



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

Colorectal neuroendocrine neoplasms — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)

Teresa Starzyńska¹, Andrzej Deptała², Leszek Królicki³, Jolanta Kunikowska³, Magdalena Londzin-Olesik⁴, Anna Nasierowska-Guttmejer⁵, Marek Ruchała⁶, Janusz Strzelczyk⁷, Andrzej Szawłowski⁸, Wojciech Zgliczyński⁹, Beata Kos-Kudła⁷

oraz pozostali Uczestnicy II Konferencji Okrągłego Stołu (afiliacje na końcu tego rozdziału)

Elżbieta Andrysiak-Mamos, Tomasz Bednarczyk, Jolanta Blicharz-Dorniak, Marek Bolanowski, Andrzej Cichoński, Jarosław B. Cwikla, Wanda Foltyn, Daria Handkiewicz-Junak, Marek Hartleb, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Michał Jarzab, Arkadiusz Jeziorski, Dariusz Kajdaniuk, Grzegorz Kamiński, Aldona Kowalska, Robert Król, Katarzyna Kuśnierz, Paweł Lampe, Dariusz Lange, Anna Lewczuk, Magdalena Londzin-Olesik, Przemysław Majewski, Bogdan Marek, Gabriela Meleń-Mucha, Andrzej Nowak, Ewa Nowakowska-Dułała, Waldemar Patkowski, Joanna Pilch-Kowalczyk, Violetta Rosiek, Sławomir Rudzki, Philippe Ruszniewski, Grażyna Rydzewska, Anna Sowa-Staszczak, Katarzyna Steinhof-Radwańska, Wojciech Zajęcki, Anna Zemczak, Piotr Zdunowski

¹Katedra i Klinika Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

²Klinika Onkologii i Hematologii, Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie, Warszawa, Zakład Profilaktyki Onkologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

³Zakład Medycyny Nuklearnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁴Klinika Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁵Zakład Patomorfologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie, Warszawa, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

⁶Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań

⁷Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁸Dział Szkoleń, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

⁹Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2013; 64 (6): 494–504

Streszczenie

Nowotwory neuroendokrynne (NENs) jelita grubego stanowią 20% wszystkich nowotworów neuroendokrynnych. Najczęstszą ich lokalizacją jest odbytnica. Nowotwory neuroendokrynne jelita grubego są wykrywane coraz częściej i liczba ta będzie wzrastać z uwagi na powszechność wykonywania kolonoskopii, w tym badań przesiewowych oraz usuwanie wykrytych zmian. W pracy przedstawiono aktualne zalecenia dotyczące diagnostyki i terapii NEN jelita grubego, z uwzględnieniem diagnostyki biochemicznej, patomorfologicznej, nowych technik obrazowania oraz leczenia endoskopowego, chirurgicznego, farmakologicznego i radioizotopowego. Omówiono także epidemiologię, charakterystykę kliniczną i monitorowanie leczenia. (**Endokry nol Pol 2013; 64 (6): 494–504**)

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

Abstract

Neuroendocrine neoplasms of the large intestine account for 20% of all neuroendocrine neoplasms (NENs) and are most commonly found in the rectum. The rate of detection of colorectal NENs is increasing, and this tendency will continue due to the widespread use of colonoscopy as a screening tool and the removal of all diagnosed lesions. This paper provides updated guidelines for the management of patients with colorectal NENs. Recent data on epidemiology, clinical characteristics, biochemical, and pathomorphological diagnosis as well as useful imaging techniques are presented. We look in detail at novel methods of treatment including endoscopic and surgical management, pharmacological and radioisotope therapy. We summarise monitoring of the treatment. (**Endokry nol Pol 2013; 64 (6): 494–504**)

Key words: colorectal neuroendocrine neoplasms; epidemiology; diagnosis; treatment; follow-up



Prof. dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła, Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Ceglana 35, 40–952 Katowice, tel./faks: +48 32 358 13 66, e-mail: endoklin@sum.edu.pl

1. Epidemiologia

1.1. Wprowadzenie

Nowotwory neuroendokrynne (NEN, *neuroendocrine neoplasms*) jelita grubego są wykrywane coraz częściej i liczba ta będzie wzrastać z uwagi na powszechność stosowania kolonoskopii, w tym badań przesiewowych oraz usuwanie wszystkich rozpoznanych zmian [1–5, 9, 12]. Ze względu na odmienne rokowanie i leczenie NEN jelita grubego zlokalizowane w okrężnicy i odbytnicy rozpatruje się osobno.

1.2. Epidemiologia

Nowotwory neuroendokrynne okrężnicy stanowią 7,8%, natomiast odbytnicy 13,7% wszystkich nowotworów neuroendokrynnych [2]. Najczęstszą lokalizacją guzów okrężnicy jest kątnica, przy tym umiejscowieniu częściej chorują kobiety [2]. Średni wiek zachorowania to 70 lat [3]. Guzy odbytnicy są trzecią co do wielkości grupą NEN w przewodzie pokarmowym. Stanowią one około 1% wszystkich guzów odbytnicy [6]. Są wykrywane raz na 1000–2000 badań endoskopowych [1, 5, 7–9].

Według autorów japońskich NEN odbytnicy nieco częściej występują u mężczyzn niż u kobiet (współczynnik M/K — 1,5) [10]. Natomiast dane amerykańskie i polskie wykazują podobną liczbę tych nowotworów u obu płci [2, 5, 9]. Średni wiek chorych wynosi 56 lat. Aktualne dane statystyczne podają 4,2 przypadków NEN odbytnicy na milion mieszkańców [11].

2. Charakterystyka kliniczna

2.1. Charakterystyka kliniczna i symptomatologia

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

- komórki EC (enterochromafinowe) wydzielające serotoninę znajdujące się głównie w części wstępującej okrężnicy;
- komórki L wydzielające peptyd podobny do glukagonu (GLP) i peptyd YY znajdujące się w pozostałej części okrężnicy oraz odbytnicy.

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

Objawy związane z nowotworem neuroendokrynnym okrężnicy są niespecyficzne. Głównie jest to zmiana charakteru wypróżnień (najczęściej biegunka), w chorobie zaawansowanej bóle brzucha, spadek masy ciała, wyczuwalna palpacyjnie zmiana w jamie brzusznej. Dołączyć się mogą również osłabienie, spadek tolerancji wysiłku, które często związane są

z utratą krwi przez przewód pokarmowy. Ponadto możliwe jest wystąpienie niedrożności przewodu pokarmowego, często wymagające pilnej interwencji chirurgicznej. Powyższe objawy są podobne dla wszystkich nowotworów występujących w tej części przewodu pokarmowego, nasuwając wstępne podejrzenie najczęstszego nowotworu tej okolicy gruczołkoraka jelita grubego. Mimo występowania komórek odpowiedzialnych za wydzielanie serotoniny zespół rakowiaka z charakterystycznymi objawami spotykany jest rzadko (< 5%) [3]. Według największej bazy danych SEER w momencie rozpoznania jedynie około 45% stanowią zmiany o charakterze miejscowym [13]. Przerzuty odległe występują u 16–40% chorych. Przeżycie 5-letnie w przypadku guzów okrężnicy jest najgorsze spośród wszystkich nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego i wynosi 40–70% w zależności zarówno od wielkości zmiany pierwotnej, stopnia dojrzałości histologicznej, jak i stopnia zaawansowania klinicznego [2, 11, 13]. Średni czas przeżycia w przypadku zmiany miejscowej wynosi 261 miesięcy, skracając się w przypadku przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i przerzutów odległych do odpowiednio 36 i 5 miesięcy [13].

Nowotwory neuroendokrynne odbytnicy najczęściej znajdowane są przypadkowo w trakcie badania endoskopowego. Objawy również są niespecyficzne, obejmując zmianę charakteru wypróżnień, krwawienie z przewodu pokarmowego czy bolesne parcie na stolec. Zespół rakowiaka jest prawie niespotykany z uwagi na bardzo rzadkie występowanie komórek EC wydzielających serotoninę w tej lokalizacji (0,1%). Zdecydowana większość (75–85%) znajdowanych zmian ma charakter miejscowy w momencie rozpoznania, przerzuty odległe zdarzają się rzadko, stanowiąc 2–8% przypadków [2, 13], co ma istotny wpływ na rokowanie. Przeżycia 5-letnie wynoszą 75–88% w zależności od stopnia dojrzałości histologicznej, indeksu proliferacyjnego, stopnia zaawansowania klinicznego [2]. Czas przeżycia w przypadku miejscowego zaawansowania wynosi średnio 290 miesięcy, a w przypadku istnienia przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i przerzutów odległych czas ten wynosi odpowiednio 90 i 22 miesiące [13].

Zespół MEN i inne zespoły genetycznie uwarunkowane są bardzo rzadko związane z NEN jelita grubego [12]. Występowanie NEN u krewnych pierwszego stopnia 4-krotnie zwiększa ryzyko zachorowania na te nowotwory.

U 13% chorych z NEN jelita grubego dochodzi do rozwoju drugiego nowotworu [2, 4, 5]. Przewód pokarmowy, w tym jelito, jest najczęstszą lokalizacją guzów synchronicznych, natomiast nowotwory metachroniczne dotyczą płuc, prostaty i układu moczowego. Meta-

chroniczne wczesne wykrycie GIST żołądka u pacjenta z NEN odbytnicy z przerzutami do wątroby i kości, czyli współwystępowanie dwóch rzadkich nowotworów, przedstawili niedawno polscy autorzy [59].

3. Diagnostyka

3.1. Diagnostyka biochemiczna

Nie dysponujemy markerem specyficznym dla nowotworów neuroendokrynnych jelita grubego. Oznaczenie stężenia chromograniny A (CgA) w surowicy krwi nadal pozostaje najcenniejszą metodą monitorowania, leczenia i prognozowania przebiegu choroby. Stężenie CgA może być podwyższone i korelować ze stopniem nasilenia choroby nowotworowej, ale nierzadko jest jedynie nieznacznie podwyższone lub mieści się w granicach normy [14–16, 61, 63] (*poziom dowodów 3).

Z uwagi na to, że guzy tej części przewodu pokarmowego rzadko wydzielają serotoninę stężenie kwasu 5-hydroksyindolooctowego w dobowej zbiorce moczu najczęściej pozostaje w granicach normy. Stężenie kwaśnej fosfatazy w surowicy może być podwyższone w przypadkach nowotworów wykazujących ekspresję specyficzną dla gruczołu krokowego frakcji [17, 18]. Stężenie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej także często może być podwyższone [19] (*poziom dowodów 5).

W wybranych przypadkach guzów wywodzących się z odbytnicy przydatne może być oznaczenie stężenia polipeptydu trzustkowego lub enteroglukagonu, które wydzielane są przez komórki nowotworowe, jednak do tej pory nie potwierdzono przydatności tego typu testu (*poziom dowodów 5).

Minimalny zakres badań biochemicznych:

Oznaczenie stężenia chromograniny A może być przydatne.

3.2. Diagnostyka patomorfologiczna

3.2.1. Patogeneza

Nowotwory neuroendokrynne jelita grubego w zależności od ich lokalizacji anatomicznej dzielone są na NEN okrężnicy i NEN odbytnicy. Miejsce ich anatomicznego umiejscowienia wiąże się z rokowaniem i algorytmem diagnostycznym. Guzy okrężnicy najczęściej występują w jej odcinku proksymalnym, w kątnicy. Podobnie jak wyżej opisane NEN w innych umiejscowieniach w przewodzie pokarmowym, NEN jelita grubego dzieli się na nowotwory neuroendokrynne wysokozróżnicowane: NEN G1 i NEN G2 oraz raki neuroendokrynne (NEC, *neuroendocrine*

carcinoma): wielko- lub drobnokomórkowe oraz mieszane gruczolowo neuroendokrynne (MANEC, *mixed adenoneuroendocrine carcinoma*). Nowotwory neuroendokrynne okrężnicy są nowotworami potencjalnie złośliwymi. We wczesnym okresie tworzą polipy obrazem makroskopowym przypominające gruczolaki. Jednak w momencie rozpoznania, najczęściej są egzofitycznymi guzami, które w ocenie mikroskopowej diagnozowane są jako raki neuroendokrynne lub nowotwory mieszane typu MANEC. Większość NEN okrężnicy wykazuje wysoką złośliwość, a w momencie rozpoznania w około 30% przypadków stwierdza się przerzuty do węzłów chłonnych, krezki, otrzewnej i wątroby. Nowotwory neuroendokrynne odbytnicy tworzą odmienną grupę, zwykle są polipami średnicy 1–2 cm o morfologii nowotworów wysokozróżnicowanych (NEN G1, NEN G2) naciekających błonę śluzową i/lub podśluzową. Natomiast NEC odbytnicy, wykazują agresywny przebieg. Często w momencie ich rozpoznania stwierdza się przerzuty do węzłów chłonnych. Raki neuroendokrynne jelita grubego są nowotworami o wysokiej złośliwości. Raki z dużej komórki stanowią około 75% wszystkich NEC jelita grubego i częściej umiejscowione są w prawej połowie okrężnicy. Niekiedy towarzyszą im gruczolaki lub gruczolakoraki. Ich aktywność mitotyczna jest wysoka (mediana wynosi 34/10 dpw), a aktywność proliferacyjna powyżej 20%. Badanie immunohistochemiczne wskazuje niekiedy na słabą ekspresję chromograniny A oraz silną synaptofizyny i CD 56. Raki drobnokomórkowe stanowią 25% raków jelita grubego i występują zwykle w dystalnym odcinku okrężnicy i odbytnicy. Towarzyszyć im mogą rak płaskonabłonkowy lub klasyczny rak gruczolowy. Wykazują ekspresję chromograniny A, synaptofizyny, niektóre z guzów są pozytywne na cdx2 i TTF1. Indeks proliferacyjny Ki-67 jest powyżej 50%, zwykle bliski 100% [62]. Podkreślenia wymaga fakt, że nowotwory neuroendokrynne odbytnicy w 28–82% mogą wykazywać ekspresję specyficzną dla gruczołu krokowego frakcji fosfatazy kwaśnej, co może spowodować błędną interpretację diagnostyczną u mężczyzn. Patogenezę NEN okrężnicy i odbytnicy podsumowano w tabeli I.

3.2.2. Algorytm diagnostyczny

Ocena makroskopowa uwzględnia następujące elementy:

1. Długość przesłanego do badania odcinka jelita z opisem położenia guza w stosunku do marginesów resekcji jelita (margines proksymalny i dystalny oraz

*poziom dowodów według CEBM [65]

Tabela I. Patogeneza NEN okrężnicy i odbytnicy**Table I. The pathogenesis of colorectal NENs**

Komórka enterochromafinowa (EC)	<p>EC cell NEN są nowotworami neuroendokrynnymi środkowego odcinka prajelita (midgut-type NEN):</p> <ul style="list-style-type: none"> — występują głównie w prawej połowie okrężnicy — charakteryzują się produkcją serotoniny — posiadają podobne cechy histologiczne, cytochemiczne jak NEN okolicy kątniczokrętniczej — morfologicznie tworzą lite gniazda z obwodowo ułożoną palisadą komórek, czasem struktury rozetkowe lub sitowate i bardzo rzadko lite pola — często stwierdza się obecność desmoplastycznego podścieliska — stopień dojrzałości odpowiada G1 lub G2 — średnica guza wynosi około 4,9 cm — immunoekspresja cdx2 jest pozytywna
Komórka L	<p>L cell NEN są nowotworami tylnego odcinka prajelita (hindgut type NEN):</p> <ul style="list-style-type: none"> — występują w dystalnym odcinku okrężnicy i odbytnicy — produkują peptydy podobny do glukagonu (GLP-1, glucagon-like peptides), PP/PYY, serotoninę (30%) i somatostatynę (20%) — zwykle tworzą podśluzówkowe, pojedyncze guzki, polipowate, pokryte nabłonkiem jelitowym — ponad połowa guzków ma wielkość poniżej 1 cm — w obrazie mikroskopowym tworzą struktury trabekularne, rzadziej rozetkowe lub cewkowe — nie stwierdza się immunoekspresji cdx2

obwodowy (radialny), badany w odcinkach jelita grubego nie pokrytych surowicówką — należy go oznaczyć tuszem).

2. Ocenę guza: liczbę, wielkość w trzech wymiarach, stosunek guzów względem siebie, wygląd na przekroju ze zwróceniem uwagi na wylewy krwi i ogniska martwicy, stosunek guza do warstw ściany jelita.
 3. Stan śluzówki na wysokości guza (owrzodzenie obecne/nieobecne).
 4. Stan surowicówki na wysokości guza.
 5. Obecność i wielkość węzłów chłonnych.
 6. Obecność innych guzów w ścianie jelita.
- Ocena mikroskopowa opiera się na ocenie następujących parametrów:

1. Typu histologicznego NEN według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2010 roku.

2. Stopnia histologicznej dojrzałości G według ENETS/WHO 2010.
3. Stopnia zaawansowania patomorfologiczne pTNM według ENETS i AJCC/UICC.
4. Ocenie immunohistochemicznej ekspresji markerów neuroendokrynnych chromograniny A i synaptofizyny oraz aktywności proliferacyjnej Ki-67/MIB1 (obowiązkowo).
5. Ocenie immunohistochemicznej markerów: NSE, CD56, CDX2, serotoniny (warunkowo).
6. Ocena marginesów chirurgicznych.

Ad 1, Ad 2.: klasyfikacja histopatologiczna WHO 2010 NEN jelita grubego oraz stopień histologicznej dojrzałości według kryteriów ENETS/WHO 2010 znajdują się w części pierwszej „Zalecenia ogólne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)” (*patrz str. 2–28*).

Ad. 3: stopień patologicznego zaawansowania pTNM i zaawansowania klinicznego.

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

3.3. Czynniki prognostyczne w raporcie histopatologicznym

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

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

Tabela II. Klasyfikacja TNM UICC/AJCC, ENETS NEN okrężnicy i odbytnicy**Table II. TNM ENETS and UICC/AJCC classification of colorectal NENs**

Cecha T — guz Komentarz pierwotny	
pTX	Nie można ocenić guza
pT0	Nie stwierdza się utkania guza
pT1	Guz nacieka błonę śluzową i podśluzową, wielkość ≤ 2 cm
pT1a	Średnica guza < 1 cm
pT1b	Średnica guza 1–2 cm
pT2	Guz nacieka mięśniówkę właściwą lub ma średnicę > 2 cm z inwazją błony śluzowej lub podśluzowej
pT3	Guz przekracza błonę mięśniową właściwą i zajmuje tkanki przedsurowicówkowe lub tkankę tłuszczową odcinków pozbawionych surowicówki

Tabela III. Ocena stopnia klinicznego zaawansowania NEN jelita grubego**Table III. Colorectal GEP NENs staging**

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

Minimalny zakres badań patomorfologicznych:

Minimalny raport histopatologiczny NEN jelita grubego powinien zawierać:

- typ histologiczny nowotworu według klasyfikacji WHO z podziałem na wysokozróżnicowane nowotwory neuroendokrynne (NEN) oraz raki neuroendokrynne (NEC) lub nowotwory mieszane (MANEC);
- stopień histologicznej dojrzałości G odnoszący się do nowotworów wysokozróżnicowanych (NEN G1, NEN G2);
- stopień histopatologicznego zaawansowania pTNM według klasyfikacji ENET i AJCC/UICC (ważne jest, aby w każdym przypadku podać afiliację klasyfikacji);
- ocenę marginesów chirurgicznych.

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

3.3. Diagnostyka lokalizacyjna**3.3.1. Diagnostyka endoskopowe**

Podstawową metodą diagnostyczną NEN jelita grubego jest kolonoskopia z pobraniem wycinków do oceny morfologicznej, uzupełniona badaniem echoendoskopowym (EUS, *endoscopic ultrasound*). Badanie echoendoskopowe stosuje się głównie w przypadku zmian w odbytnicy. W guzach okrężnicy rozpoznanych jako polipy/zmiany podśluzówkowe uzupełnieniem oceny kolonoskopowej mogą być mini sondy USG.

Nowotwory neuroendokrynne okrężnicy to najczęściej zmiany przypominające makroskopowo naciek raka, wcześniej rozpoznane mają formę polipa/guza podśluzówkowego. Większość NEN odbytnicy (80%) ma charakterystyczne cechy morfologiczne. Są to guzki na szerokiej podstawie, o gładkiej na powierzchni, pokryte prawidłowo wyglądającą lub lekko zabarwioną na żółto/biało błoną śluzową [5–9]. Do cech nietypowych występujących w 20% należą: półszypułowany kształt, zaczerwienie błony śluzowej, centralne zagłębienie, obecność nadżerki lub owrzodzenia na powierzchni. Nietypowe cechy występują przede wszystkim w zmianach powyżej 1 cm. Obecność owrzodzenia na powierzchni wiąże się z gorszym rokowaniem. Zmiany są zwykle pojedyncze, występują najczęściej w środkowej części odbytnicy.

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

Badanie echoendoskopowe pozwala odróżnić polip nabłonkowy od NEN (różna echogeniczność zmiany i inna warstwa, z której się wywodzi zmiana), określa stopień lokalnego zaawansowania i jest pomocna w wyborze optymalnego leczenia (leczenie endoskopowe lub chirurgiczne) [24, 25, 60]. Przy użyciu EUS można precyzyjnie określić wielkość zmiany, podać głębokość naciekania i opisać stan węzłów chłonnych. Czułość i specyficzność tego badania w określaniu głębokości nacieku wynosi odpowiednio 87% i 93% [6]. Echoendoskopowe cechy NEN jelita grubego mających postać polipa to zmiana dobrze ograniczona, Izo- lub hipoechogeniczna, homogenna, wywodząca się z warstwy mięśniowej błony śluzowej. Zmiana może naciekać błonę podśluzową, rzadziej dochodzi do nacieku warstw głębszych.

Przy zmianach neuroendokrynnych odbytnicy średnicy do 1 cm część autorów nie poleca wykonywania EUS celem oceny stopnia zaawansowania [26].

Kolonoskopia klasyczna jest podstawowym badaniem w diagnostyce guzów jelita grubego, w tym zmian neuroendokrynnych. Obrazowanie jelita grubego jest także możliwe przy użyciu endoskopii kapsułkowej [27].

*poziom dowodów według CEBM [65]

3.3.2. Inne badania obrazowe

Jak wspomniano, podstawowe znacznie w diagnostyce guzów jelita grubego ma kolonoskopia uzupełniona badaniem EUS. W przypadku zmian zamykających światło jelita wykonanie pełnej kolonoskopii jest niemożliwe. W takich przypadkach zaleca się kolonografię CT/MR [20, 21].

Natomiast w ocenie stopnia zaawansowania znajdują zastosowanie USG, CT/MR oraz badanie scytygrafii receptorów somatostatynowych (SRS, *somatostatin receptor scintigraphy*).

Ultrasonografia jamy brzusznej jest użytecznym narzędziem do wstępnej oceny pod kątem przerzutów do wątroby i wykonania biopsji cienkoigłowej. Wielofazowa tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny służy do oceny zmian w klatce piersiowej, jamie brzusznej i miednicy. Badanie scytygraficzne receptorów somatostatynowych lub PET/CT z użyciem analogów somatostatyny znakowanych ^{68}Ga pozwala na uwidocznienie zmian wykazujących zwiększoną ekspresję receptorów SSTR, jest konieczne przy kwalifikacji pacjentów do leczenia „gorącymi” analogami somatostatyny.

W przypadku ujemnego badania SRS należy rozważyć badanie PET/CT po podaniu 18 FDOPA, a w przypadku NEN G2 i G3 badanie PET/CT po podaniu 18 FDG [22, 23].

Minimalny zakres badań obrazowych:

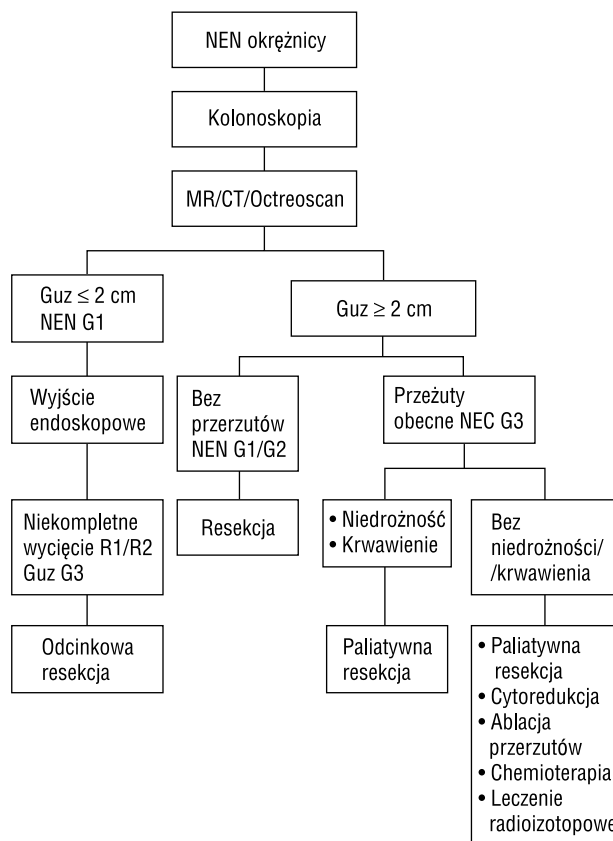
- Kolonoskopia jest badaniem z wyboru w diagnostyce guzów jelita grubego.
- CT/MRI/ocena ekspresji receptorów somatostatynowych w SRS lub PET/CT z użyciem ^{68}Ga jest zalecane w ocenie stopnia zaawansowania i poszukiwania przerzutów (*poziom dowodów 3–4).

4. Leczenie

4.1. Leczenie chirurgiczne

4.1.1. Leczenie chirurgiczne NEN okrężnicy

W leczeniu chirurgicznym NEN okrężnicy rekomenduje się ogólne zasady, które przyjęte są dla gruczolakoraka jelita grubego. Jeżeli jest to możliwe (chorzy resekcyjni z możliwością zapewnienia wolnych od nowotworu marginesów proksymalnego, dystalnego i radialnego), zaleca się wykonanie adekwatnej do części jelita radykalnej resekcji z regionalnymi węzłami chłonnymi (*poziom dowodów 1). W NEN G1 i G2 z przerzutami odległymi, najczęściej do wątroby, zaleca się paliatywną resekcję z regionalną limfadenektomią (*poziom dowodów 1) lub, jeśli jest to technicznie możli-



Rycina 1. Algorytm leczenia nowotworów neuroendokrynnych (NEN) okrężnicy (wg Caplin M. i wsp. [12]). MR — magnetyczny rezonans jądrowy; CT — komputerowa tomografia; NEC — rak neuroendokryny; G1, G2 — nowotwór neuroendokryny; R1 — resekcja mikroskopowo niedoszczętna; R2 — resekcja makroskopowo niedoszczętna

Figure 1. Algorithm for the treatment of colonic neuroendocrine neoplasms (NEN) (according to Caplin M et al. [12])

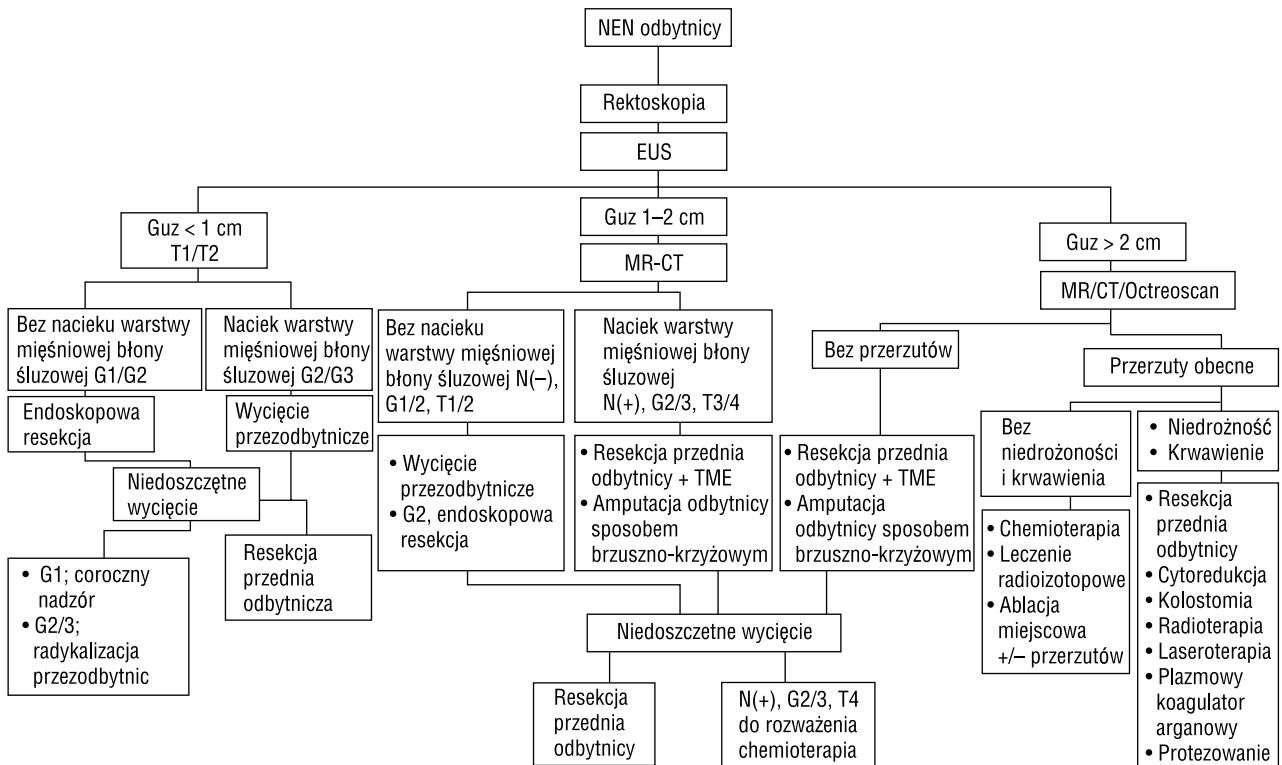
we, maksymalną cytoredukcję guza (*poziom dowodów 2), nawet jeżeli nie uda się osiągnąć całkowitej doszczędności [47]. W przypadku nacieku przylegających narządów proponuje się też, jeśli jest to technicznie możliwe, wielonarządowe wycięcie w połączeniu z lewo- lub prawostronną hemikolektomią albo rozległe resekcje poprzeczniczy adekwatnie do rozległości splywu chłonnego (*poziom dowodów 1) [48].

Zalecany algorytm leczenia nowotworów neuroendokrynnych okrężnicy (NEN) przedstawiono na rycinie 1.

4.1.2. Leczenie chirurgiczne NEN odbytnicy

Chorych z NEN odbytnicy kieruje się do leczenia chirurgicznego, jeśli zmiana nie kwalifikuje się do leczenia endoskopowego (naciekanie mięśniówki właściwej, przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych) (*poziom

*poziom dowodów według CEBM [65]



Rycina 2. Algorytm leczenia nowotworów neuroendokrynnych (NEN) odbytnicy (zmodyfikowano wg Caplin M. i wsp. [12]). MR — magnetyczny rezonans jądrowy; TC — tomografia komputerowa; EUS — endoskopowa ultrasonografia; N(-) — niezajęte regionalne węzły chłonne; N(+) — zajęte przerzutami regionalne węzły chłonne; G1, G2 — nowotwór neuroendokrynny; G3 — rak neuroendokrynny; TME — całkowite wycięcie mezorektum; T1 — naciek nieprzekraczający warstwy podśluzowej błony śluzowej; T2 — naciek nieprzekraczający błony mięśniowej; T3 — naciek nieprzekraczający błony surowiczej; T4 — naciek przekraczający błonę surowiczą z możliwością naciekania narządów sąsiednich

Figure 2. Algorithm for the treatment of rectal neuroendocrine neoplasms (NENs) (modified according to Caplin M. et al. [12])

dowodów 1). Przy braku przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych guz należy resekować przezodbytniczo, ponieważ ryzyko uogólnienia się choroby jest mniejsze niż po przedniej resekcji (*poziom dowodów 1) [49, 50]. W guzach zaawansowanych miejscowo bez przerzutów odległych zaleca się operacje resekcyjne, najlepiej z zachowaniem zwieraczy, tak jak przednią resekcję z TME (total mesorectal excision) lub z konieczności amputację brzuszno-krzyżową (*poziom dowodów 1). Radykalną operację wykonuje się w guzach większych niż 2 cm lub pomiędzy 1 a 2 cm przy zajęciu błony mięśniowej. Operacje mogą być radykalne nawet przy zajętych węzłach chłonnych w guzach T3 i T4 przy braku przerzutów odległych [50–52]. Nie poznano wpływu resekcji radykalnej na rozwój przerzutów odległych. W guzach zaawansowanych miejscowo i systemowo z odległymi przerzutami nie zaleca się radykalnych resekcji (np. amputacja odbytnicy sposobem brzuszno-krzyżowym) ze względu na złe rokowanie. Przeżycie wynosi od 6 do najwyżej 9 miesięcy od momentu rozpoznania [53–56].

Dopuszcza się jedynie paliatywną resekcję przednią w przypadku krwawienia z guza przy nieskutecznej hemostazie miejscowej (np. plazmowym koagulatorem argonowym [APC, argon plasma coagulator]) lub niedrożności (*poziom dowodów 1). W NEN G1 i G2 przy przerzutach ograniczonych do wątroby można rozważać radykalne miejscowe wycięcie guza z następową resekcją miąższu wątroby (metastazektomia) (*poziom dowodów 1) lub w wybranych przypadkach jej przeszczepem (*poziom dowodów 4) [57, 58, 60]. W małych guzach z zajęciem okołoodbytniczych węzłów chłonnych zaleca się agresywne leczenie operacyjne, zwłaszcza w młodszych grupach wiekowych [50, 53]. Część tych chorych może wymagać paliatywnej resekcji odbytnicy ze względu na niedrożność lub krwawienie, lub konieczność zmniejszenia masy guza. W przypadku innych niż do wątroby przerzutów odległych agresywne leczenie chirurgiczne nie przekłada się istotnie na czas przeżycia. Zalecany algorytm leczenia nowotworów neuroendokrynnych (NEN) odbytnicy przedstawiono na rycinie 2.

*poziom dowodów według CEBM [65]

Minimalny zakres dotyczący postępowanie chirurgiczne:

*Minimalny zakres chirurgicznego leczenia dotyczy endoskopowego wycięcia (polipektomia) lub przezodbytniczego miejscowego wycięcia, resekcji o zakresie uzależnionym od lokalizacji nowotworu (z intencją wyleczenia/paliatywnej), a w tym do rozważenia operacji cytoredukcyjnej (*poziom dowódów1).*

4.2. Leczenie endoskopowe nowotworów neuroendokrynych jelita grubego

Leczenie endoskopowe NEN jelita grubego dotyczy przede wszystkim zmian w odbytnicy, ponieważ w NEN okrężnicy, z uwagi na ryzyko przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych rekomenduje się leczenie chirurgiczne. Ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych w NEN okrężnicy wynosi w zmianach do 1 cm, ograniczonych do błony śluzowej 4%, a dla pozostałych zmian przekracza 14% [28]. Natomiast 80% NEN odbytnicy ma wielkość do 1 cm, nacieka warstwę podśluzową i nie ma przerzutów, dlatego nadaje się do endoskopowej terapii miejscowej. Leczyć endoskopowo można także zmiany większe — do 2 cm. Warunkiem jest brak naciekania mięśniówki właściwej, niezajęte węzły chłonne, pokrywająca błona śluzowa bez owrzodzenia.

W leczeniu nowotworów neuroendokrynych jelita grubego nie można stosować klasycznej polipektomii, ponieważ zmiany te wywodzą się z drugiej warstwy ściany przewodu pokarmowego i rosną w kierunku podśluzówki. W większości przypadków, przy małych zmianach (do 1 cm) stosuje się endoskopową resekcję błony śluzowej (EMR, *endoscopic mucosal resection*), w różnych jej wariantach oraz endoskopową dyssekcję podśluzówkową (ESD, *endoscopic mucosal dissection*) [29–32]. Ta ostatnia metoda jest uważana za technikę z wyboru. Endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa w porównaniu z EMR daje bowiem wyższy odsetek resekcji en-bloc i R0 (100% v. 89% i 82–91% v. 65–70%).

Metoda EMR polega na podśluzówkowym podaniu substancji, najczęściej soli fizjologicznej z adrenaliną z następowym usunięciem zmiany pętlą diatermiczną. Jest kilka wariantów tej metody. Do najbardziej popularnych należą: *strip biopsy* oraz resekcja z zastosowaniem nasadki (EMR-C, *cap assisted endoscopic mucosal resection*) Technika *strip biopsy* wymaga zastosowania endoskopu dwukanałowego. Przez jeden kanał wprowadzane są kleszczyki unoszące zmianę po jej wstępnym podstrzyknięciu, a przez drugi pętla służąca do odcięcia.

Resekcję z zastosowaniem nasadki wykonuje się przy użyciu klasycznego endoskopu. Na końcówce

endoskopu umieszcza się plastikową nasadkę. Po nastrzyknięciu podśluzówki pętla zostaje umieszczona na brzegu nasadki, wessana do wnętrza nasadki zmiana, jest następnie odcinana przez pętlę. Podstawowym ograniczeniem technik EMR jest wielkość zmiany. W jednym kawałku można usunąć ognisko nowotworowe do 1–1,5 cm średnicy. Natomiast usuwanie zmian większych jest możliwe jedynie metodą po kawałku i wiąże się z wysokim ryzykiem wznowy miejscowej (do 5%).

Endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa pozwala na usunięcie zmiany w jednym kawałku (*en-bloc*), w granicach zdrowej tkanki, niezależnie od wielkości zmiany, obecności włóknienia czy owrzodzenia. Zastosowanie tej metody stało się możliwe po wprowadzeniu przez Firmę Olympus, Tokyo, specjalnego noża (*insulation tip-IT knife*), ograniczającego ryzyko perforacji, posiadającego porcelanową końcówkę w kształcie kulki. Zabieg rozpoczyna się zaznaczeniem granic zmiany, z uwzględnieniem marginesu tkanki zdrowej. Sól fizjologiczna z rozcieńczoną adrenaliną i z indygo karminem jest wstrzykiwana do warstwy podśluzowej celem jej uniesienia i zwiększenia objętości. Po wykonaniu małego nacięcia, kolejnymi etapami są okrężne nacięcia i odpreparowanie zmiany w obrębie podśluzówki. Leczenie endoskopowe daje bardzo dobre wyniki odległe [30].

Zabiegi ESD wykonywane są w Polsce w następujących ośrodkach: Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Nowotworów Układu Pokarmowego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, NZOZ Endoterapia Warszawa i Klinika Gastroenterologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. W Szczecinie wykonano największą liczbę zabiegów (15).

Minimalny zakres dotyczący leczenia endoskopowego:

Leczenie endoskopowe NEN jelita grubego dotyczy przede wszystkim zmian w odbytnicy.

*Przy zmianach do 1 cm — endoskopowa resekcja błony śluzowej oraz endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa (*poziom dowódów 3).*

4.3. Leczenie farmakologiczne

4.3.1. Bioterapia

Analogi somatostatyny (SSA), inhibitory m-TOR:

Zespół rakowiaka występuje niezwykle rzadko w przypadku nowotworów neuroendokrynych jelita grubego. Jeśli jest obecny to najpewniej zmiana pierwotna wywodzi się z początkowego odcinka jelita grubego.

*poziom dowódów według CEBM [65]

W przypadku rozlanego procesu nowotworowego z objawami nadmiernego wydzielania serotoniny zastosowanie analogów somatostatyny jest leczeniem z wyboru (**poziom dowodów 1*). W przypadku nowotworów neuroendokrynych nieczynnych hormonalnie (NF-NEN) dotychczas brak jest jednoznacznych dowodów na skuteczność przeciwnowotworową analogów somatostatyny [12], jednakże ich skuteczności nie można wykluczyć z uwagi na niedawno opublikowane wyniki badania CLARINET, RADIANT-2 oraz polskie obserwacje [33, 59, 64].

Szczegółowa analiza podgrup z badania RADIANT-2 obejmująca wyłącznie chorych na zaawansowane NEN G1 i G2 jelita grubego (39 przypadków, w większości z lokalizacją guza pierwotnego w okrężnicy) wykazała, że chorzy, którzy otrzymywali ewerolimus plus oktreotyd LAR (19 chorych, w tym 14 z podtypem histologicznym G1) żyli statystycznie znacznie dłużej bez progresji choroby — mediana PFS 29,9 miesięcy — w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo plus oktreotyd LAR (20 chorych, w tym 12 z podtypem histologicznym G1) — mediana PFS 6,6 miesięcy; ryzyko hazardu wyniosło HR: 0,34; 95% CI: 0,13–0,89; $p = 0,011$, co przełożyło się na 66-procentową względną redukcję ryzyka progresji u chorych leczonych za pomocą ewerolimusu. Regresję nowotworu (niespełniającą kryteriów CR i PR wg RECIST) obserwowano w ramieniu z ewerolimusem u 67% pacjentów, a w ramieniu z placebo u 37%. Brak ramienia porównawczego, w którym podawano by wyłącznie placebo, utrudnia określenie roli analogów somatostatyny w leczeniu NEN G1/G2 jelita grubego, tym niemniej wydaje się, że ewerolimus wykazuje aktywność w tych przypadkach (**poziom dowodów 2*).

4.3.2. Chemioterapia systemowa

Systemowa chemioterapia jest przede wszystkim dedykowana dla raków neuroendokrynych (NEC). Szczegółowe zalecenia podano w rozdziale dotyczącym zaleceń ogólnych (*patrz str. 2–28*).

W przypadku progresji zaawansowanego NEC niedrobnokomórkowego po leczeniu cisplatyną i etopozydem można rozważyć podanie chemioterapii drugiej linii zawierającej temozolomid + bewacyzumab (\pm kapecytabina) lub irynotekan + 5-FU. [34, 35] (**poziom dowodów 4*).

Jeśli istnieje możliwość immunohistochemicznego oznaczenia ekspresji O⁶-methylguanine-DNA-methyl transferase (MGMT) — enzymu naprawy DNA odpowiedzialnego za usuwanie grup metylowych z guaniny w pozycji O⁶ — to w przypadku nie

uzyskania barwienia komórek nowotworowych na obecność MGMT można zastosować w NEN jelita grubego schemat chemioterapii na bazie temozolomidu (**poziom dowodów 4*).

Pacjenci z MANEC jelita grubego powinni być leczeni zgodnie ze standardami postępowania onkologicznego dedykowanymi dla klasycznego raka jelita grubego [34].

Minimalny zakres dotyczący leczenia farmakologicznego:

Zaawansowany NF-NEN G1/G2 — analogii somatostatyny z lub bez ewerolimusu do rozważenia; w razie progresji choroby chemioterapia systemowa, na bazie 5-fluorouracylu (np. 5-FU + doksorubicyna + streptozocyna).

*Postawą leczenia NEC jest chemioterapia oparta na pochodnych platyny (**poziom dowodu 3*).*

4.4. Leczenie radioizotopowe

Brak oddzielnych danych co do skuteczności celowanej terapii znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny (PRRT) w grupie chorych z NEN jelita grubego i odbytnicy. Kwalifikacja do leczenia odbywa się zgodnie z zasadami opisanymi w części ogólnej (*patrz str. 2–28*).

Biorąc pod uwagę dobrą skuteczność PRRT w innych GEP-NEN, PRRT powinna być rozważana u chorych z rozlanym lub nieoperacyjnym NEN G1 i G2, ze zwiększoną ekspresją układu receptorów somatostatynowych potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym, przy nieskuteczności innych dostępnych metod leczenia [36–46].

Minimalny zakres dotyczący leczenia izotopowego:

*PRRT powinna być rozważana u chorych z rozlanym lub nieoperacyjnym NEN G1 i G2, z wykazaną zwiększoną ekspresją układu receptorów dla somatostatyny w badaniu scyntygraficznym, przy nieskuteczności innych dostępnych metod leczenia (**poziom dowodów 4*).*

4.5. Monitorowanie leczenia

- Po całkowitym endoskopowym lub chirurgicznym usunięciu guza neuroendokrynego jelita grubego rekomenduje się następujące postępowanie [12]:
- guzy G1, G2 o wielkości do 1cm, bez przerzutów do węzłów chłonnych, bez naciekania błony mięśniowej właściwej — nie zaleca się monitorowania chorych;
- guzy G3 poniżej 1 cm oraz guzy G1–3 wielkości 1–2 cm, kolonoskopia co roku;
- guzy powyżej 2 cm — zawsze badania kontrolne;

**poziom dowodów według CEBM [65]*

Tabela IV. System oceny ryzyka dla NEN odbytnicy — CaRRS (wg Fahy i wsp. [4])**Table IV. Risk assessment system for rectal NENs — CaRRS (according to Fahy et al. [4])**

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

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

— G1/G2 kolonoskopia/badanie obrazowe/chromogranina A w pierwszym roku, dla guzów G3 wyżej wymienione badania co 4–6 miesięcy w pierwszym roku i dalej co roku.

— Metody obrazowych badań kontrolnych:

— dla zmian w odbytnicy — EUS, kolonoskopia, MR;

— dla zmian w okrężnicy — TK, kolonoskopia;

— ocena wątroby — MR z kontrastem, wielorzędowa CT.

— rekomenduje się, aby oznaczanie chromograniny A w surowicy krwi prowadzić przez 10 lat.

Opracowano dokładny system oceny ryzyka dla NEN odbytnicy, uwzględniając cztery cechy łącznie: wielkość, głębokość naciekania, inwazję naczyń i indeks mitotyczny [6]. Każdy z parametrów otrzymuje 0–2 punktów (tab. IV). Zero punktów to pacjent niskiego ryzyka, 1–2 punkty — pośredniego i od 3 punktów — wysokiego ryzyka. Pacjenci niskiego ryzyka (zmiana < 1 cm, ograniczona do błony śluzowej/podśluzowej, bez naciekania naczyń, z indeksem mitotycznym < 2/50HPF) nie wymagają wykonywania badań obrazowych oceniających stopień zaawansowania i badań kontrolnych. U chorych ryzyka pośredniego należy rozważyć wykonanie badań obrazowych i prowadzić badania kontrolne. Natomiast chorzy wysokiego ryzyka wymagają wykonania badań obrazowych przed planowanym leczeniem oraz częstych badań kontrolnych z uwagi na wysokie ryzyko przerzutów odległych (47%) i wznowy miejscowej (31%).

Minimalny zakres badań do monitorowania przebiegu choroby:

— dla zmian w odbytnicy — EUS, kolonoskopia, MR;

— dla zmian w okrężnicy — CT, kolonoskopia;

— ocena wątroby — MR z kontrastem, wielorzędowa CT;

— wszystkie zmiany wielkości powyżej 2 cm wymagają badań kontrolnych, zmiany mniejsze powinny być monitorowane w przypadku istnienia czynników ryzyka (*poziom dowodów 3).

Piśmiennictwo

- Regula J, Rupiński M, Kraszewska E i wsp. Colonoscopy in colorectal cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006; 355: 1863–1872.
- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934–59.
- Modlin I, Kidd M, Latic I i wsp. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717–1751.
- Tichansky D, Cagir B, Borrazzo E i wsp. Risk of second cancer in patients with colorectal carcinoids. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 91–97.
- Bogacka B, Marlicz W, Bialek A i wsp. Trends in colorectal neuroendocrine tumors: A 10 years review. *Gut* 2009; 58: A296.
- Fahy BN, Tang LH, Klimstra D. Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRS): A strategy for preoperative outcome assessment. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 396–404.
- Shim K, Yang S, Myung S i wsp. Atypical endoscopic features of rectal carcinoids. *Endoscopy* 2004; 36: 313–316.
- Matsui K, Iwase T, Kitagawa M. Small, polypoid-appearing carcinoid tumors of the rectum: clinicopathologic study of 16 cases and effectiveness of endoscopic treatment. *Am J Gastroenterology* 1993; 88: 1949–1953.
- Kamiński MF, Polkowski M, Regula J i wsp. Prevalence and endoscopic features of rectal neuroendocrine tumours among 50 148 participants of the Polish Colorectal-Cancer Screening Programme. *Gut* 2007; 56: A 310.
- Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract. *Cancer* 2005; 103: 1887–1595.
- Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumours. *Ann Surg* 2004; 240: 117–122.
- Caplin M, Sundin A, Nillson O i wsp. ENETS Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: Colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 88–97.
- Yao JC, Hassan M, Phan A i wsp. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063–3072.
- Kölby L, Bernhardt P, Swärd C i wsp. Chromogranin A as a determinant of midgut carcinoid tumour volume. *Regul Pept* 2004; 120: 269–273.
- Ardill JE, Eriksson B. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 459–462.
- Pirker RA, Pont J, Pöhl R i wsp. Usefulness of chromogranin A as a marker for detection of relapses of carcinoid tumours. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 837–840.
- Davidson ED, McDougal WS. Elevated serum acid phosphatase levels with rectal carcinoid tumor. *Gastroenterology* 1976; 70: 114–116.
- Kimura N, Sasano N. Prostate-specific acid phosphatase in carcinoid tumors. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1986; 410: 247–251.
- Norheim I, Oberg K, Theodorsson-Norheim E i wsp. Malignant carcinoid tumors. An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production, and survival. *Ann Surg* 1987; 206: 115–125.
- Johnson CD, Chen MH, Toledano AY i wsp. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008; 359: 1207–1217. Erratum in: *N Engl J Med* 2008; 359: 2853.
- Regge D, Laudi C, Galatola G i wsp. Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for the detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer. *JAMA* 2009; 301: 2453–2461.
- Koopmans KP, Neels OC, Kema IP i wsp. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with 18 F-dihydroxy-phenyl-alanine and 11 C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1489–1495.
- Binderup T, Knigge U, Loft A i wsp. 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 978–985.
- Hawes RH, Fockens P. *Endosonography*. Saunders Elsevier, 2006.
- Glancy DG, Pullyblank AM, Thomas MG. The role of colonoscopic endoanal ultrasound scanning (EUS) in selecting patients suitable for resection by transanal endoscopic microsurgery (TEM). *Colorectal Dis* 2005; 7: 148–150.

*poziom dowodów według CEBM [65]

32. Fu K-J, Mashimo Y, Matsuda T i wsp. Is endoscopic ultrasonography necessary for depth evaluation of rectal carcinoid tumors 10 mm. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1238–1239.
33. Eliakim R, Yassin K, Niv Y i wsp. Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy* 2009; 41: 1026–1031.
34. Al Natour RH, Saund MS, Sanchez VM i wsp. Tumor size and depth predict rate of lymph node metastasis in colon carcinoids and can be used to select patients for endoscopic resection. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 595–602.
35. Lee DS, Jeon SW, Park SY i wsp. The feasibility of endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumors: comparison with endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2010; 42: 677–651.
36. Sung HY, Kim SW, Kang WK i wsp. Long-term prognosis of an endoscopically treated rectal neuroendocrine tumors: 10-year experience in a single institution. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 978–983.
37. Suzuki S, Ishii N, Uemura M i wsp. Endoscopic submucosal dissection (ESD) for gastrointestinal carcinoid tumors. *Surg Endosc* 2012; 26: 759–763.
38. Lee EJ, Lee JB, Lee SH i wsp. Endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors- 1000 colorectal ESD cases: one specialized institute's experiences. *Surg Endosc* 2013; 27: 31–9
39. Castellano D, Bajetta E, Panneerselvam A i wsp. Everolimus Plus Octreotide Long-Acting Repeatable in Patients With Colorectal Neuroendocrine Tumors: A Subgroup Analysis of the Phase III RADIANT-2 Study. *The Oncologist* 2013; 18: 46–53.
40. Deptała A, Krzysztóń A, Nurzyński P. *Chemioterapia przerzutowego raka jelita grubego*. W: Deptała A, Wojtkiewicz MZ (eds.). *Rak jelita grubego*. Termedia, Poznań 2012: 283–300.
41. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S i wsp. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011; 117: 4617–4622.
42. Van Essen M, Krenning EP, Kam BL i wsp. Peptidoreceptor radionuclide therapy for endocrine tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 382–393.
43. Cwikła JB, Sankowski A, Seklecka N i wsp. Efficacy of radionuclide treatment DOTATATE Y-90 in patients with progressive metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas (GEP-NETs): a phase II study. *Ann Oncol* 2010; 21: 787–794. Epub 2009 Oct 15.
44. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, van Eijck CH i wsp. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2010; 2: 78–88.
45. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM i wsp. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 2125–2135.
46. Kunikowska J, Królicki L, Hubalewska-Dydejczyk A i wsp. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with 90Y-DOTATATE and tandem 90Y/177Lu-DOTATATE: which is a better therapy option? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1788–1797.
47. Sowa-Staszczak A, Pach D, Kunikowska J i wsp. Efficacy and safety of 90Y-DOTATATE therapy in neuroendocrine tumours. *Endokrynol Pol* 2011; 62: 392–400.
48. Pach D, Sowa-Staszczak A, Kunikowska J i wsp. Repeated cycles of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT)-results and side-effects of the radioisotope 90Y-DOTA TATE, 177Lu-DOTA TATE or 90Y/177Lu-DOTA TATE therapy in patients with disseminated NET. *Radiation Oncol* 2012; 102: 45–50.
49. Kunikowska J, Królicki L, Sowa-Staszczak A i wsp. Polish experience in Peptide receptor radionuclide therapy. *Recent Results Cancer Res* 2013; 194: 467–478.
50. Kunikowska J, Królicki L, Sowa-Staszczak A i wsp. Nephrotoxicity after PRRT — still a serious clinical problem? Renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATATE and 90Y/177Lu-DOTATATE. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 13–20.
51. Vinjamuri S, Gilbert TM, Banks M i wsp. Peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y-DOTATATE/(90)Y-DOTATOC in patients with progressive metastatic neuroendocrine tumours: assessment of response, survival and toxicity. *Br J Cancer* 2013; 108: 1440–1448.
52. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J i wsp. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 800–816.
53. Vogelsang H, Siewert JR. Endocrine tumors of the hindgut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 739–751.
54. Berardi RS. Carcinoid tumors of the colon (exclusive of the rectum). *Dis Colon Rectum* 1972; 15: 383–391.
55. Araki Y, Isomoto H, Shirouzu K. Clinical efficacy of video-assisted gasless transanal endoscopic microsurgery (TEM) for rectal carcinoid tumor. *Surg Endosc* 2001; 15: 402–404.
56. Maeda K, Maruta M, Utsumi T i wsp. Section 6. Digestiv organs. Minimaly invasive surgery for carcinoid tumors in the rectum. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 222–226.
55. Jetmore AB, Ray JE, Gathright JB i wsp. Rectal carcinoids: The most frequent carcinoid tumor. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 717–725.
56. Schindl M, Niederle B, Häfner M i wsp. Stage-dependent therapy of rectal carcinoid tumors. *World J Surg* 1998; 22: 628–634.
57. Klöppel G, Heitz PU, Capella C i wsp. Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. *World J Surg* 1996; 20: 132–141.
58. Naunheim KS, Zeitels J, Kaplan EL i wsp. Rectal carcinoid tumors — treatment and Prognosis. *Surgery* 1983; 94: 670–676.
59. Stinner B, Kisker O, Zielke A i wsp. Surgical management for carcinoid tumors of small bowel, appendix, colon, and rectum. *World J Surg* 1996; 20: 183–188.
60. Sauven P, Ridge JA, Quan SH i wsp. Anorectal carcinoid tumors. Is aggressive surgery warranted. *Ann Surg* 1990; 211: 67–71.
61. Azizkhan RG, Tegtmeyer CJ, Wanebo HJ. Malignant rectal carcinoid: A sequential multidisciplinary approach for successful treatment of hepatic metastases. *Am J Surg* 1985; 149: 210–214.
62. Ringe B, Lorf T, Döpkens K i wsp. Treatment of hepatic metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Role of liver transplantation. *World J Surg* 2001; 25: 697–699.
63. Meleń-Mucha G, Mucha S, Komorowski J. Early detection of gastric GIST tumor in a patient with rectal neuroendocrine cancer — a case report. 8th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease, 9–11 March 2011, Lisbon, Portugal. *Neuroendocrinology* 2011; 94 (supl. 1): 36–37.
64. Kos-Kudła B, Bolanowski M, Hubalewska-Dydejczyk A i wsp. Neuroendocrine tumors of the colon — management guidelines (recommended by The Polish Network of Neuroendocrine Tumors). *Endokrynol Pol* 2008; 59: 97–104.
65. Rosiek V, Kunikowska J, Kos-Kudła B. A non-functioning pancreatic neuroendocrine tumour: a case report. *Endokrynol Pol* 2012; 63: 59–64.
66. Foltyn W, Zajęcki W, Marek B i wsp. The value of the Ki-67 proliferation marker as a prognostic factor in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endokrynol Pol* 2012; 63: 362–366.
67. Blicharz-Dorniak J, Kos-Kudła B, Foltyn W i wsp. Is determination of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors serum concentrations useful in patients with gastroenteropancreatic and bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms? *Endokrynol Pol* 2012; 63: 470–476.
68. Caplin A, Ruzsniowski P, Pavel M i wsp. A randomized double-blind, placebo controlled study with lanreotide antiproliferative response in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (CLARINET). *Eur J Cancer* 2013; 49 (supl. 3): S3.
69. OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653> *OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson.

Lista pozostałych uczestników Konferencji Okrągłego Stołu:

Elżbieta Andrysiak-Mamos (Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin, Polska), **Tomasz Bednarczuk** (Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska), **Jolanta Blicharz-Dorniak** (Klinika Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska), **Marek Bolanowski** (Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska), **Andrzej Cichocki** (Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa), **Jarosław B. Cwikła** (Katedra Radiologii, Wydział Nauk Medycznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn, Polska), **Wanda Foltyn** (Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska), **Daria Handkiewicz-Junak** (Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice, Polska), **Marek Hartleb** (Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska), **Alicja Hubalewska-Dydejczyk** (Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków), **Michał Jarzab** (Klinika Radioterapii i Chemioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice, Polska), **Arkadiusz Jeziorski** (Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska), **Dariusz Kajdaniuk** (Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice,

Polska), **Grzegorz Kamiński** (Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska), **Aldona Kowalska** (Klinika Endokrynologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce, Polska), **Robert Król** (Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska), **Katarzyna Kuśnierz** (Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska), **Paweł Lampe** (Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska), **Dariusz Lange** (Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice, Polska), **Anna Lewczuk** (Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska), **Przemysław Majewski** (Katedra Patomorfologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Poznań, Polska), **Bogdan Marek** (Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska), **Gabriela Meleń-Mucha** (Zakład Immunoendokrynologii, Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska), **Andrzej Nowak** (Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska), **Ewa Nowakowska-Duława**

(Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska), **Waldemar Patkowski** (Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska), **Joanna Pilch-Kowalczyk** (Katedra Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska), **Violetta Rosiek** (Klinika Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska), **Sławomir Rudzki** (Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Leczenia Żywnieniowego, Uniwersytet Medyczny, Lublin, Polska), **Phillipe Ruszniewski** (Department of Gastroenterology, Hospital Beaujon, AP-HP, University Paris VII, Clichy, France), **Grażyna Rydzewska** (Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych, Warszawa), **Anna Sowa-Staszczak** (Zakład Medycyny Nuklearnej, Szpital Uniwersytecki, Kraków, Polska), **Katarzyna Steinhof-Radwańska** (Katedra Radiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska), **Wojciech Zajęcki** (Klinika Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska), **Anna Zemczak** (Klinika Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska), **Piotr Zdunowski** (Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Polska).