających doświadczenie w leczeniu PNET (*poziom dowodów 4). Decydując się na leczenie operacyjne, należy uwzględnić wczesne i odległe skutki tego leczenia. Według klasyfikacji WHO wielkość guza koreluje z potencjalną złośliwością. Guzy większe niż 2 cm, w zależności od ich właściwości, wymagają zabiegu oszczędzającego mięsz trzustki lub rozległej resekcji (*poziom dowodów 3) [11]. Guzy objawowe — niezależnie od wielkości — najczęściej wymagają resekcji.

W zespole MEN-1 w przypadku mnogich zmian zaleca się profilaktyczne ich usunięcie przed złośliwieniem, jednak postępowanie to w przypadku małych nieczynnych guzów jest ciągle kontrowersyjne (*poziom dowodów 3) [6, 8]. Obecność licznych guzków wymaga czasem resekcji całego narządu. Wiadomo, że nieczynne funkcjonalnie guzy towarzyszące MEN-1 powinny być usunięte, jeśli ich średnica przekracza 2 cm, towarzyszą im przerzuty oraz wykazują szybki wzrost (roczny przyrost $> 0,5$ cm) [11] (*poziom dowodów 3).

Rodzaj leczenia chirurgicznego PNET zależy od stopnia złośliwości guza, jego rozmiaru, lokalizacji, nacieku na narządy sąsiednie, obecności przerzutów odległych oraz stanu ogólnego pacjenta i możliwości kontroli objawów klinicznych (*poziom dowodów 4). Pacjentów kwalifikuje się do leczenia radykalnego lub paliatywnego, wpływającego jedynie na poprawę jakości życia (*poziom dowodów 4). W przypadku guzów położonych w głowie trzustki wykonuje się pankreatoduodenektomię, natomiast w przypadku guzów położonych w trzonie i ogonie resekcję obwodową z usunięciem śledziony lub bez jej usunięcia (*poziom dowodów 4). W wybranych przypadkach małych i dobrze odgraniczonych PNET można wykonać nietypowe resekcje, do których zalicza się wyluszczenie i resekcję środkowego segmentu, w tym również techniką laparoskopową (*poziom dowodów 3) [138, 139]. Resekcję środkowego segmentu wykonuje

*poziom dowodów według OCEBM [252]

się najczęściej w przypadku zmian małych, zlokalizowanych w trzonie trzustki. W niektórych przypadkach przeprowadza się środkową pankreatektomię z zespoleniem przekroju ogona trzustki z pętlą jelita cienkiego sposobem Roux-en-Y oraz zamknięciem „na głucho” przekroju trzonu trzustki. Warunkiem wyluszczenia guza jest zachowanie ciągłości przewodu Wirsunga [8]. Resekcja jest konieczna, gdy guz znajduje się odległości mniejszej niż 3 mm od przewodu trzustkowego [9]. Wyluszczenie zmiany niesie ze sobą ryzyko uszkodzenia lub zamknięcia przewodu Wirsunga i wystąpienia związanych z tym powikłań [140]. Należą do nich ostre pooperacyjne zapalenie trzustki i przetoka trzustkowa. Z kolei wykonanie resekcji dużego fragmentu trzustki może, oprócz wymienionych powikłań, wywołać wystąpienie objawów niewydolności funkcji egzo- i endokrynnej trzustki [141]. Resekcję guza należy rozważyć nawet w przypadku obecności przerzutów, w tym w wątrobie, gdy są one potencjalnie resekcyjne, a pacjent kwalifikuje się do operacji (*poziom dowodów 4) [7, 142]. Ponieważ guzy trzustki są często złośliwe, podczas resekcji konieczne jest usunięcie regionalnych węzłów chłonnych (*poziom dowodów 3) [7, 141, 143]. W przypadku wyluszczenia i resekcji środkowego segmentu również zaleca się pobranie węzłów chłonnych do badania histopatologicznego [8, 140]. Ogólnie uważa się, że PNET G3 nie należy operować, gdy w czasie diagnostyki stwierdzono obecność rozsianych przerzutów (*poziom dowodów 3) [7]. Zabiegi resekcyjne powinny być wykonywane tylko w ośrodkach specjalizujących się w chirurgii trzustki. W przypadku PNET zaleca się wykonanie śródoperacyjnego USG.

Obecnie coraz częściej resekcje trzustki wykonuje się metodą laparoskopową, jednakże decyzję o metodzie leczenia „otwartej” lub laparoskopowej powinien podejmować specjalista chirurgii trzustki w ośrodku referencyjnym (*poziom dowodów 3). Resekcje obwodowe i wyluszczenie guzów trzustki metodą laparoskopową uznaje się obecnie za bezpieczne.

Wśród guzów hormonalnie czynnych najczęściej występują *insulinoma* i *gastrinoma*, pozostałe występują rzadko (RF-PNET, *rare functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms*) [9].

Gastrinoma, zespół Zollingera-Ellisona (ZES, Zollinger-Ellison syndrome)

Gastrinoma zlokalizowana jest najczęściej w głowie trzustki, w 60–90% jest guzem złośliwym i z powodu częstego zajęcia węzłów chłonnych istnieją wskazania do ich regionalnego usunięcia [6, 144]. Zaleca się radykalne usunięcie zmiany, aby zapobiec wystąpieniu przerzutów do wątroby, które znacznie pogarszają rokowanie. Zakres zabiegów zależy od lokalizacji

i wielkości guza, obejmując wyluszczenia, resekcje środkowego segmentu, resekcje dystalne oraz pankreatoduodenektomie [6, 143].

Rola leczenia chirurgicznego pacjentów z rozpoznaniem ZES bez towarzyszącego zespołu MEN-1 i ujemnym wynikiem przedoperacyjnych badań obrazowych (brak zobrazowania) pozostaje dyskusyjna [11]. W jednym z aktualnych badań wykazano, że wszyscy pacjenci ze sporadycznym ZES odnoszą korzyść z eksploracji chirurgicznej w celu wyleczenia. Dotyczy to zarówno pacjentów z guzami zobrazowanymi, jak i niewidocznymi w badaniach obrazowych przed zabiegiem [145] (*poziom dowodów 3). W badaniu tym odsetek osób wolnych od choroby po resekcji oraz odsetek 20-letniego przeżycia wolnego od choroby był wyższy wśród pacjentów z ujemnym wynikiem badań obrazowych niż z wynikiem dodatnim. Guzy wykryto u ponad 98% pacjentów niezależnie od obecności lub braku zobrazowania guza w badaniach obrazowych. W związku z tym zaleca się, aby wszyscy pacjenci z ZES bez MEN-1, u których nie występują medyczne przeciwwskazania do zabiegu, zostali poddani eksploracji chirurgicznej przeprowadzonej przez chirurga z doświadczeniem w leczeniu guzów neuroendokrynnych [6, 11] (*poziom dowodów 3). Ponieważ guzy o charakterze *gastrinoma* często są mnogie oraz występują w dwunastnicy, w czasie zabiegu chirurgicznego zalecane jest dokładne badanie jamy brzusznej, pola trzustkowo-dwunastniczego, z duodenotomią włącznie [11].

Poza prognostyczną wartością obecności przerzutów do węzłów chłonnych w badaniach *gastrinoma* wykazano, że resekcja węzłów chłonnych może wydłużyć przeżycie [146, 147] (*poziom dowodów 3). Przemawia to za usuwaniem węzłów chłonnych w okolicy guza podczas każdej operacji guzów gastrynowych. Resekcje chirurgiczne guzów z naciekiem na naczynia budzą kontrowersje. Ostatnie doniesienia, w których resekcyjność uzyskano u 91% przypadków, a odsetek 10-letniego przeżycia wynosił 62%, przemawiają za stwierdzeniem, że resekcję chirurgiczną należy rozważać również u pacjentów z PNET, u których stwierdzono przedoperacyjnie ucisk guza na naczynia lub naciekanie naczyń krwionośnych, a decydować o tym powinien zespół specjalistów [11, 148, 149] (*poziom dowodów 3).

W zespole Zollingera-Ellisona, który jest składową zespołu MEN-1, w przypadku NF-PNET lub guza o średnicy ≤ 2 cm leczenie chirurgiczne nie jest standardowo rekomendowane. Leczenie operacyjne jest wskazane, jeśli guz jest większy niż 2 cm. Postępowanie to ma zapobiec wystąpieniu przerzutów [142] (*poziom dowodów 3). Według niektórych autorów zabiegiem zalecanym jest pankreatoduodenektomia (dla guzów

*poziom dowodów według OCEBM [252]

w głowie trzustki), ponieważ zabiegi o mniejszej rozległości wiążą się ze wznową w 90% przypadków [9, 144]. Obecnie jednak PD nie jest rutynowym postępowaniem, a wyluszczenie pozostaje zalecanym zabiegiem chirurgicznym [11].

U pacjentów z MEN-1/ZES, licznymi i niewielkimi guzami gastrynowymi oraz obecnymi przerzutami do węzłów chłonnych tylko rozległa operacja (np. pankreatoduodenektomia czy całkowita resekcja trzustki) pozwala na ich wyleczenie. Obecnie jednak te zabiegi nie są rutynowo zalecane ze względu na możliwe wczesne i odległe powikłania, dobre rokowanie odległe pacjentów z PNET o średnicy ≤ 2 cm (nawet ze 100% wskaźnikiem przeżycia po 15 latach obserwacji) oraz to, że u pacjentów z MEN-1/ZES nadmierne wydzielanie soku żołądkowego można dobrze kontrolować metodami farmakologicznymi [9, 11, 150].

Minimalny konsensus chirurgicznego leczenia guzów gastrynowych:

- Wszyscy pacjenci ze sporadycznymi guzami gastrynowymi, u których nie występują przeciwwskazania do zabiegu chirurgicznego, powinni zostać poddani eksploracji chirurgicznej przeprowadzonej przez chirurga z doświadczeniem w leczeniu guzów neuroendokrynnych [145].
- Podczas każdej operacji gastrinoma należy usunąć węzły chłonne w okolicy guza, co ma znaczenie prognostyczne, a także może zwiększyć odsetek wyleczeń.
- Zespół doświadczonych chirurgów powinien rozważyć resekcję chirurgiczną u pacjentów z PNET, u których stwierdzono przedoperacyjnie ucisk guza na naczynia lub naciekanie naczyń krwionośnych.
- U chorych z zespołem MEN-1/ZES, u których PNET ma średnicę ≤ 2 cm lub NF-PNET widoczny jest w badaniach obrazowych, rutynowa eksploracja chirurgiczna nie jest powszechnie zalecana. U pacjentów z PNET o średnicy przekraczającej 2 cm wyluszczenie pozostaje zalecanym zabiegiem chirurgicznym, a pankreatoduodenektomia jest zarezerwowana dla szczególnych, wybranych przypadków [9, 150].

Insulinoma

Guzy typu *insulinoma* są w 90% łagodne, ich usunięcie nie wymaga regionalnego usunięcia węzłów chłonnych i w przypadku dokładnej przedoperacyjnej lokalizacji guza zabieg można wykonać laparoskopowo [6, 151] (*poziom dowodów 1).

W większości przypadków możliwe jest wyluszczenie guza insulinowego, a w pozostałych wymagana jest bardziej rozległa resekcja [152] (*poziom dowodów 1). W przypadku podejrzenia *insulinoma* o charakterze złośliwym lub wznowy guza zaleca się leczenie radykalne z uwzględnieniem wycięcia wznowy i ewentualnych przerzutów do wątroby [9]. Opisywano również przy-

padki zastosowania terapii ablacyjnych metodą endoskopową lub przezskórną. W przypadku guzów insulinowych zarówno u pacjentów z guzem sporadycznym, jak i z MEN-1 z powodzeniem stosowano ablację pod kontrolą EUS z podaniem etanolu lub ablację prądem o częstotliwości fal radiowych (RFA, *radiofrequency ablation*) pod kontrolą TK lub innych sposobów wizualizacji [152] (*poziom dowodów 1). Udokumentowano, że po ablacji alkoholowej pod kontrolą EUS pacjenci pozostają wiele lat wolni od objawów choroby [6, 153].

Minimalny konsensus chirurgicznego leczenia guzów insulinowych:

- Zabieg chirurgiczny jest wskazany u wszystkich pacjentów z guzami insulinowymi z obecnością zespołu MEN-1 lub bez niego, przy braku nieresekcyjnego guza z przerzutami.
- Zabiegi laparoskopowe są zalecane u pacjentów z guzem sporadycznym i guzami stwierdzonymi w badaniach obrazowych [154].
- U pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego przy występowaniu guza insulinowego, opisywano przypadki stosowania terapii ablacyjnej metodą endoskopową lub przezskórną [152].

Rzadko (RF-PNET) i bardzo rzadko występujące guzy czynne hormonalnie

W tej grupie guzów zalecane jest radykalne leczenie, a zakres resekcji i usunięcia węzłów chłonnych odpowiada zabiegom wykonywanym z powodu gastrinoma.

Minimalny konsensus chirurgicznego leczenia guzów RF-PNET:

- Resekcja z zamiarem wyleczenia pozostaje zalecaną opcją u wszystkich pacjentów z rzadkimi lub bardzo rzadkimi hormonalnie czynnymi PNET, za wyjątkiem pacjentów z nieresekcyjną zmianą z przerzutami [9].
- Metody laparoskopowe można stosować w RF-PNET uwidocznionych w badaniach obrazowych [9, 139].
- U chorych z zespołem MEN-1 z występowaniem PNET o średnicy ≤ 2 cm lub NF-PNET stwierdzonej w badaniach obrazowych rutynowa eksploracja chirurgiczna wciąż nie jest ogólnie zalecaną opcją. U pacjentów z PNET o średnicy przekraczającej 2 cm wyluszczenie/miejscowa resekcja w czasie operacji pozostają ogólnie zalecanym zabiegiem chirurgicznym możliwym do przeprowadzenia u wielu pacjentów, a pankreatoduodenektomia jest zarezerwowana dla szczególnych, wybranych przypadków.

Leczenie chirurgiczne versus obserwacja NF-PNET

W kilku badaniach oceniano bezpieczeństwo i możliwość nieoperacyjnego traktowania bezobjawowych sporadycznych NF-PNET o średnicy ≤ 2 cm, szczególnie w przypadkach, które wymagałyby rozległych resekcji [11, 155–157] (*poziom dowodów 3). Według większości autorów podejście zachowawcze wydaje się bezpieczne, ponieważ większość obserwowanych guzów nie

*poziom dowodów według OCEBM [252]

wykazywała istotnych zmian w okresie obserwacji [155, 158] (*poziom dowodów 3). W kilku pracach wykazano jednak, że część guzów o wielkości poniżej 2 cm charakteryzuje się zajęciem węzłów chłonnych oraz obecnością przerzutów odległych [157, 159–163] (*poziom dowodów 3). Według niektórych autorów należy rozważyć zmianę kryteriów wielkości guzów, które można bezpiecznie obserwować z ≤ 2 cm do $\leq 1,5$ – $-1,7$ cm [160, 162] (*poziom dowodów 3).

Zaawansowane F-PNET

W przypadku zaawansowanych czynnych hormonalnie PNET resekcja ma na celu zmniejszenie nasilenia objawów oraz redukcję masy guza. Przeprowadzenie cytoredukcji rozważa się, gdy możliwe jest usunięcie więcej niż 90% masy guza, nawet w przypadku występowania przerzutów zlokalizowanych w wątrobie [164] (*poziom dowodów 3). Usunięcie 90% widocznej masy guza możliwe jest tylko w 5–15% przypadków [165]. Zabieg cytoredukcyjny można przeprowadzić wraz z ablacją prądem o częstotliwości fal radiowych (RFA) (*poziom dowodów 3), którą można wykonać również laparoskopowo lub przezskórnie pod kontrolą CT. Metoda ta ma zastosowanie, gdy liczba zmian ogniskowych w wątrobie jest mniejsza niż 10, a największa z nich ma średnicę mniejszą niż 5 cm (optymalnie 3 cm). Za pomocą tej metody uzyskuje się kontrolę objawów u ponad 90% pacjentów [166]. Radykalne wycięcie przerzutów z wątroby jest złotym standardem leczenia zaawansowanych PNET, dlatego w każdym przypadku, w którym resekcja jest możliwa, należy ją wykonać (*poziom dowodów 4). Metoda resekcji zależy od stanu ogólnego pacjenta, wielkości przerzutów, ich lokalizacji i liczby i obejmuje wyluszczenie, wycięcie klinowe fragmentu wątroby, wycięcie segmentu (segmentów), resekcję nieanatomiczną lub hemihepatektomię. Resekcja R0 powinna być celem resekcji przerzutów z wątroby. Dopuszczalne są zabiegi cytoredukcyjne [167, 168] (*poziom dowodów 2). Leczenie resekcyjne przerzutów do wątroby PNET rozważa się wyłącznie w przypadku NET G1 i G2 [164] (*poziom dowodów 3). Jest ono uwarunkowane resekcyjnością węzłów chłonnych, brakiem drobnoguzkowego lub nieresekcyjnego rozsiewu w otrzewnej oraz odległych przerzutów poza jamą brzuszną [169]. W ostatnich badaniach podkreśla się znaczenie jednoczesowej resekcji chirurgicznej zaawansowanych guzów pierwotnych PNET z przerzutami do wątroby z towarzyszącą niską liczbą zgonów i powikłań pooperacyjnych [148, 170] (*poziom dowodów 3). Należy jednak unikać jednoczesnego wykonywania pankreatoduodenektomii oraz rozległej hepatektomii ze względu na dużą liczbę powikłań [170]. Wycięcie guza pierwotnego, węzłów chłonnych, przerzutów

wątrobowych wraz z termoablacją może zmniejszyć masę nowotworu o ponad 90% [169]. W przypadku nieresekcyjnych zmian przerzutowych w wątrobie należy, podczas zabiegu, wykonać cholecystektomię w celu uniknięcia powikłań niedokrwiennych pęcherzyka żółciowego w następstwie ewentualnego zastosowania (chemo)embolizacji. Resekcję zmian w wątrobie można przeprowadzić jedno- lub dwuetapowo, zależnie od lokalizacji i wielkości przerzutów [140]. Inne metody leczenia przerzutów, to tak zwane terapie lokoregionalne (odmiany ablacji, embolizacji) oraz transplantacja wątroby. Przyjmuje się, że transplantację wykonuje się w wyselekcjonowanej grupie chorych z nasilonymi objawami związanymi z produkcją hormonów. Korzyści z transplantacji odnoszą pacjenci w wieku poniżej 50 lat, bez przerzutów poza wątrobą, mający niską ekspresję Ki-67 [143].

W przypadku pacjentów, u których resekcja przerzutów z wątroby jest niemożliwa, jako leczenie paliatywne zaleca się selektywną embolizację tętnicy wątrobowej (HAE, *hepatic artery embolization*), chemoembolizację (TACE, *transarterial chemoembolization*) lub embolizację z użyciem radioizotopu (*poziom dowodów 3). Obecnie metody te uznane są za bezpieczne [82, 149]. RFA, krioablacja i ablacja mikrofalowa (MWA, *microwave ablation*) mają zastosowanie w guzach ≤ 5 cm [165].

Rozważa się możliwość leczenia resekcyjnego guza pierwotnego w IV stopniu zaawansowania nowotworu [171] (*poziom dowodów 3). W wybranych przypadkach nieresekcyjnych przerzutów do wątroby w czasie resekcji guza pierwotnego można usunąć również makroskopowe zmiany wewnątrzotrzewnowe, przez co kolejne etapy leczenia będą się koncentrować głównie na wątrobie [172]. Nie ma konsensusu dotyczącego równoczesnej resekcji zmian w wątrobie i otrzewnej [173]. W przypadku konieczności przeprowadzenia rozległego zabiegu wątroby z resekcją zmian otrzewnowych należy rozważyć rozłożenie zabiegu na etapy, przeprowadzenie resekcji w ośrodku specjalistycznym i zastosowanie leczenia wielokierunkowego [174]. Stosowanie chemioterapii dootrzewnowej oraz śródoperacyjnej perfuzyjnej chemioterapii dootrzewnowej przeprowadzonej w hipertermii (HIPEC, *intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*) w połączeniu z chirurgią okołoperacyjną jest obecnie w fazie eksperymentu [172, 173].

W przypadkach gdy wycięcie guza jest niemożliwe, wykorzystuje się paliatywne postępowanie chirurgiczne, które może w sposób znaczący wpłynąć na jakość życia. Stosuje się je po wyczerpaniu wszystkich metod nieoperacyjnych, głównie gdy guz jest odpowiedzialny za wystąpienie żółtaczki mechanicznej, przewlekłego bólu oraz niedrożności lub krwawienia z przewodu

*poziom dowodów według OCEBM [252]

pokarmowego. Metodę leczenia dobiera się indywidualnie dla każdego pacjenta. W przypadku wystąpienia żółtaczk mechanicznej wskazane jest wykonanie zespolenia przewodu żółciowego z jelitem lub drenażu drogi żółciowej. Gdy nieresekcyjny guz trzustki zaburza pasaż pokarmu przez dwunastnicę, zaleca się wykonanie pokarmowego zespolenia omijającego, najczęściej żołądkowo-jelitowego. Metodą chirurgicznego leczenia przewlekłego bólu jest neuroлиза splotu trzewnego i/lub przecięcie nerwu trzewnego z dostępu torakoskopowego.

Z powodu małej liczby przeprowadzonych badań nie określono zaleceń dotyczących pacjentów z PNEN o nieznanym ognisku pierwotnym. W jednej z prac autorzy podkreślają celowość zabiegu operacyjnego z poszukiwaniem ogniska pierwotnego i z agresywną cytoredukcją przerzutów, co pozwoli na określenie czasu przeżycia i celowości wykonywania tych zabiegów [175] (*poziom dowodów 3).

Leczenie pacjentów z PNET powinno być kompleksowe i prowadzone przez wielospecjalistyczny zespół lekarzy, zabieg operacyjny zaś winien być wykonany w ośrodku specjalizującym się w chirurgii trzustki (*poziom dowodów 3) [142].

Minimalny konsensus leczenia chirurgicznego:

- Wykryte przypadkowo bezobjawowe nowotwory nieczynne hormonalnie o średnicy ≤ 2 cm, bez cech histopatologicznej i radiologicznej złośliwości, można obserwować, a decyzję o rodzaju leczenia powinien podejmować wielospecjalistyczny zespół lekarzy mających doświadczenie w leczeniu PNET. Guzy większe niż 2 cm wymagają zabiegu chirurgicznego, najczęściej z usunięciem węzłów chłonnych.
- W wybranych przypadkach, małych (< 2 cm) i dobrze odgraniczonych PNET można wykonać resekcję atypowe, do których zalicza się wyłuszczenie i resekcję środkowego segmentu (konieczne pobranie węzłów chłonnych do badania histopatologicznego). Resekcje obwodowe i wyłuszczenia guzów trzustki można przeprowadzić metodą laparoskopową.
- Resekcję guza należy rozważyć, nawet w przypadku obecności przerzutów, w tym w wątrobie, gdy są one potencjalnie resekcyjne, a pacjent kwalifikuje się do operacji.
- Uważa się, że guzów PNEC nie operuje się, gdy w czasie diagnostyki stwierdzono obecność rozsianych przerzutów.
- W przypadku zaawansowanych czynnych hormonalnie PNET resekcja ma na celu zmniejszenie nasilenia objawów oraz redukcję masy guza. Przeprowadzenie cytoredukcji rozważa się, gdy możliwe jest usunięcie ponad 90% masy guza, nawet w przypadku występowania przerzutów zlokalizowanych w wątrobie (*poziom dowodów 3).
- W przypadku nieresekcyjnych przerzutów w wątrobie jako leczenie paliatywne zaleca się HAE, TACE lub

embolizację z użyciem radioizotopu. RFA, krioablacja i MWA mają zastosowanie w guzach ≤ 5 cm (*poziom dowodów 3).

- Transplantację wątroby wykonuje się w wyselekcjonowanej grupie chorych z nasilonymi objawami, związanymi z produkcją hormonów. Korzyści z transplantacji odnoszą pacjenci w wieku poniżej 50 lat, bez przerzutów poza wątrobą, mający niską ekspresję Ki-67 (*poziom dowodów 3).

3.1.2. Leczenie chirurgiczne nowotworów neuroendokrynnych NET G3 i NEC

Nowotwory neuroendokrynnie NET G3 i NEC to bardzo rzadkie nowotwory odpowiadające za mniej niż 1% nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego. Nawet w 85% przypadków obserwuje się przerzuty w momencie rozpoznania (w 65% przerzuty odległe) [37, 176]. Próba leczenia chirurgicznego z zamiarem wyleczenia jest zwykle podejmowana w przypadku choroby zaawansowanej miejscowo przy małej szansie wyleczenia [177]. Według aktualnych zaleceń w kontekście zaawansowanej przerzutowej postaci choroby zmniejszenie masy guza (operacja cytoredukcyjna) i chirurgiczna resekcja lub ablacja przerzutów nie są zalecane [177].

Według innych autorów agresywna terapia lokoregionalna obejmująca chirurgię, RFA oraz dowątrobowe terapie dotętnicze jest celowa i bezpieczna u pacjentów z GEP NET G3 i przerzutami do wątroby — daje poprawę wyników leczenia [178, 179] (*poziom dowodów 3). Różną skuteczność leczenia chirurgicznego można tłumaczyć tym, że nowotwory neuroendokrynnie G3 nie stanowią jednorodnej grupy i można je dodatkowo podzielić na podgrupy na podstawie właściwości biologicznych.

3.2. Leczenie endoskopowe NEN trzustki

Leczenie PNEN jest domeną chirurgii, natomiast leczenie endoskopowe ma jedynie charakter objawowy [6].

Endoskopia może być wykorzystana do leczenia objawowego:

- żółtaczk mechanicznej (protezowanie dróg żółciowych),
- niedrożności przewodu pokarmowego (protezowanie światła przewodu pokarmowego),
- tamowania krwawienia z przewodu pokarmowego (wykorzystanie endoskopowych metod hemostaticznych),
- dolegliwości bólowych (neuroлиза splotu trzewnego). Neuroлиза splotu trzewnego (CPN, celiac plexus neurolysis) pod kontrolą EUS opisana po raz pierwszy w 1996 roku z podaniem 0,25-procentowego roztworu bupivakainy, a następnie 98-procentowego alkoholu stano-

*poziom dowodów według OCEBM [252]

wi alternatywę dla innych metod leczenia przewlekłego bólu związanego z guzami trzustki [6, 180].

Możliwe też, że endoskopowa ablacja NET trzustki pod kontrolą EUS z podaniem środków cytotoksycznych lub alkoholu [181–184] lub z wykorzystaniem termoablacji [185, 186] stanie się w przyszłości małoinwazyjną metodą terapeutyczną u chorych, u których zabieg operacyjny jest niemożliwy do przeprowadzenia (*poziom dowodów 4).

3.3. Leczenie systemowe

Postępowanie terapeutyczne u chorych w nieresekcyjnym, lokoregionalnym stadium zaawansowania lub w chorobie uogólnionej powinno być efektem ustaleń wielodyscyplinarnego konsylium lekarskiego — zgodnie z ideą funkcjonowania *Center of Excellence* ENETS.

Wybór metody leczenia zależy od objawów, stadium zaawansowania choroby, stopnia wychwytu radioznacznika w scyntygrafii receptorowej i histologicznych cech guza oraz stanu ogólnego pacjenta i jego chorób towarzyszących [6].

Leczenie systemowe obejmuje terapię „zimnymi” analogami SSA (lanreotyd, oktreotyd), leczenie ukierunkowane molekularnie (ewerolimus, sunitynib) oraz leczenie cytostatykami, jak również kombinacje tych metod.

3.3.1. Analogi somatostatyn

Hormonalnie czynne NEN trzustki (F-PNENs, functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms)

Zastosowanie SSA (lanreotyd, oktreotyd) pozostaje terapią z wyboru czynnych hormonalnie PNEN niezależnie od wielkości guza [7, 187], stopnia złośliwości i stopnia zaawansowania, w kontrolowaniu objawów wtórnych do nadmiernej produkcji hormonów przed leczeniem chirurgicznym lub w guzach nieresekcyjnych. W przypadku opornego zespołu opcjonalnie można zwiększyć dawkę powyżej maksymalnej dawki zarejestrowanej lub skrócić odstęp między kolejnymi dawkami (skrócenie odstępów między iniekcjami długodziałającego SSA z 4 do 3 tygodni, w badaniach klinicznych do 2 tygodni) [188, 189]. Stosowanie pasyreotydu, nowatorskiego SSA, można rozważyć w przypadku opornego zespołu rakowiaka, jeśli nie powiodły się wszystkie inne opcje terapeutyczne, w tym zabiegi ablacji, TAE i stosowanie interferonu alfa, a leczenie w ramach badania klinicznego nie jest możliwe.

Działanie SSA w czynnych hormonalnie GEP NEN omówiono w „Zaleceniach ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów

Neuroendokrynych)” (patrz s. 111–137) oraz poniżej, w punkcie „Farmakoterapia w wybranych czynnych hormonalnie PNET”.

Nieczynne hormonalnie NEN trzustki (NF-PNEN)
Lekami I rzutu w GEP NET są SSA wykazujące działanie antyproliferacyjne, które zostało potwierdzone w prospektywnych badaniach III fazy (CLARINET, PROMID) [190–192].

SSA mogą być wykorzystywane w leczeniu systemowym jako terapia I rzutu NET trzustki z niskim indeksem proliferacyjnym ($Ki-67 < 10\%$) z uwagi na ich działanie antyproliferacyjne i niewielką toksyczność, co uważane jest za efekt klasowy. Wyniki badania CLARINET dostarczają bezpośrednich dowodów na antyproliferacyjne działanie lanreotydu Autogel w dawce 120 mg co 4 tygodnie, w PNET, podczas gdy brak jest prospektywnych, randomizowanych badań na temat stosowania oktreotydu LAR w przypadku NET trzustki. SSA można zalecać w zapobieganiu wzrostowi guza lub jego hamowaniu w przypadku PNET. Jednocześnie, zgodnie z metodyką badania CLARINET, stosowanie lanreotydu w leczeniu NET G1 i G2 jelitowo-trzustkowych jest zalecane przy wartościach $Ki-67$ nieprzekraczających 10%, niezależnie od stopnia zajęcia wątroby przez przerzuty [193]. Jednakże w przypadku wszystkich NEN ogółem brak było wśród ekspertów zgody co do konkretnej wartości granicznej dla zaleceń do stosowania SSA w leczeniu ukierunkowanym na działanie przeciwo proliferacyjne. Wymagane jest przeprowadzenie oceny w badaniu prospektywnym w celu określenia odpowiedniej wartości $Ki-67$ pozwalającej dokonać wyboru SSA lub bardziej agresywnych metod leczenia. Zaleca się stosowanie lanreotydu u pacjentów z PNET, niezależnie od stopnia zajęcia wątroby przez nowotwór, za czym przemawia analiza przeprowadzona w podgrupach w badaniu CLARINET [193]. Mimo że nie udało się wykazać korzystnego wpływu na przeżycie całkowite w tym badaniu, ponieważ po wystąpieniu progresji umożliwiono uczestnikom przejście z grupy placebo do grupy otrzymującej lanreotyd metodą otwartą, należy się spodziewać, że lanreotyd ma wpływ na ostateczny wynik leczenia chorych z PNET [194]. Terapię należy rozpocząć od razu po ustaleniu rozpoznania w przypadku:

- wysokiego stopnia zajęcia wątroby i rozległości zmian nowotworowych (są to najpoważniejsze czynniki prognostyczne) [195];
- gdy ognisko pierwotne umiejscowione jest w trzustce (ogólne przeżycie 5-letnie wśród chorych w stadium IV nie przekracza 40–60%) [11, 196].

Pomimo podobnego mechanizmu działania i porównywalnej skuteczności obydwu SSA (tj. oktreotydu

*poziom dowodów według OCEBM [252]

i lanreotydu) wpływ oktreotydu na kontrolę procesu nowotworowego w PNET nie został dotychczas potwierdzony badaniem III fazy. Wydaje się jednak, że biorąc pod uwagę wnioski pochodzące z analiz retrospektywnych świadczące o jego skuteczności w tej lokalizacji oraz wnioski pośrednie płynące z badania RADIANT-1, oktreotydy może być rozpatrywany jako dopuszczalna opcja terapeutyczna w leczeniu antyproliferacyjnym PNET [197, 198].

Brakuje danych przemawiających za kontynuacją terapii SSA, gdy w trakcie ich stosowania doszło do progresji (terapia ta wydaje się konieczna w celu dalszego hamowania produkcji substancji bioaktywnych/hormonów w przypadku guzów czynnych hormonalnie).

Minimalny konsensus leczenia analogami somatostatyn:

- *Analogi somatostatyn: oktreotydy i lanreotydy — są lekami skutecznymi w kontrolowaniu zespołów klinicznych w przypadku hormonalnie czynnych NET (*poziom dowodów 1) oraz działającymi antyproliferacyjnie w wysoko-różnicowanych PNET (oktreotydy — *poziom dowodów 2, lanreotydy — *poziom dowodów 1).*
- *W PNET wykorzystuje się działanie antyproliferacyjne SSA zarówno w okresie stabilizacji, jak i progresji choroby. Stosowanie SSA można rozważyć w I rzucie leczenia PNET z niskim indeksem proliferacyjnym. O ile skuteczność działania antyproliferacyjnego obu dostępnych SSA uznaje się za efekt klasowy, o tyle wiarygodność dowodów naukowych przemawiających za stosowaniem lanreotydu w leczeniu NET G1 i G2 trzustki, niezależnie od zajęcia wątroby, jest wyższa.*

Farmakoterapia w wybranych czynnych hormonalnie PNET

Insulinoma

Leczenie farmakologiczne *insulinoma* ma na celu przygotowanie chorych do zabiegu operacyjnego lub uzyskanie kontroli biochemicznej u pacjentów z nieoperacyjnym guzem przerzutowym. Oprócz częstych niewielkich posiłków chorzy wymagają dożylnego wlewu glukozy. Mimo takiego postępowania hipoglikemia często wymaga dodatkowych leków kontrolujących stężenie glukozy w surowicy krwi. U większości chorych z *insulinoma* wykazano skuteczność diazoksydu w kontrolowaniu objawów hipoglikemii [11]. Diazoksyd służy do leczenia krótkoterminowego chorych z *insulinoma*, planowanych do operacji lub też do długoterminowego u pacjentów z guzem nieoperacyjnym. Zalecana dawka dobową to 50–300 mg doustnie, maksymalnie do 600 mg/dobę. Zazwyczaj jest skutecznym lekiem w kontrolowaniu objawów hipoglikemii u pacjentów z *insulinoma*. Działania niepożądane, obejmujące obrzęki, zwiększenie

masę ciała, nadmierne owłosienie i zaburzenia czynności nerek, są powszechne, ale zazwyczaj nie są uciążliwe.

Do terapii diazoksydem często dodaje się hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg/dobę, który przeciwdziała obrzękom, zapobiega hiperkalemii i nasila hiperglikemiczne działanie diazoksydu.

U niektórych pacjentów z *insulinoma* do kontroli glikemii może być stosowany werapamil i difenylhydantoina (fenytoina). Kortykosteroidy, między innymi prednizolon, są zazwyczaj stosowane u pacjentów z *insulinoma* opornym na leczenie hipoglikemii.

SSA (oktreotydy i lanreotydy) są stosowane u chorych z potwierdzoną ekspresją receptorów somatostatynowych typu 2 na komórkach guza [199]. Około 30–50% pacjentów wykazuje odpowiedź na SSA, choć mogą być one nieskuteczne w kontroli hipoglikemii i stan części chorych może się pogorszyć w trakcie stosowania tej terapii [200–206], zahamowanie sekrecji glukagonu w niektórych przypadkach może nasilać hipoglikemię [9, 207].

U chorych ze złośliwymi *insulinoma* do leków kontrolujących wydzielanie insuliny i hipoglikemię należy także inhibitor mTOR — ewerolimus [9], który jest skuteczny w kontrolowaniu hipoglikemii u chorych ze złośliwymi guzami insulinowymi [200, 201, 203, 205, 208]. U kilku pacjentów wykazano również skuteczność sunitynibu.

Gastrinoma

Leczenie farmakologiczne *gastrinoma* omówiono w rozdziale „Nowotwory neuroendokrynne żołądka i dwunastnicy z uwzględnieniem *gastrinoma* (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)” (patrz s. 154–168).

VIPoma (zespół objawów: wodnista biegunka, hipokalemia, achlorhydria (WDHA, *watery diarrhoea, hypokaliemia, achlorhydria*), zespół Werner’a-Morrisona) [6]

Zalecane jest nawodnienie i uzupełnienie elektrolitów, które mogą znacznie poprawić stan kliniczny chorego. U chorych z *VIPoma*, przebiegającym z rzadko występującym zespołem zagrożenia życia, podanie SSA w znaczący sposób łagodzi objawy. U chorych z biegunkami zagrażającymi życiu, które nie reagują na maksymalne dawki SSA, stosowane są kortykosteroidy.

Glucagonoma

Lekami I rzutu są SSA.

Sole cynku mogą być stosowane u chorych z *glucagonoma* w celu prewencji dalszego uszkodzenia skóry. Profilaktykę przeciwzakrzepową należy rozważyć u wszystkich chorych z NEN o zwiększonym ryzyku

*poziom dowodów według OCEBM [252]

powikłań zakrzepowo-zatorowych (w tym *glucagonoma*).

Długodziałające SSA mogą być przydatne u chorych z zespołem Cushinga i akromegalią, związanymi z ectopowym wydzielaniem ACTH, PTHrP lub GHRH [147].

3.3.2. Leczenie ukierunkowane molekularnie (terapia celowana)

Dostępne są dwa leki **ukierunkowane molekularnie**: inhibitor szlaku m-TOR (*mammalian target of rapamycin*) ewerolimus i inhibitor multikinaz tyrozynowych — sunitynib. Mają one potwierdzoną aktywność antyproliferacyjną w przypadku zaawansowanych (nieresekcyjnych lub przerzutowych) NET G1/G2 trzustki w fazie progresji choroby. Postęp choroby powinien być oceniany w badaniach radiologicznych na przestrzeni ostatnich 12 miesięcy z wykorzystaniem klasyfikacji RECIST.

Na podstawie wyników dwu kontrolowanych placebo analiz wykazano znamienne wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) o około 5,5–6 miesięcy w przypadku obu leków, a odsetek remisji wyniósł odpowiednio 5% dla ewerolimusu i około 10% w grupie chorych leczonych sunitynibem [210, 211].

Ewerolimus jest lekiem doustnym, zalecanym w dawce dobowej 10 mg, którego skuteczność wykazano między innymi w badaniu klinicznym (RADIANT-1, RADANT-3) z udziałem pacjentów z zaawansowanymi, progresującymi NET trzustki o niskim i średnim stopniu złośliwości. Korzystny wpływ leczenia ewerolimusem na wydłużenie PFS polegał głównie na stabilizacji choroby lub niewielkiego stopnia zmniejszeniu się masy guza oraz na rzadszym występowaniu progresji. W analizie podgrup wykazano bezpieczeństwo połączenia ewerolimusu z okterotydem, natomiast nie wykazano zależności między PFS a wcześniejszą lub aktualną terapią SSA lub uprzednio stosowaną chemioterapią [198, 210, 212].

Ewerolimus wykazał skuteczność w leczeniu hormonalnie czynnych guzów trzustki o typie *insulinoma* w zakresie kontroli glikemii [213, 214], jak również z zespołem rakowiaka (RADIANT-2) [215] i guzów nieczynnych hormonalnie (RADIANT-4) [216]. Podobny efekt hipoglikemiczny wykazano w pojedynczych przypadkach PNET z udziałem sunitynibu [217]. Stosowanie terapii celowanych w skojarzeniu z SSA w leczeniu hormonalnie czynnych NET jest praktyką standardową (hamowanie wzrostu guza i poprawa kontroli objawów). Obecnie trwają badania kliniczne, których przedmiotem jest porównanie leczenia celowanego w skojarzeniu z SSA w stosunku do monoterapii: lek celowany vs. SSA (np. COOPERATE-2). W dostęp-

nych analizach nie wykazano korzyści w zakresie mPFS [218].

Skojarzone stosowanie leków celowanych z SSA w celu uzyskania działania antyproliferacyjnego w przypadku nieczynnych hormonalnie NET wymaga dalszych badań porównawczych.

Głównymi działaniami niepożądanymi związanymi z ewerolimusem były powikłania śluzówkowe, hiperglikemia i rzadkie przypadki nieinfekcyjnego śródmiąższowego zapalenia płuc.

Zwiększone ryzyko powikłań wykazano w grupie chorych otrzymujących przed ewerolimusem PRRT lub chemioterapię [219].

Sunitynib jest doustnym lekiem stosowanym w dawce 37,5 mg na dobę, którego skuteczność w zakresie PNET wykazano na podstawie porównania do placebo w wieloośrodkowym badaniu randomizowanym III fazy [PFS 11,4 miesiąca vs. 5,5 miesiąca, ryzyko względne (HR, *hazard ratio*) 0,42; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,26–0,66, $p < 0,001$] [211]. Działania niepożądane związane z sunitynibem to zespół zmęczenia, nadciśnienie tętnicze, zastoinowa niewydolność serca.

Leczenie celowane prowadzone jest do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych. Działania niepożądane mogą wymagać zmniejszenia dawki do 5 mg ewerolimusu/dobę lub 25 mg sunitynibu/dobę [210, 211].

Brak bezpośrednich badań porównawczych (*head to head*) tych leków nakazuje wybór leków celowanych na podstawie historii choroby pacjenta, uwzględniającej schorzenia współistniejące, profil działań niepożądanych leków oraz dostępność leczenia. Wykorzystanie ewerolimusu może być ograniczone przez schorzenia towarzyszące takie jak niekontrolowana cukrzyca lub choroby płuc, natomiast sunitynibu przez poważne powikłania sercowo-naczyniowe.

Leki ukierunkowane molekularnie mogą być wykorzystywane jako opcje terapeutyczne I lub II rzutu po chemioterapii bądź terapii SSA („zimnymi” lub „gorącymi” PRRT). Nie powinny być szeroko stosowane w leczeniu I rzutu ze względu na potencjalną toksyczność. Brak jest dowodów pozwalających ustalić dokładną kolejność stosowania różnych opcji terapeutycznych NET trzustki.

Przedmiotem debat i kontrowersji jest najlepsza sekwencja leczenia uwzględniająca wpływ na przeżycie, kontrolę objawów oraz jakość życia [220].

Trwa badanie *cross-over* (SEQTOR), w którym oceniana jest skuteczność antyproliferacyjnego działania ewerolimusu w porównaniu z chemioterapią w schemacie STZ/5-FU w zaawansowanych NET trzustki [221].

*poziom dowodów według OCEBM [252]

Nie ma wystarczających danych przemawiających za stosowaniem innych terapii celowanych, między innymi bewacyzumabu, sorafenibu, pazopanibu lub aksytynibu, w leczeniu NEN trzustki [222–224].

Leczenie celowane w NEC i NET G3 — brak dowodów uzasadniających zastosowanie terapii celowanych w NEC i NET G3 (badania kliniczne — *in tractu* www.clinical.trials.gov).

Minimalny konsensus leczenia ukierunkowanego molekularnie:

- Ewerolimus i sunitynib są zatwierdzonymi lekami antyproliferacyjnymi stosowanymi w zaawansowanym NET trzustki (*poziom dowodów 1) i stanowią jedną z wielu opcji terapeutycznych oprócz SSA i chemioterapii ogólnoustrojowej.
- Ewerolimus lub sunitynib są zalecane po niepowodzeniu leczenia SSA, PRRT lub chemioterapii w NET G1/G2 trzustki. Można je rozważyć jako leczenie I rzutu, szczególnie jeżeli nie można zastosować SSA lub w przypadku nietolerancji chemioterapii albo przeciwwskazań do niej.
- Stosowanie terapii celowanych w skojarzeniu z SSA w leczeniu hormonalnie czynnych NET jest praktyką standardową (hamowanie wzrostu guza i poprawa kontroli objawów).
- Brak dowodów na skuteczność terapii celowanych w NEC i NET G3.

3.3.3. Chemioterapia

Chemioterapia (ChTh) jest jedną z wielu opcji leczenia nowotworów neuroendokrynnych pochodzenia trzustkowego. Jej miejsce w algorytmie leczenia zależy od wielu czynników, takich jak: charakterystyka histologiczna nowotworu (stopień zróżnicowania nowotworu, Ki-67%), dynamika choroby oraz stan ogólny chorego i jego obciążenia internistyczne, a także od preferencji pacjenta.

Chemioterapia uzupełniająca

W NET G1 i G2 trzustki po radykalnym leczeniu chirurgicznym nie ma wskazań do terapii uzupełniającej.

W przypadku NET G3 trzustki (obejmującego dobrze lub średnio zróżnicowane nowotwory z Ki-67 > 20% zgodnie z nową klasyfikacją z 2017 r.) brak jest jakichkolwiek dowodów dotyczących stosowania leczenia uzupełniającego. W niektórych przypadkach leczenie uzupełniające można rozważyć indywidualnie.

NEC trzustki — biorąc pod uwagę wysoki odsetek nawrotów po radykalnym leczeniu chirurgicznym, w przypadku agresywnych raków neuroendokrynnych należy rozważyć chemioterapię uzupełniającą z użyciem platyny i etopozydu — choć brak jest dowodów z perspektywnych badań klinicznych na

korzyść takiego postępowania, możliwa jest jedynie ekstrapolacja wyników dotyczących leczenia raków drobnokomórkowych płuca [177].

Chemioterapia paliatywna

Wyniki badań klinicznych prowadzonych u chorych z NET trzustki G1 i G2 wskazują na możliwość uzyskania 43–70-procentowego odsetka odpowiedzi obiektywnych dzięki chemioterapii paliatywnej [177, 225–228].

NET G1 i G2

Chemioterapia może być rozważana jako leczenie I rzutu w NEN pochodzenia trzustkowego z ekspresją Ki-67 na poziomie 5–20% w przypadku:

- dużej masy nowotworowej,
- obecności objawów klinicznych choroby,
- szybkiej dynamiki choroby (progresja według kryteriów radiologicznej oceny RECIST < 6–12 miesięcy),
- jako leczenie neoadjuwantowe celem uresekcjonowania zmiany lokalnie zaawansowanej [177].

Leczenie pierwszej linii

Uznaną metodą leczenia i złotym standardem są schematy z wykorzystaniem streptozotocyny i 5-fluorouracylu (STZ/5FU) lub STZ i doksorubicyny jako schemat alternatywny (STZ/DOX). Stosowanie doksorubicyny jest ograniczone przez dawkę kumulacyjną 500 mg/m² ze względu na kardiotoksyczność [225, 226]. Obecnie streptozotocyna nie jest zarejestrowana w Polsce i jest trudno dostępna.

W takich przypadkach można zastosować schemat doustny z wykorzystaniem temozolomidu i kapecytabiny (CAPTEM) [177, 226].

Wydaje się, że wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi po temozolomidzie w NEN trzustki może korelować ze stanem ekspresji enzymu naprawczego DNA — MGMT (metyltransferaza O⁶-metylguani-ny-DNA), którego niedobory częściej są obserwowane w tej lokalizacji (w ok. 50%) [229–231]. Jednak określanie stanu ekspresji MGMT czy stanu metylacji nie jest obecnie zalecane jako kryterium doboru chemioterapii.

Leczenie drugiej linii

Po niepowodzeniu chemioterapii pierwszej linii istnieją alternatywne opcje leczenia systemowego w przypadku chorych w dobrym stanie ogólnym:

- w przypadku stosowania ChTh opartej na STZ rozważa się włączenie temozolomidu +/- kapectabiny (CAPTEM) [226];
- w przypadku stosowania ChTh według programu CAPTEM (ze względu na brak dostępności STZ) — chemioterapia zawierająca oksaliplatynę + 5-FU lub kapecytabinę (FOLFOX, XELOX) [232, 233].

*poziom dowodów według OCEBM [252]

NET G3 i NEC

Chemioterapia jest podstawową metodą paliatywnego leczenia zaawansowanych niskozróżnicowanych NEC.

a. NEC trzustki z Ki-67 > 55%

Standardem postępowania jest chemioterapia według programu PE (cisplatyna + etopozyd) lub KE (karboplatyna + etopozyd). Zgodnie z wynikami badania NORDIC NEC cisplatynę można zastąpić karboplatyną [234].

b. NET G3 z Ki-67 < 55%

W przypadku NET G3 trzustkowych (wysoko- i średniozróżnicowane guzy z Ki-67 > 20%, których wyodrębnienie zaproponowano w nowej klasyfikacji AJCC z 2017 r.) lub NEC układu pokarmowego z Ki-67 < 55% preferowaną metodą leczenia jest chemioterapia zawierająca temozolomid + kapecytabinę (CAPTEM) lub streptozotocynę z 5-fluorouracylem (STZ + 5FU) [235, 236].

Zastosowanie chemioterapii II rzutu może być indywidualnie rozważane wyłącznie u chorych w dobrym stopniu sprawności [177].

Nie należy stosować topotekanu, ponieważ okazał się lekiem nieskutecznym w terapii NEC [235].

Zaleca się stosowanie schematów opartych na oksaliplatynie (FOLFOX, XELOX) czy temozolamidzie (CAPTEM) lub irinotekanie (FOLFIRI, IP) [236–238].

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

Minimalny konsensus chemioterapii:

- Zaawansowany NET G1/2 trzustki — leczenie indywidualizowane, w zależności od frakcji proliferacyjnej i objawów choroby, chemioterapia nie jest podstawowym leczeniem I rzutu (u chorych z Ki-67 < 10% leczenie SSA (lanreotyd, *poziom dowodów 2b) lub leki celowane — ewerolimus lub sunitynib (*poziom dowodów 1b)). W razie choroby o szybkiej dynamice, zagrażającej wydolności narządowej lub objawów chemioterapia powinna być rozważana jako leczenie I rzutu z zastosowaniem schematu dwulekowego, optymalnie opartego na streptozocynie (*poziom dowodów 2b). Obecnie lek jest niedostępny w Polsce, można rozważyć stosowanie schematu alternatywnego opartego na temozolomidzie + kapecytabinie (CAPTEM).
- Postawą leczenia NEC trzustki jest chemioterapia oparta na cisplatynie i etopozydzie (*poziom dowodów 3) jako leczenie I rzutu szczególnie przy wysokim indeksie proliferacji komórkowej Ki-67 > 55%. W przypadku NET G3 i NEC (Ki-67 < 55%) — do rozważenia STZ +/- 5-Fu +/- ADM lub alternatywnie kapecytabina i temozolomid (CAPTEM).

Minimalny zakres leczenia systemowego w NEN trzustki:

- Czynne hormonalnie NET G1/G2 — SSA (*poziom dowodów 1), a w razie progresji choroby dołączenie ewerolimus (*poziom dowodów 1).
- Zaawansowany NET G1/G2 nieczynny hormonalnie — SSA (oktreotyd, *poziom dowodów 2, lanreotyd, *poziom dowodów 1) w przypadku Ki-67 < 10%, a w przypadku choroby zagrażającej wydolności narządowej lub ze znacznymi objawami chemioterapia (optymalnie oparta na streptozocynie w skojarzeniu z drugim lekiem, np. 5-FU, głównie u chorych z NET G2 lub alternatywny schemat kapecytabina z temozolomidem) (*poziom dowodów 3) lub leczenie celowane (ewerolimus lub sunitynib, głównie u chorych G1, *poziom dowodów 1).
- Postawą leczenia NEC jest chemioterapia oparta na cisplatynie i etopozydzie, a w przypadku progresji lub oporności na leczenie: schemat oparty na pochodnych 5-fluorouracilu i temozolomidzie (*poziom dowodów 3).

3.4. Leczenie radioizotopowe

Terapia radioizotopowa znakowanymi analogami somatostatyny (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*) jest obecnie jedną z uznanych form leczenia, dającą szansę na uzyskanie stabilizacji lub częściowej regresji choroby nowotworowej, rzadziej pełnej remisji [6, 239, 240]. Z roku na rok przybywa danych klinicznych dotyczących oceny skuteczności tej terapii także w PNET, co znalazło odzwierciedlenie zarówno w ostatnio opublikowanych zaleceniach ENETS, jak i w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej (EANM, *European Association of Nuclear Medicine*) [195, 241].

Ostatnie zalecenia ENETS odnośnie do stosowania różnych form terapii jako leczenia pierwszej, drugiej i trzeciej linii są oparte na pracach opublikowanych po 2012 roku (wyniki dużych badań klinicznych III fazy, tj. PROMID, CLARINET, RADIANT-4, NETTER-1, TELESTRA, SPINET). Niestety, nadal nie są dostępne wyniki prospektywnych badań z zastosowaniem PRRT w przypadku NET trzustki; w publikowanych nielicznych pracach dotyczących skuteczności PRRT w tej grupie chorych uzyskuje się PFS 29,7–39 miesięcy i przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) wynoszące 53–70 miesięcy [242–245].

PRRT jest rekomendowana w guzach G1/G2 po niepowodzeniu leczenia z użyciem SSA, chemioterapii lub leków ukierunkowanych molekularnie. Uważa się za uzasadnione rozważenie wcześniejszego zastosowania PRRT w wybranej grupie pacjentów i podobnie jak w GEP NET o innej lokalizacji, terapię tę można stosować bez wcześniejszej chemioterapii. Z doświadczeń wynikających z obserwacji chorych leczonych

*poziom dowodów według OCEBM [252]

za pomocą chemioterapii poprzedzającej leczenie radioizotopowe wiadomo, że częściej dochodzi do wystąpienia mielo- i nefrotoksyczności.

Opierając się na wynikach badania NETTER-1 (¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs. octreotyd), ENETS zaleca zastosowanie PRRT po niepowodzeniu leczenia farmakologicznego jako druga linia leczenia w nowotworach typu *midgut*. PRRT w NET trzustki jest rozważana jako trzecia lub druga linia leczenia.

Wybór różnych form terapii w NET trzustki, w tym szczególnie jeśli chodzi o zastosowanie PRRT, jest również zależny od ich dostępności w danym kraju, wyboru i doświadczenia lekarza prowadzącego oraz wyboru/zgody pacjenta.

Głównym wskazaniem do zastosowania PRRT w leczeniu NET trzustki, podobnie jak w innych przypadkach GEP NET, są zaawansowane, nieoperacyjne PNET G2 lub G1. W indywidualnych przypadkach leczenie to można rozważać w PNET G3, przy wysokiej ekspresji receptorów somatostatynowych szczególnie w przypadku progresji choroby, gdy inne możliwości leczenia zostaną wyczerpane [6, 8, 9]. Kwalifikacja do PRRT odbywa się zgodnie z zasadami opisanymi w części ogólnej.

PRRT może być także rozważana jako forma leczenia neoadjuwantowego w przypadku braku możliwości leczenia operacyjnego z powodu znacznego zaawansowania miejscowego guza [6, 246]. W przypadkach PNET jako leczenie neoadjuwantowe stosowano zarówno izotop ⁹⁰Y, jak i ¹⁷⁷Lu połączone z analogami somatostatyny. Wśród pacjentów, u których PRRT zostało zastosowane jako neoadjuwantowe leczenie nieoperacyjnego ogniska pierwotnego, znalazły się pojedyncze przypadki chorych z przerzutami do wątroby, u których po zastosowanej terapii radioizotopowej oprócz regresji masy guza doszło do regresji zmian meta [247]. Z uwagi na małą grupę pacjentów, u których stosowano tę formę leczenia, brak dowodów dających podstawy do włączenia PRRT przed zabiegiem nieoperacyjnym do wytycznych postępowania, jednak można rozważyć tę formę leczenia indywidualnie, w zależności od stanu klinicznego pacjenta, zaawansowania choroby oraz indeksu proliferacyjnego nowotworu.

W przypadku hormonalnie czynnych NET trzustki możliwe jest przeprowadzenie leczenia radioizotopowego jako formy leczenia paliatywnego w celu ograniczenia objawów wydzielania hormonalnego [6, 23, 135]. Na podstawie pojedynczych doniesień z piśmiennictwa wiadomo, że guzy typu *gastrinoma* szybciej odpowiadają na terapię, ale stosunkowo często następuje wczesna progresja [6]. Leczenie z zastosowaniem PRRT może poprawić kontrolę hipoglikemii u pacjentów ze złośliwymi guzami insulinowymi [74, 148, 248, 249].

PRRT może być również zastosowana powtórnie, przy kolejnej progresji choroby, po uzyskaniu wcześniejszej stabilizacji czy remisji tą metodą leczenia. Okazało się, że powtórne zastosowanie leczenia radioizotopowego, pod warunkiem zachowania ekspresji receptorów somatostatynowych przez komórki guza, może wydłużyć przeżycie chorych, bez istotnego zwiększenia działań niepożądanych wynikających z terapii [250].

Coraz częściej łączy się terapię radioizotopową z „zimnymi” SSA (także w przypadku guzów hormonalnie nieczynnych).

Wśród form leczenia radioizotopowego stosowanych w NET (w tym PNET) wymienia się inne metody terapii, na przykład radioembolizację mikrosferami znakowanymi itrem przerzutów do wątroby [142, 251]. Brak jest prac dotyczących wykorzystania radioembolizacji w większej grupie pacjentów, konieczne są dalsze badania w tej dziedzinie.

Miejsce leczenia radioizotopowego w NET trzustki

- Zarówno w hormonalnie czynnych, jak i nieczynnych PNET podstawową formą leczenia jest zabieg operacyjny. W przypadku nowotworów hormonalnie czynnych trzustki pacjenci wymagają dodatkowo leczenia związanego z obecnością objawów klinicznych.
 - W przypadku zaawansowanych NET trzustki jako pierwszą linię leczenia zaleca się SSA o przedłużonym działaniu. Zgodnie z wynikami badania CLARINET należy je stosować przede wszystkim w guzach z Ki-67 do 10%. PRRT należy rozważyć jako leczenie drugiej linii — jako alternatywę do inhibitorów kinaz tyrozynowych/chemioterapii. PRRT jako leczenie pierwszej linii może być zastosowane w złośliwych guzach insulinowych po innym leczeniu objawowym niż SSA.
 - Chemioterapia może być stosowana jako leczenie kolejnej linii w przypadku progresji choroby, zwłaszcza w sytuacji utraty ekspresji SSTR, lub też jako leczenie II linii — w zależności od decyzji i doświadczenia ośrodka leczącego w guzach trzustki G2.
 - Optymalna sekwencja leczenia jest możliwa do ustalenia po uzyskaniu wyników badań prospektywnych.
 - PRRT może być zastosowana w indywidualnych przypadkach NET G3 trzustki, pod warunkiem potwierdzenia wysokiej ekspresji receptorów somatostatynowych i nieskuteczności innych form terapii (*poziom dowodów 4).
- Minimalny zakres leczenia radioizotopowego w NEN trzustki:**
- Leczenie radioizotopowe może być stosowane w zaawansowanych, nieoperacyjnych NET trzustki, zwłaszcza G2 i G1, w przypadku wysokiej ekspresji receptorów somatostatynowych potwierdzonej w badaniu SRI (*poziom dowodów 3).

*poziom dowodów według OCEBM [252]

- *Kwalifikacja do PRRT: jak w części ogólnej zaleceń.*
- *PRRT rekomenduje się po niepowodzeniu farmakoterapii z SSA.*
- *Można rozważyć PRRT jako leczenie drugiej linii jako alternatywę do leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych.*

4. Monitorowanie leczenia

Zasady monitorowania leczenia nie różnią się od stosowanych w GEP NEN i zostały omówione szczegółowo omówione w „Zaleceniach ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych)”.

Minimalny zakres monitorowania leczenia:

- *Monitorowanie leczenia powinno być dostosowane do stopnia histologicznego zróżnicowania NET (G1, G2, G3 lub NEC) oraz stadium zaawansowania choroby.*
- *Obejmuje ono przeprowadzenie badania klinicznego, oznaczenie stężenia CgA i specyficznych markerów (w guzach hormonalnie czynnych, w zależności od objawów klinicznych) oraz badania USG, CT/MRI, endoskopowego i czynnościowego (SRI). Częstość wykonywania tych badań zależy od stadium zaawansowania choroby (3 miesiące dla NEC i 6–12 miesięcy dla NET G1, G2, G3 lub częściej przy podejrzeniu progresji choroby).*
- *Odstęp w monitorowaniu można wydłużyć w przypadku stabilizacji choroby (dotyczy to zwłaszcza NET G1).*