

Pod redakcją prof. dr hab. med. Beaty Kos-Kudła

Opracowała Rada Ekspertów Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych:

dr med. Jarosław Cwikła, prof. dr hab. med. Barbara Jarząb, dr med. Krzysztof Jeziorski, prof. dr hab. med. Leszek Królicki, prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski, dr hab. med. Anna Nasierowska-Guttmejer, prof. dr hab. med. Grażyna Rydzewska, prof. dr hab. med. Jerzy Stachura, prof. dr hab. med. Andrzej Szawłowski

Polskie zalecenia diagnostyczno- -lecnicze w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (GEP NET)

Polish recommendation for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP NET)

Nowotwory neuroendokrynne wymagają interdyscyplinarnego podejścia diagnostycznego i leczniczego, z udziałem specjalistów wielu dziedzin medycyny, szczególnie endokrynologii, gastroenterologii, chirurgii, onkologii, pulmonologii, medycyny nuklearnej i patomorfologii.

Guzy neuroendokrynne (NET, *neuroendocrine tumors*) tworzą heterogenną grupę rzadko występujących nowotworów, wywodzących się z komórek endokrynnych rozproszonych w całym organizmie człowieka i tworzących rozlany system endokrynną (DES, *diffuse endocrine system*).

Guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP, *gastroenteropancreatic tumors*) stanowią 70% wszystkich guzów NET oraz 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego. U obu płci występują z podobną częstością, a najwyższa zapadalność przypada na 6. dekadę życia. W ostatnich latach wzrasta wykrywalność guzów NET. Aktualnie wskaźnik występowania tych nowotworów wynosi średnio 3 przypadki/100 000 populację/rok, podczas gdy wcześniej stanowił mniej niż 2 przypadki/100 000/rok, co prawdopodobnie wynika z coraz szerszego rozpowszechnienia nowoczesnych metod diagnostycznych.

Manifestacja kliniczna

Guzy neuroendokrynne układu pokarmowego mogą być hormonalnie czynne bądź nieczynne. Od substancji wydzielanych przez guzy GEP zależy występowanie charakterystycznych objawów klinicznych. Są to najczęściej objawy zespołu rakowiaka zależne od wydzielania głów-

nie serotoniny, takie jak: zaczerwienienie skóry (*flush*), biegunka, zmiany zastawkowe w prawej części serca, skurcze mięśni, teleangiektazje, obrzęki, sinica, objawy bronchospastyczne, bóle brzucha, miopatia i rzadziej występujące objawy stawowe.

Manifestacja kliniczna NET trzustki zależy od produkowanych przez poszczególne nowotwory substancji, takich jak insulina, gastryna, glukagon, wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal peptide*) czy somatostatyna.

Diagnostyka histopatologiczna

Celem diagnostyki patomorfologicznej guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego jest ustalenie rozpoznania guza pierwotnego lub jego przerzutów. Materiał poddany ocenie może być dwojakiego rodzaju: cytologiczny, otrzymany w wyniku biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, lub tkankowy, przeważnie pobrany przez gastroenterologa w czasie badania endoskopowego lub chirurga, w postaci wycinka, biopsji gruboigłowej lub materiału operacyjnego. Materiał cytologiczny może być najbardziej przydatny w diagnostyce przerzutów GEP NET. Nie jest on natomiast wystarczający do ustalenia pełnego rozpoznania histopatologicznego tych nowotworów. Podstawą do oceny typu guza neuroendokrynego jest materiał tkankowy, który pozwala na wykonanie rutynowego badania histopatologicznego preparatów barwionych hematoksyliną i eozyną oraz badań im-

munohistochemicznych, nieodzwonnych w diagnostyce omawianej grupy nowotworów.

Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2000 roku jest podstawą do rozpoznania typu guzów neuroendokrynnych GEP. Stworzyła ona jednolity schemat dzielący nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego na 4 kategorie na podstawie anatomiczno-kliniczno-patologicznych i czynnościowych cech tych guzów. Klasyfikacja ta opiera się na cechach mających istotne znaczenie prognostyczne i determinujących wybór optymalnej metody leczenia. Należą do nich następujące cechy anatomiczne i mikroskopowe guza: umiejscowienie guza w odniesieniu do odcinków cewy jelitowej w okresie rozwoju embrionalnego (*foregut, midgut, hindgut*), wielkość guza, obraz histoformatywny, naciekanie naczyń, pni nerwowych i tkanek otaczających oraz aktywność proliferacyjna określana przez wartość indeksu proliferacyjnego Ki-67 na podstawie badania immunohistochemicznego z użyciem przeciwciała MIB1. W wyżej wymienionej klasyfikacji wyróżnia się następujące typy histopatologiczne guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego:

1. Wysokodojrzały guz neuroendokryny, z indeksem proliferacyjnym poniżej 2%, dzielący się na dwa podtypy:
 - 1A. z łagodnym przebiegiem;
 - 1B. z przebiegiem trudnym do określenia w momencie diagnostyki — łagodnym lub potencjalnie złośliwym oraz mogącym dawać przerzuty.
2. Wysokodojrzały rak neuroendokryny, rak neuroendokryny o niskiej złośliwości, z indeksem proliferacyjnym od 2% do 15%.
3. Niskodojrzały rak neuroendokryny, rak neuroendokryny o wysokiej złośliwości, o indeksie proliferacyjnym powyżej 15%.
4. Rak o mieszanej budowie, egzo- i endokryny — gruczolakorak/rak neuroendokryny.

Według Ramage i wsp. raport histopatologiczny żołądkowo-trzustkowo-jelitowych guzów neuroendokrynnych oparty na klasyfikacji WHO powinien zawierać poniższe parametry.

- W badaniu mikroskopowym materiału operacyjnego należy ocenić:
 - rodzaj i wielkość badanego narządu;
 - liczbę (pojedyncze lub mnogie), wielkość i wygląd (lity, torbielowaty) guza (-ów);
 - głębokość naciekania i stosunek do tkanek otaczających narząd będący punktem wyjścia nowotworu.
- W badaniu mikroskopowym należy opisać:
 - ogólny obraz morfologiczny;
 - obecność ogólnych wskaźników neuroendokrynnych: synaptofizyny, chromograniny;
 - ekspresję specyficznych wskaźników immunohistochemicznych określających profil wydzielniczy guza; w guzach trzustki zaleca się badanie ekspresji insuliny, glukagonu, polipeptydu trzustkowego,

somatostatyny, gastryny, VIP, hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) i prolaktyny;

- aktywność mitotyczną liczoną w 10 dużych polach widzenia (40 ×);
- indeks proliferacyjny Ki-67 (% komórek);
- naciekanie naczyń krwionośnych, limfatycznych i przestrzeni okołonerkowych;
- stopień resekcyjności guza;
- naciekanie tkanek otaczających;
- stan węzłów chłonnych;
- obecność przerzutów odległych.

W każdym przypadku wskazane jest zachowanie bloczka parafinowego do dokumentacji diagnostyki i leczenia.

Diagnostyka biochemiczna

W celu postawienia właściwego rozpoznania guzów GEP zaleca się ocenę czynności hormonalnej, gdyż większość z nich wykazuje aktywność endokrynną.

Bezpośredni pomiar stężeń specyficznych peptydów, amin biogennych i hormonów produkowanych przez komórki NET pozwala nie tylko potwierdzić diagnozę, ale również może być użyteczny w monitorowaniu leczenia i niekiedy w prognozowaniu przebiegu choroby w GEP NET. Proponuje się, aby u chorych z objawami klinicznymi charakterystycznymi dla guzów GEP wykonać następujące oznaczenia:

- stężeń chromograniny A (CgA, *chromogranin A*);
- stężeń hormonów specyficznych dla danego zespołu, uzależnione od występujących u pacjenta objawów klinicznych: na przykład oznaczanie kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA, *5-hydroksyindole acetic acid*) w dwóch dobowych zbiórkach moczu (z uwzględnieniem odpowiedniej diety) oraz stężeń serotoniny (w zespole rakowiaka), gastryny (w guzie gastrynowym), insuliny (w guzie insulinowym), glukagonu (w guzie glukagonowym), VIP (w VIP-oma) w surowicy itd.;
- stężeń parathormonu (PTH, *parathyroid hormone*), wapnia, kalcytoniny, hormonów przysadkowych (wykluczenie zespołu gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej MEN, *multiple endocrine neoplasia*), α -fetoproteiny, antygenu karcynoembrionalnego (CEA, *carcinoembryonic antigen*) i ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej β (β -HCG, *human chorionic gonadotrophin β*);
- w rzadkich przypadkach, jeśli u chorych z charakterystycznymi objawami klinicznymi stwierdza się prawidłowe wartości specyficznych wskaźników dla danego zespołu i istnieje duże podejrzenie występowania guzów GEP, można wykonać testy stymulacyjne, na przykład test stymulacji sekretyną lub wlewem wapnia w przypadku guza gastrynowego.

Obrazowe metody diagnostyczne

Standardem w diagnostyce obrazowej GEP NET jest stosowanie metod anatomicznych i czynnościowych łącznie, ponieważ pojedyncze techniki nie wykazują wystarczającej czułości i swoistości dla guzów neuroendokrynych.

Do najczęściej stosowanych metod diagnostyki obrazowej zalicza się badanie tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) po podaniu *i.v.* środka kontrastowego, z uwzględnieniem fazy tętnicznej, wrotnej i miąższowej. Kolejne badania obrazowe to: przebrzuszna ultrasonografia (USG), tomografia rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*), przed i po podaniu środka kontrastowego oraz endoskopowa ultrasonografia (EUS, *endoscopic ultrasonography*). Najważniejszym badaniem o charakterze czynnościowym jest scyntygrafia z użyciem analogów somatostatyny znakowanych radioizotopami. Badanie to jest stosowane zarówno w diagnostyce guza pierwotnego, jak i zmian przerzutowych. Najczęściej stosowane są ligandy receptora somatostatynowego (SRS, *somatostatin receptor scintigraphy*) znakowane technetem (^{99m}Tc HYNIC TOC, ^{99m}Tc HYNIC TATE lub ^{99m}Tc Depreotyd) lub indem (^{111}In -Octreoscan). Metoda ta polega na stwierdzeniu zwiększonej ekspresji receptorów somatostatynowych w komórkach większości zmian nowotworowych GEP NET. Dodatni wynik badania scyntygrafii receptorowej wskazuje na możliwość skutecznego leczenia analogami somatostatyny (zarówno nieznakowanymi, jak i znakowanymi radioizotopami).

Obecnie w badaniach czynnościowych coraz większego znaczenia nabierają radioznaczniki wykorzystujące emiterzy pozytonów [badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*)], takie jak: ^{68}Ga DOTA TOC, ^{68}Ga DOTA NOC lub ^{18}F FDG.

W rozpoznaniu *ogniska pierwotnego* (górny i dolny odcinek układu pokarmowego) istotną rolę odgrywają metody endoskopowe. W diagnostyce guzów neuroendokrynych układu pokarmowego pochodzących ze środkowego odcinka prajelita (jelito cienkie) wykorzystywane są anatomiczne metody obrazowania (CT, USG, MRI) oraz badania czynnościowe SRS. Powszechnie ugruntowana jest rola ultrasonografii endoskopowej (EUS) w lokalizacji NET trzustki.

Dodatkowo w przypadku guzów typu III i IV według klasyfikacji WHO, ze względu na częsty brak ekspresji receptora somatostatynowego, należy rozważyć diagnostykę z użyciem ^{18}F FDG PET.

W *diagnostyce przerzutów* do wątroby zastosowanie znajdują badania USG, CT i MRI. W badaniu MRI większość ognisk przerzutowych charakteryzuje się sygnałem hipointensywnym na obrazach T1-zależnych i ulega silnemu wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego.

Wśród innych metod obrazowania w diagnostyce GEP NET wykorzystuje się badanie echokardiograficzne serca (w przypadku powikłań sercowych w zespole rakiowiaka) oraz scyntyografię i/lub MRI kręgosłupa (w ocenie przerzutów do kości).

Diagnostyka endoskopowa

Ultrasonografia endoskopowa (EUS) umożliwia znacznie lepsze obrazowanie trzustki (stosowana jest sonda 5–10 MHz). Czułość tej techniki ocenia się na 79–100% i przewyższa CT, MRI i scyntyografię ze znakowanymi analogami somatostatyny w detekcji *insulinoma*. Do zalet metody należą: możliwość uwidocznienia nawet ogniska o małej objętości, kilku ognisk chorobowych, ognisk w obrębie ściany żołądka i dwunastnicy, węzłów chłonnych, dokładne określenie stosunków anatomicznych — położenie guza w stosunku do dróg żółciowych i głównych pni naczyniowych. W diagnostyce przedoperacyjnej możliwe jest również znakowanie zmian ogniskowych w trzustce przez podanie igłą do biopsji cytologicznej barwnika (*India ink*). Ułatwia to lokalizację zmian śródoperacyjnie i skraca czas operacji. Do ograniczeń metody należą: zależność wyniku badania od doświadczenia lekarza, niemożność obrazowania wątroby i ograniczenia zastosowania tej techniki u chorych ze zmianami bliznowatymi w dwunastnicy. Czułość metody jest niezadowolająca w przypadku guzów położonych poza trzustką.

Wewnątrzprzewodowa endoskopowa ultrasonografia (IDUS, *intraductal ultrasonography*) może przewyższać EUS w wykrywaniu guzów neuroendokrynych trzustki (sondę o średnicy 2 mm wprowadza się do przewodu Wirsunga przez kanał duodenoskopu).

Klasyczna endoskopia pozwala, poza identyfikacją zmian w górnym i dolnym odcinku przewodu pokarmowego, również na zabiegi endoskopowe. Są one akceptowane (mukozektomia) w leczeniu guzów endokrynych żołądka typu I i odbytnicy, jeśli zmiany nie przekraczają 10 mm i w ocenie EUS nie przekraczają *mucosae*.

Leczenie guzów neuroendokrynych GEP

Leczenie chirurgiczne

Leczeniem z wyboru GEP NET jest postępowanie chirurgiczne: radykalne — z intencją wyleczenia i paliatywne — mające na celu poprawę jakości życia (leczenie żółtaczk mechanicznej, niedrożności i/lub krwawienia z przewodu pokarmowego, bólu). Specyficzną formą chirurgicznego leczenia paliatywnego są operacje cytore-

dukcyjne (zmniejszenie masy guza przynajmniej o 90%) mające w onkologii sens tylko wówczas, gdy istnieje możliwość zastosowania leków działających selektywnie na dany typ nowotworu i wykazujących większą skuteczność przy zmniejszonej masie nowotworu. Do tej grupy nowotworów należą również GEP NET. Innym zagadnieniem terapii GEP NET jest leczenie przerzutów szczególnie do narządów mięsaszowych. W tego typu leczeniu zastosowanie mają metody: resekcji chirurgicznej (zakres: metastazektomia — częściowa hepatektomia — transplantacja), metody ablacyjne (termoablacja, krioablacja, alkoholizacja) i zabiegi embolizacyjne (podwiązanie tętnicy wątrobowej właściwej, embolizacja metodami radiologii interwencyjnej). W przypadku przerzutów do wątroby zabiegi embolizacyjne mają swoje uzasadnienie ze względu na fakt, że przerzuty GEP NET są unaczynione, głównie przez sieć naczyń tętniczych od tętnicy wątrobowej właściwej.

Zakres możliwości chirurgicznego leczenia jest więc szeroki (od endoskopowej polipektomii po rozległe zabiegi na układzie pokarmowym, takie jak: gastrektomia, pankreatektomia, hepatektomia, kolektomia), uzależniony od typu nowotworu i specyfiki narządowej. Leczenie takie powinno być prowadzone w ośrodkach wysokospecjalistycznych.

Farmakoterapia

W większości przypadków guzów GEP radykalne leczenie chirurgiczne jest niemożliwe ze względu na stopień zaawansowania procesu chorobowego w chwili rozpoznania. Sposób zastosowanej wtedy farmakoterapii zależy od manifestowanych objawów, zaawansowania choroby, histologicznych cech guza oraz obecności receptorów somatostatynowych.

Podstawową rolę w leczeniu farmakologicznym hormonalnie czynnych guzów GEP odgrywają analogi somatostatyny (SST), uznane obecnie za „złoty standard” postępowania w GEP NET.

W przypadkach zaawansowanych postaci guzów GEP, gdy nie udaje się uzyskać kontroli objawów klinicznych i wzrostu guza nowotworowego, należy zastosować dodatkowe formy leczenia, wśród których wymienia się podawanie interferonu α lub łączoną terapię analogami SST i interferonem α (bioterapia). Chemioterapia powinna być zarezerwowana dla nieoperacyjnych lub przerzutowych nowotworów trzustki i oskrzeli oraz niskodojrzałych NET.

Analogi somatostatyny

Analogi somatostatyny mają wielokierunkowy wpływ na przewod pokarmowy poprzez hamowanie wydzielania hormonów trzustkowych i jelitowych, między innymi insuliny, glukagonu, gastryny, sekretyny i VIP, jak również hamowanie motoryki i transportu jelitowego, przepływu krwi w naczyniach trzewnych oraz wzrostu i różnicowania tkanek. Analogi SST wywierają swoje biologiczne działanie

poprzez wiązanie się z receptorami SST i wykorzystywane są do opanowania objawów klinicznych zależnych od nadmiernej sekrecji hormonów wydzielanych przez guzy NET z ekspresją receptorów SST. Preparaty oktreotydu, zarówno krótko- jak i długodziałające, skutecznie kontrolują objawy napadowych zaczerwienień skóry, tak zwanego *flushu*, i biegunek oraz zmniejszają wydalanie 5-HIAA u chorych z zespołem rakowiaka. Poprawę objawów klinicznych u pacjentów z guzami GEP po zastosowaniu analogów SST obserwowano u 30–85% chorych, obniżenie stężeń wskaźników guza w około 50% przypadków, regresję guza w 5–10% przypadków, natomiast stabilizację wzrostu guza u 40–80% chorych. Analogi SST są też lekami z wyboru w terapii przełomu rakowiaka.

Najczęściej stosowanymi preparatami o długim okresie działania są: oktreotyd-LAR stosowany domięśniowo co 4 tygodnie i lanreotyd-SR podawany domięśniowo co 2 tygodnie.

Wskazania do leczenia analogami SST to:

- opanowanie objawów czynnych hormonalnie GEP NET (w tym leczenie przełomu rakowiaka, zaburzeń wodnoelektrolitowych w VIP-oma i in.);
- leczenie pacjentów z progresją choroby z przerzutami nawet przy braku objawów klinicznych.

Przedmiotem dyskusji pozostają wskazania do leczenia analogami SST:

- u chorych asymptomatycznych z przerzutami w momencie diagnozy;
- po leczeniu chirurgicznym, terapii radioizotopowej lub embolizacji.

Analogi SST są na ogół dobrze tolerowane. Początkowe działania niepożądane, takie jak: dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, wzdęcia czy stolce tłuszczowe, zwykle ustępują w ciągu kilku tygodni. U chorych ze stolcami tłuszczowymi w ich opanowaniu mogą być pomocne preparaty enzymów trzustkowych. Inne działania niepożądane to upośledzona tolerancja glukozy oraz kamica pęcherzyka żółciowego występująca u 20–50% pacjentów (rzadko objawowa). Jeśli bierze się pod uwagę leczenie operacyjne i farmakoterapię długodziałającymi analogami SST, należy rozważyć cholecystektomię.

Interferon α

Interferon α jest stosowany z tych samych wskazań, co analogi somatostatyny, z wyjątkiem przełomu rakowiaka. Jest lekiem drugiego rzutu w kontroli objawów klinicznych. Powoduje łagodzenie objawów klinicznych guzów GEP, jednak działanie to jest opóźnione w porównaniu z analogami SST i w większym stopniu dotyczy nowotworów o wyższym stopniu dojrzałości (mniejsza złośliwość).

Działania niepożądane podczas stosowania interferonu to: objawy grypopodobne, brak łaknienia, spadek masy ciała, zmęczenie, hepatotoksyczność, reakcje autoimmunologiczne, depresja, zaburzenia psychiczne. Uszkodzenie szpiku kostnego występuje rzadko.

Chemioterapia

Do najbardziej aktywnych cytostatyków stosowanych w chemioterapii guzów GEP należą: streptozocyna, 5-fluorouracyl, doksorubicyna, cisplatyna i jej pochodne, zwłaszcza paraplaryna, etopozyd. Skuteczność monoterapii nie przekracza 30% [względne ryzyko (RR, *relative risk*) < 30%], dlatego zaleca się stosowanie schematów wielolekowych, których skuteczność jest wyższa (RR > 50%), opartych na kojarzeniu wyżej wymienionych cytostatyków. Do najczęściej stosowanych schematów chemioterapii należą:

- streptozocyna + 5-fluorouracyl;
- streptozocyna + 5-fluorouracyl + doksorubicyna;
- cisplatyna/paraplaryna + etopozyd.

Stosowanie dwóch pierwszych schematów chemioterapii jest zalecane w przypadku guzów o niższym stopniu proliferacji, natomiast trzeciego — w guzach o wysokim stopniu proliferacji.

Wskazaniami do stosowania chemioterapii w guzach GEP są:

- nieradykalność zabiegu operacyjnego w guzach o wysokim stopniu proliferacji;
- nawrót choroby po zabiegu radykalnym w guzach o wysokim stopniu proliferacji;
- rozsiew choroby (przerzuty) w guzach o wysokim stopniu proliferacji;
- niepowodzenie innych metod zachowawczych (terapia analogami somatostatyny i/lub interferonem α , terapia izotopowa).

Obok chirurgii, termoablacji, krioablacji, terapii laserowej jedną z metod leczenia jest chemoembolizacja przerzutów do wątroby. Stężenie podawanego dotętniczo cytostatyku powinno być średnio 20-krotnie wyższe niż stężenia cytostatyku podawanego dożylnie. Do najczęściej stosowanych w tej terapii cytostatyków należą: 5-fluorouracyl, doksorubicyna i cisplatyna. Tego typu terapia charakteryzuje się odpowiedziami wynoszącymi 30–50%, o średnim czasie trwania 15–30 miesięcy, jednak jest obciążona śmiertelnością wynoszącą 7%.

Inne możliwości farmakoterapii

W leczeniu objawowym guzów typu *insulinoma* przydatne są diazoksyd i streptozocyna, które zmniejszają wydzielanie insuliny i zapobiegają hipoglikemii. Wydzielanie kwasu solnego w zespole Zollingera-Ellisona mogą hamować inhibitory pompy protonowej i leki blokujące receptory histaminowe H_2 . Leki przeciwbiegunkowe, indometacyna i lit mogą być przydatne w leczeniu objawowym biegunek w przebiegu VIP-oma.

Terapia radioizotopowa NET znakowanymi analogami somatostatyny

Leczenie radioizotopowe znakowanymi analogami somatostatyny jest obiecującą formą terapii, będącą przedmiotem intensywnych badań klinicznych, przeprowadzaną

w wyspecjalizowanych ośrodkach. Leczenie to jest wskazane u chorych na zróżnicowanego raka neuroendokrynnego (niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego lub poddanych nieradykalnemu leczeniu chirurgicznemu) oraz na czynnego hormonalnie łagodnego guza neuroendokrynnego, gdy wyczerpano inne metody terapii.

Przed leczeniem konieczne jest potwierdzenie rozpoznania raka neuroendokrynnego w badaniu histopatologicznym lub cytologicznym oraz wykazanie przetrwałej lub progresywnej choroby nowotworowej. Podstawowym kryterium kwalifikującym chorego do leczenia jest wykazanie ekspresji receptora dla somatostatyny w scyntygrafii receptorowej (najczęściej Tc^{99m} -Tektrotyd lub In^{111} -Octreoscan). Tylko chorzy z jednoznacznym, intensywnym gromadzeniem znacznika (tj. gromadzeniem intensywniejszym niż w prawidłowej wątrobie) są dobrymi kandydatami do leczenia. Należy jednak dążyć do potwierdzenia także w innych badaniach obrazujących gromadzenia się znacznika w każdym z uwidoczniionych ognisk, niemniej nie zawsze jest to możliwe ze względu na stosunkowo niską rozdzielczość scyntygrafii receptorowej. Ze względu na inny mechanizm działania, oporność na leczenie nieznakowanymi izotopowo analogami somatostatyny (np. progresja guza lub brak hamowania jego czynności sekrecyjnej) nie stanowi przeciwwskazania do podjęcia próby leczenia radioizotopowego.

W przypadku nowotworów niskozróżnicowanych u chorych w pierwszym rzędzie należy rozważyć chemioterapię, nawet jeżeli w scyntygrafii receptorowej stwierdza się ekspresję receptora dla somatostatyny.

Względny przeciwwskazaniem do leczenia radioizotopowego są niewydolność nerek oraz depresja szpiku kostnego.

Analogi somatostatyny znakuje się itrem lub lutetem promieniotwórczym, przy czym leczenie lutetem promieniotwórczym jest wskazane w przypadku mikroprzerzutów lub ognisk o niewielkiej średnicy (do 1–2 cm). Leczenie przeprowadza się w 4–5 cyklach powtarzanych w odstępach 6–12 tygodni. Odpowiedź guza na leczenie może być opóźniona, dlatego brak regresji w badaniach obrazowych wykonywanych w czasie lub bezpośrednio po leczeniu nie przesądza o jego nieefektywności.

Radioterapia

Radioterapia ma bardzo ograniczone zastosowanie u chorych z GEP NET, głównie jako radioterapia ablastyczna przerzutów do wątroby. Może być ona przeprowadzona w połączeniu z leczeniem chirurgicznym u chorych z obecnością więcej niż 8–10 przerzutów do wątroby.

Monitorowanie leczenia

Badanie przedmiotowe i wywiad lekarski powinny być przeprowadzane co 3 miesiące, natomiast badania obrazowe z użyciem konwencjonalnych metod (CT, MRI

lub USG) co 6 miesięcy. U pacjentów z progresją choroby powinno się je wykonywać co 3 miesiące do momentu uzyskania stabilizacji w dwóch następujących po sobie badaniach. Coroczne wykonywanie scyntygrafii receptorów somatostatynowych jest kontrowersyjne i powinno być zalecane tylko w przypadku pojawienia się nowych objawów. Wskaźniki biochemiczne należy oznaczać co 3–6 miesięcy (dla guzów NET żołądkowo-jelitowych: CgA w surowicy i stężenie 5-HIAA w dobowej zbiórce moczu, a dla trzustkowych guzów NET: CgA i specyficzne hormony i peptydy).

Piśmiennictwo

1. Bajetta E., Ferrari L., Procopio G. i wsp. Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 614–621.
2. Barakat M.T., Meeran K., Bloom S.R. Neuroendocrine tumors. *Endocr. Relat. Cancer* 2004; 11: 1–18.
3. Caplin M., Wiedenmann B. The management of patients with neuroendocrine tumours. *Endocr. Relat. Cancer* 2003; 10: 425–426.
4. Ćwikła J.B., Buscombe J.R., Mielcarek W.A. i wsp. Comparison of functional imaging and standard CT in evaluation of disease extent in patients with tumours showing neuroendocrine features. *Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur.* 2001; 4: 27–33.
5. de Herder W.W., Krenning E.P., van Eijck C.H. i wsp. Considerations concerning a tailored, individualized therapeutic management of patients with (neuro) endocrine tumours of the gastrointestinal tract and pancreas. *Endocr. Relat. Cancer* 2004; 11: 19–34.
6. Kaltsas G.A., Besser G.M., Grossman A.B. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumours. *Endocr. Rev.* 2004; 25: 458–511.
7. Kaltsas G., Rockall A., Papadogias D. i wsp. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 151: 15–27.
8. Kos-Kudła B., Zemczak A. Współczesne metody rozpoznawania i leczenia guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego. *Endokrynol. Pol.* 2006; 2 (57): 172–184.
9. Kloppel G., Heitz P.U., Capello C. i wsp. Endocrine tumours of the pancreas. W: Solcia E., Kloppel G., Sobin L. (red.). *Histological typing of endocrine tumours.* Springer-Verlag, Berlin 2000: 56–60.
10. Kloppel G., Perren A., Heitz P.U. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumours: the WHO classification. *Ann. NY. Acad. Sci.* 2004; 1014: 13–27.
11. Kouvaraki M.A., Ajani J.A., Hoff P. i wsp. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 4762–4771.
12. Kwekkeboom D.J., Mueller-Brand J., Paganelli G. i wsp. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J. Nucl. Med.* 2005; 46 (1 suppl.): 62S–66S.
13. Modlin I.M., Kidd M., Latich I. i wsp. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128 (6): 1717–51.
14. Plockinger U., Rindi G., Arnold R. i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 2004; 80 (6): 394–424.
15. Ramage J.K., Davies A.H., Ardill J. i wsp. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut.* 2005; 54: 1–16.
16. Rindi G., Kloppel G. Endocrine tumors of the gut and pancreas tumor biology and classification. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (supl. 1): 12–15.
17. Sun W., Lipsitz S., Catalano P. i wsp. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4897–4904.

Zamieszczono za zgodą Rady Ekspertów Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych.