



# Zalecenia ogólne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)

Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)

**Beata Kos-Kudła<sup>1</sup>, Jolanta Blicharz-Dorniak<sup>2</sup>, Daria Handkiewicz-Junak<sup>3</sup>, Barbara Jarząb<sup>3</sup>, Michał Jarząb<sup>4</sup>, Jolanta Kunikowska<sup>5</sup>, Katarzyna Kuśnierz<sup>6</sup>, Robert Król<sup>7</sup>, Leszek Królicki<sup>5</sup>, Maciej Krzakowski<sup>8</sup>, Anna Nasierowska-Guttmejer<sup>9</sup>, Ewa Nowakowska-Duńska<sup>10</sup>, Waldemar Patkowski<sup>11</sup>, Andrzej W. Szawłowski<sup>12</sup>**

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

*Elżbieta Andrysiak-Mamos, Tomasz Bednarczuk, Marek Bolanowski, Andrzej Cichocki, Jarosław B. Cwikła, Andrzej Deptała, Wanda Foltyn, Marek Hartleb, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Barbara Jarząb, Arkadiusz Jeziorski, Dariusz Kajdanik, Grzegorz Kamiński, Kowalska Aldona, Paweł Lampe, Dariusz Lange, Anna Lewczuk, Magdalena Londzin-Olesik, Przemysław Majewski, Bogdan Marek, Gabriela Meleń-Mucha, Andrzej Nowak, Joanna Pilch-Kowalczyk, Violetta Rosiek, Marek Ruchała, Sławomir Rudzki, Philippe Ruszniewski, Grażyna Rydzewska, Anna Sowa-Staszczak, Teresa Starzyńska, Katarzyna Steinhof-Radwańska, Janusz Strzelczyk, Wojciech Zającki, Piotr Zdunowski, Anna Zemczak*

<sup>1</sup>Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>2</sup>Klinika Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>3</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice

<sup>4</sup>Klinika Radioterapii i Chemioterapii, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice

<sup>5</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>6</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>7</sup>Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>8</sup>Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

<sup>9</sup>Zakład Patomorfologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych, Warszawa, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

<sup>10</sup>Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>11</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>12</sup>Dział Szkoleń, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2013; 64 (6): 418–443

## Streszczenie

W ostatnim czasie obserwuje się większe zainteresowanie rzadkimi nowotworami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP NEN). Wykrywalność nowotworów neuroendokrynnych w ostatnich latach wzrosła. Ponad 50% GEP NEN stanowią rakowiaki, które najczęściej są znajdowane przypadkowo podczas zabiegu operacyjnego w jelicie cienkim i w wyrostku robaczkowym oraz w momencie rozpoznania przerzutów odległych, głównie do wątroby. Istnieje konieczność współdziałania specjalistów różnych dziedzin medycyny w celu opracowania właściwych zasad postępowania diagnostyczno-leczniczego w tej grupie chorych.

W niniejszej publikacji przedstawiono ogólne zalecenia Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych dotyczące postępowania u chorych z GEP NEN, opracowane podczas Konferencji, która odbyła się w Kamieniu Śląskim w kwietniu w 2013 roku. Członkowie grup roboczych zaktualizowali rekomendacje z 2008 roku.

W kolejnych częściach tego opracowania przedstawiono zasady postępowania w:

- nowotworach neuroendokrynnych żołądka i dwunastnicy (z uwzględnieniem *gastrinoma*);
- nowotworach neuroendokrynnych trzustki;
- nowotworach neuroendokrynnych jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego;
- nowotworach neuroendokrynnych jelita grubego.



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

Zaproponowane rekomendacje przez ekspertów polskich i zagranicznych reprezentujących różne dziedziny medycyny (endokrynologię, gastroenterologię, chirurgię, onkologię, medycynę nuklearną i patomorfologię) powinny być pomocne w diagnostyce i leczeniu tych chorych. (*Endokrynol Pol* 2013; 64 (6): 418–443)

**Słowa kluczowe:** nowotwory neuroendokrynne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe; diagnostyka; leczenie

## Abstract

An increased interest in gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP NENs) has recently been observed. These are rare neoplasms and their detection in recent years has improved. Over 50% of GEP NENs are carcinoids, and they are usually found incidentally during surgery in the small intestine and appendix and at diagnosis in distant metastases, mainly to the liver.

There is a need for co-operation between specialists in various disciplines of medicine in order to work out the diagnostic and therapeutic guidelines. In this publication, we present general recommendations of the Polish Network of Neuroendocrine Tumours for the management of patients with GEP NENs, developed at the Consensus Conference which took place in Kamień Śląski in April 2013. Members of the guidelines working groups were assigned sections of the 2008 guidance to update.

In the subsequent parts of this publication, we present the rules of diagnostic and therapeutic management of:

— neuroendocrine neoplasms of the stomach and duodenum (including gastrinoma);

— pancreatic neuroendocrine neoplasms;

— neuroendocrine neoplasms of the small intestine and the appendix;

— colorectal neuroendocrine neoplasms.

The proposed recommendations by Polish and foreign experts representing different fields of medicine (endocrinology, gastroenterology, surgery, oncology, nuclear medicine and pathology) will be helpful in the diagnosis and treatment of GEP NENs patients. (*Endokrynol Pol* 2013; 64 (6): 418–443)

**Key words:** gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasm; diagnosis; therapy

## 1. Epidemiologia

Nowotwory neuroendokrynne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP NEN, *gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*) wywodzą się z komórek rozlanego systemu neuroendokrynnego (DES, *diffuse endocrine system*) rozproszonych w układzie pokarmowym i trzustce [1]. Wykrywalność nowotworów neuroendokrynnych (NEN, *neuroendocrine neoplasms*) w ostatnich latach wzrosła. Od 1973 do 2004 roku zapadalność na NEN wzrosła z 2,1 na 5,25 nowych przypadków/100 000 osób/rok z najczęściej opisywanym ogniskiem pierwotnym w jelicie cienkim (37,4%). Na podstawie badań epidemiologicznych pochodzących ze Stanów Zjednoczonych (SEER, *the Surveillance Epidemiology and End Results*) i Norwegii (NRC, *the Norwegian Registry of Cancer*) zaobserwowano wzrost występowania NEN żołądka i odbytnicy, natomiast zmniejszenie częstości występowania NEN wyrostka robaczkowego [1, 2]. Na podstawie bazy SEER guzy te najczęściej rozpoznaje się u Afroamerykanów, a współczynnik występowania wynosi 6,5/100 000/rok [2] z najczęstszą lokalizacją ogniska pierwotnego w odbytnicy (27%). W rasie kaukaskiej najczęstszym rodzajem ogniska pierwotnego są płuca (30% nowych przypadków NEN) [3]. Obecnie ogólny wskaźnik występowania tych nowotworów wynosi średnio 35 przypadków/100 000. Zanotowano niewielką przewagę wśród mężczyzn (5,35/100 000/rok) w porównaniu z kobietami (4,76/100 000/rok) [2,4]. Brakuje opisanych czynników predysponujących do wystąpienia NEN, aczkolwiek wzrost rozpoznań NEN obserwuje się u chorych z zanikowym zapaleniem żołądka i u chorych rasy afro-karaibskiej [5]. Około 70% nowotworów neuroendokrynnych to GEP NEN, które

stanowią około 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego [6, 7]. Są one rzadką heterogenną grupą nowotworów [8, 9]. Podłoże molekularne rozwoju NEN jest nadal mało poznane, ale istnieje kilka nowych doniesień wskazujących, że identyfikacja wspólnych czynników genetycznych może być pomocna w ustaleniu nowej klasyfikacji i mogą one być nowymi czynnikami wpływającym na progresję guza [9–11]. Nowotwory te mogą wykazywać czynność hormonalną i nazywa się je wówczas hormonalnie czynnymi. Znaczna część z nich nie produkuje wystarczającej ilości hormonów i/lub amin biogennych, aby dawać objawy kliniczne, dlatego nazywa się je nieczynnymi hormonalnie. Ponad 50% GEP NEN stanowią rakowiaki, które najczęściej są znajdowane przypadkowo podczas zabiegu operacyjnego w jelicie cienkim i w wyrostku robaczkowym oraz w momencie rozpoznania przerzutów odległych, głównie do wątroby [12].

Częstość występowania NEN pochodzących z poszczególnych odcinków układu pokarmowego i trzustki, czynnych i nieczynnych hormonalnie omówiono w kolejnych częściach tego opracowania.

## 2. Diagnostyka

### 2.1. Diagnostyka biochemiczna

W diagnostyce biochemicznej NEN uwzględniamy:

#### A. Markery nieswoiste

Najczęściej stosowane jest oznaczenie stężenia chromograniny A (CgA, *chromogranin A*) w surowicy [13–15]. Chromogranina A jest kwaśnym białkiem wydzielniczym wytwarzanym w ziarnistościach komórek rozproszonego układu endokrynnego. Stąd kluczowa

dla ustalenia rozpoznania NEN jest immunohistochemiczna ocena ekspresji CgA i synaptofizyny w materiale histopatologicznym. We krwi CgA jest stosunkowo stabilnym białkiem. Jednakże istnieją różne metody oznaczania stężenia CgA: radioimmunologiczne (RIA) lub enzymatyczne (ELISA) w surowicy lub osoczu [16]. Niestety nie ma międzynarodowych standardów CgA i różnice pomiędzy dostępnymi testami są znaczące. Dla monitorowania przebiegu choroby wskazane jest oznaczanie CgA tą samą metodą [11, 12].

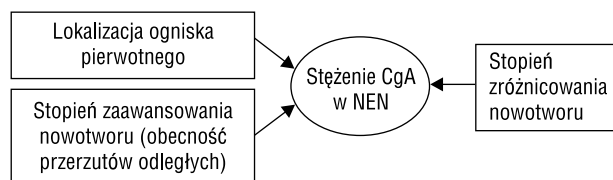
Oznaczenie chromograniny A jest pomocne:

**1. W rozpoznaniu NEN.** Jej wartości są często podwyższone w przebiegu większości NEN przewodu pokarmowego i układu oddechowego, zwłaszcza w fazie uogólnienia, jednak wynik w zakresie referencyjnym nie wyklucza rozpoznania NEN. Stężenie CgA zależy od kilku czynników (ryc. 1).

Czułość badania stężenia CgA jest różna w różnych nowotworach i waha się między 10–100%, a swoistość wynosi 68–100%. Najwyższą czułość zaobserwowano w przypadkach *gastrinoma*, *glukagonoma* i NEN jelita cienkiego. Szczególnie wysokie stężenia CgA obserwuje się w NEN jelita cienkiego, z przerzutami do wątroby z zespołem rakowiaka, gdzie stężenie CgA może być podwyższone kilkanaście, a nawet kilkadziesiąt razy. Z drugiej strony, w łagodnych guzach typu *insulinoma* stężenia CgA są często w granicach wartości referencyjnych. W rakach neuroendokrynych (NEC, *neuroendocrine carcinoma*) stężenia CgA są często niższe niż w guzach wysokozróżnicowanych (NEN G1, G2). Stężenie przekraczające wartości referencyjne nie zawsze wynika z obecności NEN i nie jest równoznaczne z postawieniem rozpoznania [17–20]. Stąd przy interpretacji wyniku CgA konieczna jest znajomość używanego testu oraz możliwych przyczyn wyników fałszywie dodatnich i ujemnych (tab. I) [11, 12].

**2. Jako czynnik prognostyczny przeżycia i marker w monitorowaniu przebiegu choroby i leczenia GEP NEN.** Stężenia CgA stanowią niezależny czynnik prognostyczny przeżycia u chorych z NEN jelita cienkiego i trzustki [21]. Stosowanie analogów somatostatyny (SSA, *somatostatin analogues*) znacząco zmniejsza stężenia CgA, w przypadku postępującej choroby podczas leczenia SSA, podwyższone stężenie CgA może odzwierciedlać brak kontroli czynności wydzielniczej guza i/lub jego wzrost. Wczesne zmniejszenie stężenia CgA u chorych z NEN trzustki w trakcie leczenia ewerolimusem jest również korzystnym czynnikiem prognostycznym dla czasu bez progresji nowotworu [21].

Innym nieswoistym markerem NEN jest neuronospecyficzna enolaza (NSE, *neuron-specific enolase*). Ogólnie NSE charakteryzuje się mniejszą czułością i specyficznością (30–50%) w diagnozowaniu GEP NEN w porównaniu z CgA [13]. Podwyższone stężenie NSE



**Rycina 1.** Czynniki nowotworowe wpływające na stężenie CgA

**Figure 1.** Neoplastic factors affecting CgA concentration

**Tabela I.** Inne niż GEP NEN przyczyny podwyższonego stężenia CgA w surowicy [11, 12]

**Table I.** Reasons for increased serum CgA concentration other than GEP NEN [11, 12]

#### Inne niż GEP-NEN przyczyny podwyższonego stężenia CgA w surowicy

Przyjmowanie inhibitorów pompy protonowej i leków blokujących receptory histaminowe H2 (jeśli to możliwe, należy odstawić je min. 7–14 dni przed badaniem!)

Zanikowe zapalenie żołądka

Niewydolność nerek

Posilek lub wysiłek fizyczny 2–4 godziny przed pobraniem krwi

Inne nowotwory: rak stercza, rak drobnokomórkowy płuca, rak rdzeniasty tarczycy, guz chromochłonny, rak wątroby, gruczolakorak trzustki

Inne nienowotworowe przyczyny podwyższonego stężenia CgA (najczęściej mniejszy wpływ na stężenie CgA):

- przewlekłe zapalenia, m.in.: reumatoidalne zapalenie stawów (obecność czynnika reumatoidalnego IgM), POCHP
- choroby przewodu pokarmowego, m.in.: choroby zapalne jelit, marskość i zapalenie wątroby, zapalenie trzustki,
- choroby sercowo-naczyniowe, m.in. niewydolność serca, zawał serca
- choroby endokrynologiczne, m.in. nadczynność tarczycy lub przytarczyc, terapia glikokortykosteroidami
- inne, np. choroba Parkinsona

może się wiązać z niskozróżnicowanymi NEC. Stąd jednoczesne oznaczenie CgA i NSE wykazuje większą czułość i specyficzność rozpoznania NEN. Neuronospecyficzna enolaza jest również czynnikiem prognostycznym przeżycia i markerem w monitorowaniu leczenia NEN trzustki [21].

Polipeptyd trzustkowy (PP, *pancreatic polypeptide*) może być użytecznym markerem nieczynnych hormonalnie NEN trzustki, szczególnie wchodzących w skład zespołu MEN1 (czułość 50–80% w pancreatic NEN i > 30% we wszystkich NEN). W diagnostyce różnicowej podwyższonego stężenia PP należy wziąć pod uwagę nie tylko biegunki, leki przeczyszczające, stan zapalny jelit i przewlekłe choroby nerek, ale również spożycie posiłku, wysiłek fizyczny i podeszły wiek [13]. Dostępność testu w warunkach polskich jest ograniczona.

Tabela II. Wybrane markery biochemiczne w diagnostyce GEP NEN [8, 18, 24, 25]

Table II. Selected biochemical markers in the diagnostics of GEP NENs [8, 18, 24, 25]

Ognisko pierwotne NEN	Obraz kliniczny	Markery biochemiczne
Żołądek — typ I, II	Zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka	Gastryna
Dwunastnica, żołądek typ II	Zespół Zollingera-Ellisona	Gastryna
Dwunastnica, trzustka	Somatostatynoma	SST (somatostatyna)
Jelito cienkie, kręte, proksymalna część jelita grubego	Klasyczny zespół rakowiaka	5HIAA
Trzustka	Insulinoma	glukoza, insulina, peptyd C
	Zespół Zollingera-Ellisona	Gastryna
	Glucagonoma	Glukagon
	Zespół Venera i Morrisona	VIP

Z uwagi na łatwą dostępność, podjednostka *beta* ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (HCG, *human chorionic gonadotropin*) jest często oznaczana u chorych z NEN, jednakże wartość testu jest ograniczona i nie do końca ustalona w porównaniu z CgA.

Wśród innych nieswoistych markerów wymienia się również chromograninę B (CgB, *chromogranin B*), której zwiększone stężenie może występować w *insulinoma*, NEN odbytnicy i NEN jajników. Pankreostatyna stanowi fragment CgA i badania sugerują, że PPI nie wpływa na stężenie pankreostatyny. Dostępność tych testów w warunkach polskich jest również ograniczona [13].

### B. Markery swoiste

Wybór oznaczanych specyficznych markerów GEP NEN zależy od obrazu klinicznego i typu podejrzanego nowotworu (tab. II) [8, 18, 24, 25]. Bezpośredni pomiar stężeń specyficznych peptydów, amin biogennych i hormonów produkowanych przez komórki NEN pomaga nie tylko ustalić rozpoznanie, ale jest również użyteczny w monitorowaniu leczenia GEP NEN [18]. W tej części omówiono diagnostykę laboratoryjną zespołu rakowiaka. Szczegółową diagnostykę biochemiczną innych zespołów klinicznych omówiono w kolejnych częściach niniejszego opracowania.

Najczęstszym zespołem objawów klinicznych związanych z czynnością hormonalną NEN jest zespół rakowiaka. Obraz kliniczny omówiono w części poświęconej NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego (*patrz* str. 68–82). Postać klasyczna jest zależna głównie od nadmiernego wydzielania serotoniny. Postać atypowa jest obserwowana w rakowiakach płuc oraz w NEN żołądka i zależy od nadmiernego wydzielania serotoniny, 5-hydroksytryptofanu (5-HT; prekursor serotoniny) i/lub histaminy.

Serotonina produkowana jest u 70% NEN głównie pochodzących z jelita cienkiego, w tym krętego, proksymalnej części jelita grubego, wyrostka robaczkowego oraz u 10–35% NEN pochodzących z żołądka

i płuc. Badaniem przesiewowym w kierunku zespołu rakowiaka jest 2-krotne oznaczenie dobowego wydalania metabolitu serotoniny — kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA, *5-hydroxyindoleacetic acid*) w moczu, przy zachowaniu odpowiedniej diety. Należy również pamiętać o konieczności zakwaszenia moczu w trakcie zbiórki (tab. III). Zakres wartości referencyjnych wynosi 2–8 mg/dobę (10–42 mmol/d). Możliwe wyniki fałszywie dodatnie i ujemne przedstawiono w tabeli III [13, 17, 18].

W przypadkach wątpliwych możliwe jest oznaczenie stężenia serotoniny w surowicy. Przy oznaczaniu stężenia serotoniny we krwi należy pamiętać o częstych błędach przedlaboratoryjnych z uwagi na duże magazyny serotoniny w płytkach krwi. Możliwość oznaczenia stężenia 5-HT lub histaminy we krwi jest ograniczona [13, 17, 18].

### C. Ektopowa produkcja hormonów oraz zespoły wielogruczowe dziedziczne jednogenerowo

NEN przewodu pokarmowego (głównie trzustki) mogą być przyczyną ektopowej produkcji: ACTH (będąc przyczyną ACTH-zależnego zespołu Cushinga), GHRH (przyczyna akromegalii), wazopresyny (przyczyna SIADH), PTH-RP (przyczyna hiperkalcemii). Diagnostyka w kierunku tych zespołów jest uzależniona od objawów klinicznych [12].

U wszystkich chorych z NEN typu *foregut*, a w szczególności u chorych z NEN grasicy, dwunastnicy (*gastrinoma*) oraz trzustki, należy wykonać badania w kierunku zespołu wielogruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (*MEN1*, *multiple endocrine neoplasia*) [20, 21]. Do podstawowych badań przesiewowych w *MEN1* zalicza się stężenia wapnia zjonizowanego lub całkowitego, parathormonu (*intact PTH*), gastryny, prolaktyny i IGF-1. U chorych z podejrzeniem *MEN1* należy rozważyć wykonanie badań molekularnych w celu stwierdzenia mutacji w genie *MEN1* kodującym meninę.

**Tabela III. Fałszywie dodatnie i ujemne wyniki oznaczania dobowego wydalania 5-HIAA w moczu [13, 17, 18]****Table III. False-positive and false-negative results of daily urinary 5-HIAA excretion [13, 17, 18]**

Wartości fałszywie dodatnie	Wartości fałszywie ujemne
Produkty spożywcze bogate w tryptofan: avocado, banany, kiwi, ananasy, orzechy włoskie, śliwki, bakłażan, ser.	Produkty spożywcze: etanol
Odstawić na 3 dni przed zbiórką	
Leki: paracetamol, fenobarbital, efedryna, niektóre cytostatyki (cisplatyna, 5-fluorouracyl)	Leki: neuroleptyki, inhibitory MAO, metyldopa, izoniazyd, kwas acetylosalicylowy, heparyna, trójcykliczne p-depresyjne
Odstawić na 3 dni przed zbiórką	Odstawić na 3 dni przed zbiórką
	Niewydolność nerek
	Nieprawidłowe zakwaszenie moczu!
	W trakcie zbiórki do moczu dodać 10 ml 25% HCl w celu obniżenia pH do 1,5–4,0
	Nieprawidłowo zebrana dobowy zbiórka moczu (oznaczenie dobowego wydalania kreatyniny, plastikowe pojemniki, przechowywanie w lodówce)

Ponadto NEN trzustki może wystąpić w zespole von Hippel-Lindaua, zaś bardzo rzadko występujące NEN dwunastnicy typu *somatostatinoma* mogą wystąpić u chorych z neurofibromatozą typu 1 [12, 20].

#### **Minimalny zakres badań biochemicznych :**

- U chorych z podejrzeniem NEN oznaczyć stężenie CgA (\*poziom dowodów 3).
  - U chorych z rozpoznanym NEN w okresie uogólnienia należy wykonać oznaczenie stężenia CgA (\*poziom dowodów 3) — badanie stężeń hormonów i substancji specyficznych dla danego zespołu, zależnie od prezentowanych przez pacjenta objawów klinicznych.
  - W przypadku podejrzenia MEN1 wskazane oznaczenie stężenia wapnia zjonizowanego, parathormonu (PTH, parathyroid hormone), hormonów przysadki (głównie prolaktyny) oraz należy rozważyć wykonanie badań genetycznych (\*poziom dowodów 3)
- Szczegółową diagnostykę biochemiczną omówiono w kolejnych rozdziałach niniejszego opracowania.

## **2.2. Diagnostyka patomorfologiczna**

### **2.2.1. Klasyfikacja histopatologiczna NEN 2010**

Kolejne zmiany w diagnostyce patomorfologicznej GEP NEN miały miejsce w 2010 roku, gdy Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) przyjęła nowy podział NEN, dzieląc je na dwie podstawowe grupy: nowotwory wysoko- i niskozróżnicowane. Opierał się on po pierwsze na ocenie morfologii guza, której punktem odniesienia były struktury tworzone przez komórki nienowotworowe. Drugim

parametrem był stopień dojrzałości (G, *grading*) guza, który odzwierciedlał potencjalny przebieg kliniczny nowotworu. Istotną różnicą w porównaniu z klasyfikacją z 2000 roku było po pierwsze nazwanie wysokozróżnicowanych guzów i wysokozróżnicowanych raków jednym terminem — guzów/nowotworów neuroendokrynnych (NEN), natomiast cecha G decydowała o ich stopniu dojrzałości (G1 lub G2). Po drugie, niskozróżnicowane raki neuroendokrynne drobno- lub wielkokomórkowych (G3) określono nazwą raka neuroendokrynego (NEC, *neuroendocrine carcinoma*), traktując je według kryteriów diagnostycznych i terapii jak klasyczne raki [26–28]. W tabelach IV i V przedstawiono klasyfikacje WHO NEN z 1980, 2000 i 2010 roku.

Stopień histologicznej dojrzałości (G) okazał się kluczową cechą mikroskopową o wartości prognostycznej i predykcyjnej w leczeniu chorych na NEN przewodu pokarmowego. Jak wcześniej wspomniano, jest on niezależnym parametrem dzielącym NEN na trzy grupy w zależności od przewidywanego przebiegu klinicznego choroby o: niskiej (G1), średniej (G2) i wysokiej (G3) złośliwości. Kryteria oceny cechy G zdefiniowane przez ENETS w 2006 roku, zostały następnie przyjęte przez WHO, co pozwoliło przyjąć zintegrowany system oceny stopnia histologicznej dojrzałości NEN według ENETS/WHO 2010. W tabeli VI przedstawiono sposób oceny stopnia histologicznej złośliwości NEN dwiema metodami, na podstawie liczby figur podziału liczonych w 10 dużych polach widzenia w mikroskopie przy powiększeniu 400× (1 dpw = 2 mm<sup>2</sup>) oraz indeksu proliferacyjnego Ki-67 metodą ekspresji immunohistochemicznej przeciwciała MIB1 liczoną liczbą komórek

\*poziom dowodów na podstawie CEBM [145]

Tabela IV. Klasyfikacje WHO nowotworów neuroendokrynych w roku 1980, 2000 i 2010

Table IV. WHO classification systems for neuroendocrine neoplasms introduced in 1980, 2000 and 2010

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
I. Rakowiak (Carcinoid)	1. Wysokozróżnicowany guz neuroendokryny (WDET, well-differentiated endocrine tumour) 2. Wysokozróżnicowany rak neuroendokryny (WDEC, well-differentiated endocrine carcinoma) 3. Niskozróżnicowany rak neuroendokryny (PDEC, poorly differentiated endocrine carcinoma)	1. Nowotwór/guz neuroendokryny G1 (carcinoid) (NEN/NET G1) 2. Nowotwór/guz neuroendokryny G2 (NEN/NET G2) 3. Rak neuroendokryny, typ wielko- lub drobnokomórkowy (NEC, large cell or small cell type)
II. Mucocarcinoid	4. Rak mieszany egzokryno-endokryny (MEEC, mixed exocrine-endocrine carcinoma)	4. Mieszany rak gruczołowo neuroendokryny (MANEC, mixed adenoneuroendocrine carcinoma)
III. Postać mieszana rakowiak-gruczolakorak (mixed forms carcinoid-adenocarcinoma)		
IV. Zmiany pseudoguzowe (pseudotumour lesions)	5. Zmiany guzo-podobne (TLL, tumor-like lesions)	5. Zmiany hyperplastyczne i przednowotworowe (hyperplastic and preneoplastic lesions)

Tabela V. Klasyfikacja nowotworów neuroendokrynych według WHO z 2010 roku

Table V. NENs classification system according to 2010 WHO

Stopień zróżnicowania morfologicznego	Stopień złośliwości (Grade)
Wysokozróżnicowane (well-differentiated)	Niski stopień (low grade), ENETS G1, NEN G1 Średni stopień (intermediate grade), ENETS G2, NEN G2
Niskozróżnicowane (poorly-differentiated)	Wysoki stopień (high grade), ENETS G3, NEC

Tabela VI. Kryteria oceny stopnia histologicznej dojrzałości nowotworów neuroendokrynych (cecha G)

Table VI. Criteria for the assessment of grading of neuroendocrine tumours (G)

Stopień histologicznej złośliwości NEN cecha G)	Aktywność mitotyczna/liczba figur podziału/10 dpw	Indeks proliferacyjny Ki-67/% komórek (liczonych na 2000 komórek)
G1 — wysokodojrzałe, o niskiej złośliwości	< 2	≤ 2
G2 — średniadojrzałe, o średniej złośliwości	2–20	3–20
G3 — niskodojrzałe, o wysokiej złośliwości	> 20	> 20

na 2000 badanych komórek w polu z komórkami wykazującymi największą barwną reakcję jądrową (*hot spot*) według wytycznych ENETS. Jeśli stopień dojrzałości nowotworu oceniany dwoma metodami różni się, należy wybrać wyższy stopień. Wymieniony dwustopniowy podział NEN jest podstawą systemów klasyfikacyjnych i decyzji terapeutycznych tej grupy nowotworów [23, 29, 30].

Klasyfikacja WHO z 2010 roku wprowadziła podział NEN na dwie podstawowe kategorie różniące się w zasadniczy sposób diagnostyką, przebiegiem klinicznym i leczeniem. Podział ten przedstawiono w tabeli II. Pierwszą grupę stanowiły wysokozróżnicowane (dojrzałe) nowotwory (dawniej rakowiaki) NEN G1 i NEN G2, zbudowane z komórek przypominających prawidłowe komórki neuroendokryne, posiadających ekspresję markerów neuroendokrynych, zwykle rozległą synaptofizynę i CgA, ekspresję hormonów zależną od umiejscowienia guza oraz małą i średnią atypię jądrową, poniżej 20 figur podziału/10 dpw. Guzy tej kategorii są klasyfikowane i leczone według kryteriów obowiązujących dla NEN [31, 32].

Druga grupa, niskozróżnicowane, wysoko złośliwe nowotwory, NEC, zbudowane z małych lub dużych komórek, czasami tylko tworzących struktury przypominające neuroendokryne, wykazują silną i rozlaną ekspresję synaptofizyny i słabszą chromograniny A, dużą atypię jądrową, martwicę i ponad 20 figur podziału/10 dpw. Synonimami dla nich są terminy rak neuroendokryny drobno-, wielkokomórkowy lub niskozróżnicowany. Klasyfikowane są one według kryteriów przyjętych dla klasycznych raków występujących w danym narządzie. Leczeniu natomiast podlegają według zasad powszechnie obowiązujących w onkologii.

Kolejną grupę stanowią nowotwory określane terminem MANEC. Charakteryzują się one budową złożoną zawierającą dwie komponenty — gruczołową i neuroendokryną, przy czym minimum 30% danego składnika decyduje o rozpoznaniu danego składnika. Badania immunohistochemiczne z określonymi przeciwciałami potwierdzają rozpoznanie wymienionego typu nowotworu [33–36].

**Tabela VII. Zasady badania materiału cytologicznego i histopatologicznego w nowotworach neuroendokrynych****Table VII. Principles for examination of cytological and histopathological tissue specimens in neuroendocrine neoplasms**

Rodzaj badanego materiału	Wskazania, metody oceny
BAC — biopsja aspiracyjna cienkoigłowa	W przerzutach o znanym punkcie wyjścia guza pierwotnego
Biopsja (wycinki) z guza pierwotnego lub przerzutów (wątroba, węzły chłonne)	Materiał tkankowy utrwalony w formalinie Preparat bezpośrednio poddawany est procesowi przygotowania technicznego (bez oceny makroskopowej)
Materiał operacyjny	Warunkowo: Wskazane zamrożenie fragmentu guza przed utrwaleniem w formalinie Obowiązkowo: Materiał utrwalony w formalinie, badany jest makroskopowo, poddawany jest procesowi przygotowania technicznego preparatów mikroskopowych

### 2.2.2. Obowiązkowe i warunkowe metody badania patomorfologicznego NEN

Wytyczne opracowane przez ENETS przedstawiają zasady badania materiału w zależności od jego rodzaju. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa nie jest zalecana jako metoda diagnostyczna w przypadku braku rozpoznania guza pierwotnego. Może ona być zastosowana dla potwierdzenia przerzutu o znanym punkcie wyjścia [37–39].

Zasady opracowania materiału biopsyjnego z guza pierwotnego lub przerzutów oraz materiału operacyjnego przedstawiono w tabelach VII i VIII.

#### **Minimalny zakres badań patomorfologicznych:**

1. W diagnostyce patomorfologicznej małej biopsji (wycinki ze zmiany) zalecane jest ustalenie rozpoznania typu nowotworu, wysokodojrzałego — NEN lub niskodojrzałego — NEC, MANEC nowotworu/guza neuroendokrynnego, stopnia dojrzałości (G1, G2 w przypadkach NEN.) W diagnostyce materiałów operacyjnych oraz polipów z utkaniem NEN lub biopsji z wątroby, przy znanym punkcie wyjścia guza lub przy uzupełnieniu danych z badań obrazowych rekomenduje się ocenę stopnia zaawansowania nowotworu według TNM. Klinicznie przydatną cechą jest ocena marginesów, odcięcia polipa z utkaniem NEN po jego endoskopowym wycięciu (obowiązkowo w przypadku NEN jelita grubego) lub marginesów chirurgicznych w materiale operacyjnym. Rozpoznanie patomorfologiczne NEN należy w każdym przypadku potwierdzić badaniami

**Tabela VIII. Zasady badania makroskopowego materiału operacyjnego NEN****Table VIII. Principles of macroscopic examination of surgical NENs material**

Badanie makroskopowe materiału operacyjnego NEN
Obowiązkowo: — określenie: umiejscowienia, liczby guza/ów, wielkości (trzy wymiary) — ocena wyglądu guza na przekroju: lity/torbielowaty, obecna martwica — ocena tkanek otaczających guz/inwazji narządów sąsiednich — oznaczenie tuszem marginesu chirurgicznego — wypreparowanie węzłów chłonnych
Warunkowo: — pobranie i zabezpieczenie świeżego fragmentu guza do badań naukowych
Badanie immunohistochemiczne
Obowiązkowo: — immunohistochemiczna ocena markerów neuroendokrynych: synaptofizyny, chromograniny A — immunohistochemiczna ocena aktywności proliferacyjnej Ki-67/MIB1
Warunkowo: Immunohistochemiczne badanie ekspresji hormonów jak insuliny, gastryny, serotoniny i innych w przypadku objawów czynności hormonalnej guzów: — ocena przerzutów guzów hormonalnie czynnych do wątroby lub węzłów chłonnych przy nieznanym punkcie wyjścia — potwierdzenie objawów klinicznych guzów czynnych hormonalnie — immunohistochemiczna ocena receptorów somatostatynowych (np. SSTR2) w celu terapeutycznym — immunohistochemiczna ocena ekspresji markerów naczyniowych w celu zbadania angioinwazyjności

immunohistochemicznymi z oceną ekspresji chromograniny A, synaptofizyny i aktywności proliferacyjnej Ki-67 z przeciwciałem MIB1.

2. Minimalny raport histopatologiczny materiału operacyjnego z NEN powinien zawierać następujące dane:

- dane kliniczne: miejsce anatomicznej lokalizacji i wielkość guza, objawy kliniczne w przypadkach nowotworów czynnych hormonalnie oraz nazwę procedury endoskopowej lub chirurgicznej;
- cechy makroskopowe: opis guza z określeniem jego lokalizacji, wyglądu na przekroju, stosunku do tkanek otaczających i marginesów chirurgicznych zgodnie z wytycznymi narządowymi;
- cechy mikroskopowe: opis struktur histoformacyjnych guza i określenie typu komórki, określenie cechy G na podstawie indeksu proliferacyjnego Ki-67/MIB1 oraz indeksu mitotycznego według systemu ENETS/WHO (G1–G3) badanego w obszarach o najwyższej aktywności (hot spot);

- opis histopatologicznych parametrów inwazyjności nowotworu: angio-limfowazji, naciekania nerwów, obecności martwicy, naciekania torebki (pseudotorebki) guza oraz określenie głębokości naciekania narządu oraz przylegających tkanek, narządów;
  - określenie ekspresji immunohistochemicznej: obowiązkowo chromograniny A, synaptofizyny i Ki-67/MIB1 oraz warunkowo, na zlecenie klinicystów innych markerów hormonalnych;
  - opis przerzutów nowotworu, jeśli są obecne;
  - opis marginesów chirurgicznych;
  - opis dodatkowych parametrów, jeśli są obecne, jak zapalenia, innej komponenty nowotworowej.
3. Rozpoznanie (diagnoza patomorfologiczna)
- Raport histopatologiczny powinien być zakończony ustaleniem diagnozy zawierającej następujące parametry:
- obowiązkowo typ nowotworu według klasyfikacji WHO 2010;
  - obowiązkowo stopień histologicznej dojrzałości (G) według wytycznych ENET/WHO 2010;
  - obowiązkowo stopień patologicznego zaawansowania pTNM według kryteriów ENET i/lub TNM AJCC/UIICC z określeniem roku edycji;
  - marginesów polipektomii lub marginesów chirurgicznych;
  - warunkowo ocenę typu dominującej komórki (np. B w przypadku wydzielania insuliny, G dla gastryny, EC dla serotoniny);
  - sugestię punktu wyjścia nowotworu w przypadkach guzów wątroby lub przerzutów do węzłów chłonnych przy nieznanym punkcie wyjścia NEN (\*poziom dowodów 3).

### 2.3. Diagnostyka lokalizacyjna

Diagnostyka obrazowa NEN wiąże się z wieloma trudnościami, wynikającymi z jej małych rozmiarów, często nietypowego położenia i niecharakterystycznych objawów klinicznych. Z tego względu konieczne jest stosowanie różnych metod obrazowych zarówno o charakterze anatomicznym, jak i czynnościowym.

Wśród technik obrazowania anatomicznego wykorzystuje się:

- ultrasonografię (USG, *ultrasonography*), szczególnie echoendosonografię (EUS, *endoscopic ultrasound*),
- tomografię komputerową (CT, *computed tomography*),
- tomografię rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance imaging*),
- endoskopię,
- kapsułkę endoskopową.

Klasyczne metody obrazowe (CT, USG, MR) są przydatne przede wszystkim w ocenie stopnia zaawansowania choroby oraz monitorowaniu odpowiedzi na leczenie. Spełniają również podstawową funkcję w pla-

nowaniu leczenia chirurgicznego ogniska pierwotnego. Umożliwiają także wykonanie biopsji cienko- lub gruboigłowej.

W ciągu ostatnich lat znacząco rozwinęły się techniki endoskopowe. Zwiększyła się również dostępność do nich. Metody te pozwalają obecnie nie tylko na wykonywanie procedur diagnostycznych, ale również leczniczych.

Ważnym osiągnięciem w diagnostyce NEN było wprowadzenie badań scyntygraficznych obrazujących ekspresję układu receptorów somatostatynowych (SRS, *somatostatin receptor scintigraphy*). Badania te mają charakter czynnościowy, pozwalają na charakterystykę zmian chorobowych na poziomie molekularnym.

Znacznym postępem było wprowadzenie w ostatnich latach analogów somatostatyny znakowanych emiternem promieniowania pozytonowego —  $^{68}\text{Ga}$ :  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-D-Phe<sup>1</sup>,Tyr<sup>3</sup>-Octreotide ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC),  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-D-Phe<sup>1</sup>,Tyr<sup>3</sup>-octreotate ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE) i  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-1-Nal<sup>3</sup>-Octreotide ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC) do badań PET/CT. Badania z wykorzystaniem powyższych radiofarmaceutyków charakteryzują się większą czułością w rozpoznawaniu pierwotnych ognisk chorobowych oraz przerzutów do kości i płuc.

Zastosowanie wspólnie technik obrazowania morfologicznego i czynnościowego pozwoliło na zwiększenie czułości i swoistości metod diagnostycznych stosowanych w NEN [40–43].

Zarówno badania morfologiczne, jak i czynnościowe są stosowane w:

- ocenie rozległości choroby,
- ustaleniu położenia ogniska pierwotnego,
- ustaleniu postępowania chirurgicznego,
- ocenie odpowiedzi na postępowanie lecznicze,
- kwalifikacji do leczenia radioizotopowego.

#### 2.3.1. Ultrasonografia

##### Ultrasonografia przezbrzuszną

Badanie USG, ze względu na szeroką dostępność i niskie koszty jest najczęściej pierwszym wykonywanym badaniem obrazowym. Czułość badania zależy od położenia ogniska chorobowego, doświadczenia lekarza wykonującego badanie oraz warunków anatomicznych i technicznych [34].

W praktyce klinicznej badanie USG znajduje zastosowanie przede wszystkim we wstępnej diagnostyce guzów endokrynych trzustki oraz zmian przerzutowych w wątrobie. Ze względu na ograniczenia techniczne, USG jest badaniem mało przydatnym w ocenie pozostałych części przewodu pokarmowego.

\*poziom dowodów na podstawie CEBM [145]



Obraz NEN w badaniu USG jest niecharakterystyczny. Guz jest często wyraźnie odgraniczony, hipoechogeniczny, czasem z hiperechogeniczną otoczką, ogniskami martwicy, zwapnieniami. Guz może jednak mieć również charakter hiper- lub izoechogeniczny. Większość ognisk chorobowych wykazuje, w badaniu dopplerowskim, bogate unaczynienie.

Czułość przezbrzusznego badania USG w diagnostyce ognisk przerzutowych w wątrobie wynosi 82–88%, a swoistość 92–95% [44]. Czułość metody w rozpoznawaniu guzów trzustki jest znacznie mniejsza i wynosi 39% (17–79%) [38, 45–50].

Użyteczne w diagnostyce ultrasonograficznej NEN jest zastosowanie kontrastu (CEUS, *contrast enhanced ultrasonography*); 78–86% ognisk chorobowych wykazuje wzmocnienie kontrastowe w fazie tętnicznej. Czułość badania CEUS w diagnostyce przerzutów do wątroby zwiększa się do 99% [51].

#### **Ultrasonografia endoskopowa**

Obecnie podstawowym badaniem w diagnostyce NEN trzustki i końcowego odcinka jelita grubego jest EUS. Niewielka odległość między źródłem ultradźwięków a badanym obiektem umożliwia użycie fali ultradźwiękowej o wyższej częstotliwości niż w konwencjonalnym aparacie USG. Dzięki temu uzyskuje się znacznie lepszą rozdzielczość obrazu.

Wśród uznanych wskazań do EUS należy wymienić ocenę miejscowego zaawansowania zmian nowotworowych położonych w obrębie przewodu pokarmowego, w tym diagnostykę zmian podśluzówkowych oraz chorób trzustki i dróg żółciowych wraz z oceną węzłów chłonnych. Badanie pozwala na uwidocznienie zmiany chorobowej o małej objętości, kilku ognisk chorobowych, ogniska chorobowego w obrębie ściany dwunastnicy, ocenę okolicznych węzłów chłonnych. Metoda umożliwia dokładne określenie stosunków anatomicznych (położenie guza w stosunku do dróg żółciowych i głównych naczyń), a przede wszystkim głębokość naciekania ściany jelita.

Badanie EUS jest szczególnie przydatne w diagnostyce NEN trzustki (ze względu na ich z reguły niewielkie rozmiary). Czułość badania zależy od umiejscowienia ogniska chorobowego: dla guzów położonych w obrębie głowy i trzonu trzustki wynosi ona około 90% (77–100%) [39–46], dla guzów położonych obwodowo — 75–80% [45, 46]. Swoistość metody oceniana jest na 95% [46]. W diagnostyce ognisk chorobowych położonych w trzustce u osób z grupy wysokiego ryzyka, EUS jest metodą bardziej czułą niż CT [52].

Ultrasonografia endoskopowa przez odbytnicę jest najbardziej czułą metodą w przedoperacyjnej ocenie miejscowego stopnia zaawansowania guzów odbytnicy; czułość metody w ocenie guza i nacieku ściany od-

bytnicy wynosi 76–93%, a przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych — 61–88% [53].

#### **Ultrasonografia śródoperacyjna**

Śródoperacyjne badanie ultrasonograficzne (IOUS, *intra-operative ultrasonography*) jest stosowane przede wszystkim w rozpoznawaniu zmian ogniskowych w trzustce. Czułość tej techniki wynosi 90% (74–96%), zwłaszcza w połączeniu ze śródoperacyjną oceną palpacyjną [42, 54, 55].

#### **Ultrasonografia wewnątrzprzewodowa**

Minisondy mogą być wprowadzane przez kanał biopsyjny endoskopu do przewodów trzustkowego lub żółciowego. Technika ta umożliwia ocenę wnętrza przewodu i jego ściany (IDUS, *intraductal sonography*). Pozwala to na lepsze, niż w przypadku EUS, uwidocznienie NEN trzustki w bezpośrednim sąsiedztwie przewodu trzustkowego oraz zmian w jego świetle. Czułość badania wynosi około 94% [56] i zwiększa się niemal do 100% dla zmian w przewodzie trzustkowym większych niż 3 mm [57].

#### **2.3.2. Badania endoskopowe**

Panendoskopia (esophagogastroduodenoskopia) czy kolonoskopia z ileoskopią są niejednokrotnie pierwszymi badaniami wykonywanymi u chorych z podejrzeniem lub rozpoznaniem NEN. Należy jednak podkreślić, że najczęściej są one znajdowane przypadkowo. Guzy te mają zwykle postać polipowatego uniesienia śluzówki i dopiero badanie histopatologiczne pozwala na ustalenie właściwego rozpoznania [58].

**Endoskopia kapsułowa** (VCE, *Video Capsule Endoscopy*, *Wireless Endoscopy*) — jest nieinwazyjnym badaniem jelita cienkiego wykonywanym za pomocą jednorazowej, bezprzewodowej kapsułki połykanej przez pacjenta. Kapsułka przemieszcza się biernie przez przewód pokarmowy, pozwalając na ocenę śluzówki jelita cienkiego na całej jego długości. Badanie nie zastępuje gastrokopii ani kolonoskopii. W odróżnieniu od tradycyjnego endoskopu, obecnie stosowane kapsułki nie są sterowalne i nie można powtórnie, dokładniej ocenić wybranego fragmentu jelita.

Ograniczeniem tej techniki jest czas pracy baterii umieszczonej w kapsule (8 godzin). Z tego względu u części chorych, z zaburzeniami perystaltyki, końcowy odcinek jelita krętego może pozostać niezbadany.

Najczęstszym powikłaniem (0,75% wszystkich chorych, 1,25% chorych na chorobę Crohna) jest uwięzienie kapsułki w jelicie cienkim, najczęściej w zwężeniu spowodowanym stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innymi chorobami.

Aktualne doniesienia wskazują na stosunkowo małą czułość badania z użyciem kapsułki endoskopowej w rozpoznawaniu zmian typu *midgut*, zwłaszcza w detekcji zmian podśluzówkowych i rosnących

ekscentrycznie; czułość wynosi około 45%. Guzy jelita cienkiego rozpoznawane są najczęściej przypadkowo, w trakcie diagnostyki, na przykład krwawienia z przewodu pokarmowego [59].

Inną metodą diagnostyczną pozwalającą na ocenę jelita cienkiego z możliwością pobrania materiału do badania histopatologicznego i ewentualnym zastosowaniem terapii endoskopowej jest **enteroskopia wspomagana balonem (jedno-, dwubalonowa) lub spiralna**. W czasie jej wykonywania istnieje możliwość jednoczesnego zastosowania EUS z użyciem miniaturowych głowic o średnicy zewnętrznej 2 lub 2,6 mm, wprowadzanych przez kanał biopsyjny enteroskopu [60].

Enteroskopia umożliwia uwidocznienie 177–270 cm jelita cienkiego w badaniu przez usta i około 150 cm w badaniu przez odbył [61, 62]. Czas wykonania badania wynosi 20–240 min [63]. Endoskopia kapsułkowa i enteroskopia wspomagana balonem są metodami uzupełniającymi się. Nieinwazyjna endoskopia kapsułkowa pozwala na wstępne ustalenie położenia ogniska chorobowego, natomiast enteroskopia umożliwia pobranie materiału do badania histopatologicznego i przeprowadzenie zabiegów terapeutycznych [64, 65].

Pełną ocenę jelita cienkiego uzyskuje się u około 80% chorych, a skuteczność diagnostyczna badania wynosi około 55% [61].

### 2.3.3. Badanie tomografii komputerowej

Badanie CT jest obecnie metodą standardową w ocenie położenia ognisk chorobowych i określeniu stopnia zaawansowania NEN [34]. Tomografię komputerową wykorzystuje się również do monitorowania efektów leczenia. Badanie to wykazuje jednak stosunkowo małą czułość w lokalizacji ogniska pierwotnego [34].

Obecnie w powszechnym użytku są spiralne tomografy wielorzędowe (MDCT, *multidetector computed tomography*). W zależności od sposobu wypełnienia światła przewodu pokarmowego badanie przyjmuje nazwę enterografia CT (jeśli pacjent wypija kontrast o niskim pochłanianiu) lub enterokliza CT (jeśli zostanie on podany z użyciem sondy wprowadzonej do jelita cienkiego). Po uzyskaniu właściwego wypełnienia przewodu pokarmowego wykonywane jest badanie CT przed i po dożylnym podaniu kontrastu. Skanowanie po dożylnym podaniu kontrastu powinno odbywać się dwufazowo — w fazie tętnicznej i wrotnej, z objęciem całości jelit oraz wątroby — dla ujawnienia ewentualnych przerzutów.

Do objawów wskazujących złośliwy charakter guza należą: duża objętość, martwica, cechy naciekania tkanek sąsiadujących (zmiany te występują u ok. 20% chorych). W fazie tętnicznej najczęściej obserwuje się zmiany hiperdensyjne, rzadziej są hipowaskularyzo-

wane lub torbielowate. W fazie wrotnej guzy typu NEN najczęściej są zmianami hipodensyjnymi, gdyż ulegają szybkiemu wypłukaniu z kontrastu.

W diagnostyce guzów trzustki czułość badania CT wynosi 73% (63–82%), a swoistość 96% (83–100%) [66–69]. Czułość badania w ocenie zmian przerzutowych do wątroby wynosi 82% (78–100%), swoistość — 92% (83–100%) [38, 70, 71]. W diagnostyce przerzutów pozawątrobowych czułość CT wynosi 75% (63–90%), a swoistość 99% (98–100%) [38, 66, 67].

### Kolonografia CT

Tomografia komputerowa umożliwia również badanie typu wirtualnej kolonoskopii (VC, *virtual colonoscopy*). Metoda ta pozwala na trójwymiarowe odwzorowanie ścian i zawartości jelita grubego. Dla uzyskania doskonałych rekonstrukcji typu 3D konieczne jest wykonanie badania warstwa submilimetrową.

Badany wymaga odpowiedniego przygotowania, podobnie jak w tradycyjnej kolonoskopii. Przygotowanie polega na całkowitym opróżnieniu jelita grubego z mas kałowych i płynu (zalegające masy kałowe mogą być przyczyną wyników fałszywie dodatnich) [72–74].

Pełna ocena badania obejmuje analizę toposcanu i obrazów w przekrojach aksjalnych, (traktowanych jako obrazy referencyjne) oraz analizę rekonstrukcji wielopłaszczyznowych i trójwymiarowych (m.in. algorytmy 3D typu nawigator). Nowością poprawiającą skuteczność interpretacji wyników jest wspomaganie komputerowe rozpoznania (CAD, *computer aided diagnosis*).

Kolonografia CT jest bezpieczną i dobrze tolerowaną przez chorych metodą diagnostyczną. Czułość i swoistość metody jest porównywalna z klasyczną kolonoskopia.

Czułość kolonografii CT i endoskopowej jest zbliżona; według różnych autorów wynosi 90% dla zmian > 10 mm, 85% dla zmian > 6 mm; czułość i swoistość w diagnostyce nowotworów złośliwych wynosi 88–100%, a nowotworów łagodnych około 86% [75, 76].

Jakość uzyskanych obrazów zależy od współpracy i przygotowania chorego [77].

### 2.3.4. Badanie tomografii rezonansu magnetycznego

Czułość i swoistość MR są zbliżone do CT w rozpoznawaniu zarówno ogniska pierwotnego, jak i przerzutów NEN [78]. Protokół badania uwzględnia wykonanie następujących obrazów/sekwencji:

- T1-zależne (SE, *spin-echo*),
- T1-zależne z saturacją sygnału tłuszczu,
- T1-zależne (GRE, *gradient-echo*) po podaniu środka kontrastowego (badanie dynamiczne i statyczne),
- T2-zależne (FSE, *fast spinecho*),
- T2-zależne z saturacją sygnału tłuszczu [79],
- DWI wraz z mapami ADC.

Tabela IX. Czulość i swoistość badań obrazowych w diagnostyce GEP NEN [38]

Table IX. Sensitivity and specificity of imaging examinations in the diagnostics of GEP NENs [38]

Typ badania	CT (czulość/swoistość)	MR (czulość/swoistość)	USG (czulość/swoistość)
Guzy endokryne trzustki	73%/96%	93%/88%	93%/95% (EUS)
Przerzuty w wątrobie	82%/92%	80–95%	88%/95%
Przerzuty poza wątrobą do tkanek miękkich	75%/99%	89%/100%	–
Zmiany w jelicie cienkim	50%/25%	–	–
	85%/97% (enterokliza)		

Zmodyfikowano według [40]

Guzy wykazują sygnał hipointensywny na obrazach T1-zależnych i hiperintensywny na obrazach T2-zależnych (rzadko hipointensywny — jeśli zawierają dużą komponentę tkanki włóknistej), ulegają wyraźnemu wzmocnieniu po podaniu środka kontrastującego. Guzy torbielowate lub z ogniskami martwicy ulegają wzmocnieniu obrączkowemu. Sygnałem hipointensywnym na obrazach T1-zależnych charakteryzuje się 75% ognisk przerzutowych w badaniu MR, większość z nich ulega silnemu wzmocnieniu po podaniu środka kontrastującego. Technika MR pozwala również na wykonanie badania typu kolonografii MR. Zalety i wady tej metody są zbliżone do kolonografii CT.

Badanie MR — przy zastosowaniu optymalnego protokołu — pozwala na rozpoznanie 80–95% ognisk przerzutowych w wątrobie [34, 67, 76, 80] oraz 73–93% NEN trzustki [25, 34, 36]. W diagnostyce ognisk poza trzustkowych i poza wątrobowych czulość badania jest znacznie mniejsza i wynosi 68–89% [34, 67].

Tomografia rezonansu magnetycznego całego ciała jest uważane za badanie drugiego rzutu w ocenie przerzutów do wątroby o wielkości poniżej 10 mm oraz w ocenie ognisk o niecharakterystycznym wzmocnieniu w badaniu CT. Zalecane jest także u chorych uczulonych na jodowe środki kontrastowe stosowane w tomografii komputerowej.

### 2.3.5. Enterokliza/Enterografia CT/MR

W celu oceny jelita cienkiego stosowane są obecnie enterografia/enterokliza CT/MR (patrz wyżej). Metody te zwiększają czulość CT do 86–97% [3, 81].

Techniki te pozwalają na identyfikację nawet niewielkich odcinkowych zgrubień ściany jelita, niewielkich guzków śródściennych i odcinkowych zwężeń światła. Badanie MR charakteryzuje się lepszą rozdzielczością tkankową niż CT, umożliwia ocenę warstw ściany jelita i stopnia naciekania jej przez guz. Zakresem badania powinno być objęte pole od poziomu wątroby do spojenia łonowego.

W enteroklizie CT/MR kontrast jest podawany przez zgłębnik założony pod kontrolą fluoroskopową

za zagięcie dwunastniczo-czeczce. Balon antyrefluksowy zapobiega cofaniu się środka kontrastowego do dwunastnicy. Po zakończeniu podawania środka kontrastującego wykonywane jest badanie MR jamy brzusznej z zastosowaniem cewki powierzchniowej. Należy stosować szybkie sekwencje T1- i T2-zależne (HASTE, FIESTA), T2-zależne z saturacją sygnału tłuszczu oraz badanie po dożylnym podaniu środka kontrastującego (obrazy T1-zależne), grubość warstw powinna wynosić 3–5 mm. Standardowo badany powinien być ułożony na plecach (pozycja na brzuchu jest niewygodna i chory nie jest w stanie w niej długo pozostać, dlatego stosuje się ją rzadziej, np. w przypadku obecności artefaktów). W przypadku enteroklizi CT podaje się dożylnie środek kontrastowy w objętości 1,5–2 ml/kg, z prędkością 3–4 ml/s, badanie wykonuje się z opóźnieniem 30–60 s (od 45. s — faza jelitowa), grubość warstw powinna wynosić 1,25–2,5 mm [82].

W enterografii MR/CT kontrast podawany jest doustnie godzinę przed badaniem. Wskazane jest podanie dożylnie leków zwalniających perystaltykę jelit.

W enteroklizie uzyskuje się lepszy stopień rozděcia pętli jelitowych oraz możliwość oceny perystaltyki; badanie jest jednak gorzej tolerowane przez chorych w porównaniu z enterografią, czulość enterografii i enteroklizi CT jest porównywalna. Natomiast w związku z długim czasem akwizycji danych w badaniu rezonansu magnetycznego, w tej metodzie zalecana jest enterokliza [79].

Czas badania enteroklizi CT jest krótszy w porównaniu z enteroklizą MR. Dzięki temu jakość badania jest w mniejszym stopniu zależna od współpracy z pacjentem. Wiąże się jednak z ekspozycją chorego na promieniowanie jonizujące.

Diagnostyka chorób jelita cienkiego powinna uwzględniać enterografię CT lub enterografię MR. Do badań kontrolnych (*follow-up*) chorób jelita cienkiego powinno stosować się enterografię MR.

Enteroklizę MR powinno się wykonać u pacjentów, u których stwierdza się ujemny wynik badania enterografii MR/CT, natomiast występują kliniczne objawy schorzeń jelita cienkiego (tab. IX).

**Minimalny zakres badań obrazowych:**

Wybór badania obrazowego zależy od lokalizacji ogniska pierwotnego i stopnia zaawansowania choroby: badania USG, CT, MR, endoskopia (\*poziom dowodów 3–4).

Szczegółowe badania dla poszczególnych narządów omówiono w następujących rozdziałach.

**2.4. Diagnostyka radioizotopowa****2.4.1. Diagnostyka izotopowa z zastosowaniem znakowanych izotopowo analogów somatostatyny**

Diagnostyka izotopowa z zastosowaniem znakowanych izotopowo analogów somatostatyny jest najbardziej czułą metodą w diagnostyce obrazowej NEN. Czułość scyntygrafii receptorowej (SRS, *somatostatin receptor scintigraphy*) wynosi około 80–90% [83] dla większości typów i lokalizacji GEP NEN. Wyjątek stanowi guz insulinowy, prawdopodobnie ze względu na mniejszą ekspresję receptora dla somatostatyny. Klinicznymi wskazaniem do zastosowania SRS są: lokalizacja ogniska pierwotnego, określenie stopnia zaawansowania choroby, monitorowanie chorego po przebytych radykalnym leczeniu chirurgicznym oraz kwalifikacja chorych do leczenia 'zimnymi' i 'gorącymi' analogami somatostatyny.

**2.4.2. Diagnostyka izotopowa z zastosowaniem****<sup>111</sup>In-OctreoScan**

W 1994 roku FDA (*Federal Drug Administration*) w Stanach Zjednoczonych dopuściła do obrotu znakowany indem <sup>111</sup>DTPA0-D-Phe1-octreotide (<sup>111</sup>In-OctreoScan®, pentreotydu). Związek ten charakteryzuje się dużym powinowactwem do SST2 (IC<sub>50</sub> 2 nM) znacznie mniejszym powinowactwem do SST5 (22 nM) i SST3 (IC<sub>50</sub> 187 nM) oraz brakiem powinowactwa do SST1 i SST4 [81]. W wielośrodkowym badaniu czułość scyntygrafii receptorowej z zastosowaniem pentreotydu wynosiła około 80% [84], w tym dla guza glukagonowego 100%, VIP — 89%, rakowiaka — 87%, nieczynnych guzów trzustki — 82%. Obecnie, biorąc pod uwagę większą czułość badań z innymi znacznikami, w większości ośrodków zrezygnowano ze stosowania <sup>111</sup>In-OctreoScanu (\*poziom dowodów 3).

**2.4.3. Diagnostyka z zastosowaniem SSA znakowanych technetem (Tc 99m)**

W ostatnich latach coraz szerzej w diagnostyce izotopowej NEN stosuje się SSA znakowane technetem [85–88]. Właściwości fizyczne technetu wpływają na większą liczbę zliczeń i lepszą jakość scyntygrafii. Podobnie jak w przypadku pentreotydu, największą czułość uzyskuje się, wykonując badanie w technice

SPECT. Pozytywne polskie doświadczenia z [(99m)Tc-EDDA/HYNIC]octreotate-tektrętydem wskazujące na wysoką czułość scyntygrafii [85] spowodowały, że całkowicie wyparła ona scyntyografię z zastosowaniem pentreotydu, zwłaszcza w ośrodkach, które nie dysponują badaniem pozytonowej tomografii emisyjnej. (\*poziom dowodów 3).

**2.4.4. Diagnostyka z zastosowaniem analogów somatostatyny znakowanych znacznikami pozytonowymi**

Scyntygrafia z zastosowaniem znaczników pozytonowych jest metodą obrazowania charakteryzującą się największą rozdzielczością wśród badań izotopowych. Dane z piśmiennictwa wskazują na większą czułość scyntygrafii z analogami somatostatyny znakowanymi znacznikami pozytonowymi (<sup>68</sup>Gal) w porównaniu z badaniem SPECT z użyciem <sup>111</sup>In-pentreotydu [89]. Czułość, specyficzność i dokładność diagnostyczna z badaniami PET z zastosowaniem analogów somatostatyny znakowanych <sup>68</sup>Ga wynoszą odpowiednio 97%, 92% i 96% [40, 90]. U ponad połowy chorych z nowotworami neuroendokrynnymi badanie PET wpływa na zmianę stopnia zaawansowania i warunkuje dalsze leczenie [91].

Brak jest porównania z radiopeptydami znakowanymi technetem <sup>99</sup>. W ośrodkach dysponujących aparatem PET badanie z <sup>68</sup>Ga powinno być to badanie z wyboru (\*poziom dowodów 3).

**2.4.5. Diagnostyka izotopowa z zastosowaniem <sup>18</sup>F-FDG**

Badanie PET z zastosowaniem <sup>18</sup>F-FDG (fluorodeoksyglukoza) jest z reguły negatywne w wysokozróżnicowanych NEN, głównie NEN G1 [92, 93]. Wykazano natomiast, że gromadzenie w ogniskach nowotworowych <sup>18</sup>F-FDG stanowi negatywny czynnik rokowniczy [90]. Badanie PET/CT z <sup>18</sup>F-FDG oraz ocena ekspresji receptorów somatostatynowych w PET/CT z użyciem <sup>68</sup>Ga jest przydatna w kwalifikacji do leczenia radioizotopowego, szczególnie w NEN G2 [94].

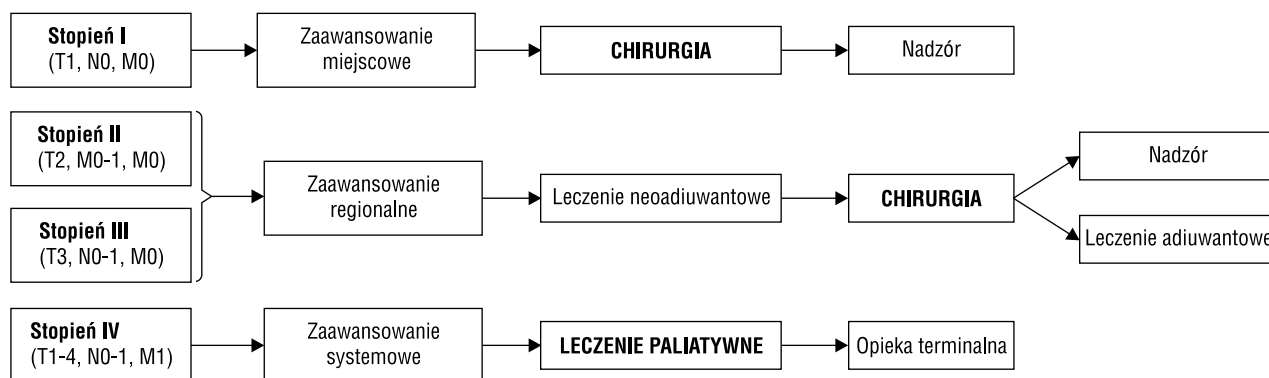
**2.4.6. Diagnostyka izotopowa z zastosowaniem <sup>18</sup>F-DOPA**

Diagnostyka PET z użyciem znacznika <sup>18</sup>F-DOPA (<sup>18</sup>F-DOPA-PET) jest nową, obiecującą metodą obrazowania NEN. W rozpoznawaniu NEN, <sup>18</sup>F-DOPA-PET charakteryzowała się czułością 89% w porównaniu z 56% dla CT i 47% dla SRS [95].

**2.4.7. Diagnostyka z zastosowaniem m-IBG**

Kolejnym znacznikiem stosowanym w diagnostyce i terapii NEN jest m-IBG (meta-jodobenzylguanidyna).

\*poziom dowodów na podstawie CEBM [145]



**Rycina 2.** Zasady leczenia złośliwych nowotworów układu pokarmowego w zależności od stopnia klinicznego zaawansowania według klasyfikacji Międzynarodowej Unii Przeciwrakowej (UICC, Union Internationale contre le Cancer) [101]

**Figure 2.** Treatment principles for gastrointestinal malignant tumours according to disease UICC (Union Internationale contre le Cancer) staging [101]

Obrazowanie z zastosowaniem  $^{123/131}\text{m-IBG}$  wykorzystywane jest przede wszystkim w guzie chromochłonnym i nerwiaku zarodkowym, rzadziej w przypadku innych nowotworów o różnicowaniu neuroendokrynym. Czulość scyntygrafii MIBG w NEN wynosi około 70% (40–85%) i jest niższa niż  $^{111}\text{In-pentretotydu}$  [96]. Najlepsze wyniki uzyskuje się, stosując  $^{123}\text{m-IBG}$  w wizualizacji przerzutów do wątroby. Jednak i w tym przypadku czulość scyntygrafii receptorowej jest większa [97]. Dlatego obecnie scyntygrafia mIBG ma głównie sens w kwalifikacji do leczenia izotopowego w sytuacjach, gdy scyntygrafia receptorowa jest ujemna.

Poza wyżej wymienionymi radioznacznikami obecnie prowadzi się badania nad innymi znacznikami receptorowymi: analogi GLP1, gastryny, bombezyny.

#### Minimalny zakres badań radioizotopowych:

- scyntygrafia receptorowa: (SPECT/CT) ze znakowanym SSA (w Polsce znakowane Technetem) lub PET/CT z  $^{68}\text{Ga}$  dla NEN G1 i G2 (\*poziom dowodów 3);
- $^{18}\text{FDG}$ -PET/CT dla NEC (w wybranych przypadkach dla NET G1 i G2) (\*poziom dowodów 4).

## 3. Leczenie

### 3.1. Leczenie chirurgiczne

Leczeniem z wyboru GEP NEN jest postępowanie chirurgiczne, którego zakres zależy od stanu ogólnego pacjenta oraz lokalizacji, stopnia zaawansowania i specyfiki (biologii) nowotworu (\*poziom dowodów 4) [8, 98]:

1. Leczenie z intencją wyleczenia (radykałne) — resekcyjne.
2. Leczenie cytoredukcyjne (zmniejszenie masy nowotworu o ok. 90%).

### 3. Leczenie paliatywne (poprawa jakości życia):

- leczenie przerzutów:
  - resekcja,
  - ablacja,
  - embolizacja,
  - transplantacja;
- leczenie żółtaczki mechanicznej:
  - *by-pass*,
  - protezowanie;
- leczenie niedrożności przewodu pokarmowego:
  - • paliatywna resekcja,
  - • *by-pass*;
- leczenie krwawienia z przewodu pokarmowego;
- leczenie bólu (np. neurolizza splotu trzewnego).

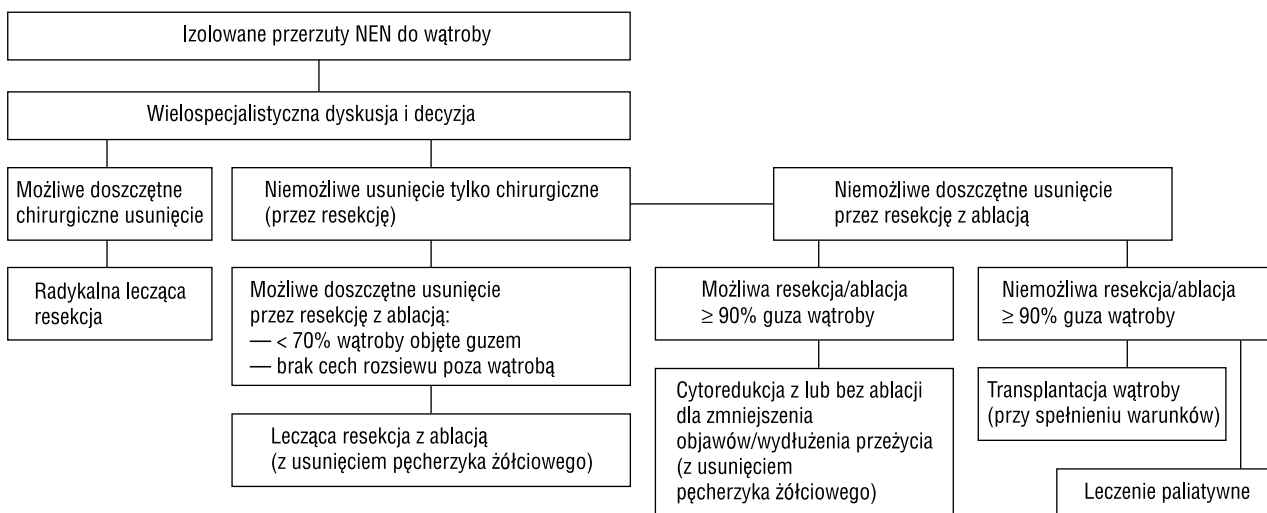
Odmierna biologia oraz obraz kliniczny GEP NEN, w porównaniu ze spotykanymi najczęściej w układzie pokarmowym rakami gruczołowymi, wpływa na metody postępowania i wskazania do leczenia chirurgicznego, które omówiono szczegółowo dla poszczególnych części układu pokarmowego w kolejnych rozdziałach tego opracowania. Do NEN, a szczególnie do postaci złośliwych (wysoki stopień proliferacji komórkowej, możliwość dawania przerzutów do innych narządów), stosuje się te same zasady postępowania onkologicznego, jak w stosunku do innych nowotworów złośliwych.

Należą do nich :

1. Diagnostyka i stopniowanie (*staging*).
2. Leczenie, w tym skojarzone (neoadiuwantowe, indukcyjne, adiuwantowe, paliatywne).
3. Monitorowanie efektów leczenia (nadzór onkologiczny).

Zasady leczenia GEP NEN przedstawiono na rycinie 2 [101]. Schemat ten odnosi się głównie do niskorznicowanych raków neuroendokrynych

\*poziom dowodów na podstawie CEBM [145]



Rycina 3. Zasady leczenia przerzutów NEN do wątroby [99]

Figure 3. Treatment principles for NEN metastases to the liver [99]

(poorly differentiated neuroendocrine carcinoma). W klinicznym stopniu I, II i III można mówić o leczeniu z intencją wyleczenia, czyli radykalnym. W IV stopniu klinicznego zaawansowania, kiedy nowotwór ma zasięg systemowy (obecność przerzutów odległych, np. w wątrobie, płucach), można zastosować leczenie paliatywne w celu poprawy jakości życia (np. SSA, leczenie przeciwbólowe) i/lub wydłużenia przeżycia (np. chirurgia, chemioterapia, terapia radioizotopowa — osobno lub w skojarzeniu). W przypadku wysokozróżnicowanych NEN można mówić również o resekcji radykalnej w przypadku przerzutów do wątroby [99, 100]. Podobnie jak w raku jelita grubego, resekcja radykalna guza pierwotnego i przerzutu z wątroby może dać efekt wyleczenia. W przypadku resekcyjnego guza pierwotnego i przerzutowego, agresywne radykalne leczenie chirurgiczne jest najlepszą opcją terapeutyczną. W przypadku GEP NEN G1–G2 w IV stopniu zaawansowania z cechą M1 w wątrobie zabieg chirurgiczny nie musi oznaczać leczenia paliatywnego [97]. Resekcji przerzutów towarzyszyć powinno regionalne usunięcie węzłów chłonnych [97]. Zasady leczenia przerzutów NEN do wątroby przedstawiono na rycinie 3 [97].

Paliatywne leczenie chirurgiczne NEN może polegać na leczeniu niedrożności przewodu pokarmowego (*by-pass*, paliatywna resekcja), leczeniu krwawienia z przewodu pokarmowego (plazmowy koagulator argonowy [APC, *argon plasma coagulation*], laseroterapia, paliatywna resekcja), leczeniu przerzutów, a w tym: resekcja, ablacja (np. radiotermodablacja [RFA, *radiofrequency thermoablation*]), embolizacja, transplantacja wątroby. Specyficzną formą leczenia paliatywnego NEN jest leczenie cytoredukcyjne polegające na zmniejszeniu

masy nowotworu o około 90% i dalszym leczeniu systemowym (chemioterapia) lub bioterapii (SSA, interferon  $\alpha$  [INF- $\alpha$ , *interferon  $\alpha$* ]).

Do aspektów związanych z leczeniem NEN należą [12]:

1. Uwarunkowania epidemiologiczne — rzadkie nowotwory (ok. 2% nowotworów układu pokarmowego).
2. Uwarunkowania diagnostyczne:
  - rzadko przypadki wczesne;
  - guzy pojedyncze występujące sporadycznie;
  - guzy mnogie mające charakter wieloogniskowy lub też występujące w zespołach mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (MEN).
3. Uwarunkowania biologiczne:
  - guzy hormonalnie czynne (ok. 20%);
  - guzy nieczynnie hormonalnie;
  - niski wskaźnik proliferacji.
4. Uwarunkowania onkologiczne:
  - nowotwory łagodne stanowiące mniejszość;
  - nowotwory złośliwe stanowiące większość;
  - rokowanie, niezależnie od natury nowotworu (łagodny/złośliwy), jest na ogół dobre.

### 3.1.1. Wskazania do transplantacji wątroby w GEP NEN

Leczenie transplantacją wątroby w przypadku chorych na GEP NEN należy rozważyć, gdy stwierdzono nieresekcyjne zmiany nowotworowe w obrębie miększu wątroby, zarówno pierwotne, jak i przerzutowe. Ten sposób leczenia jest wskazany również w przypadku chorych, u których doszło do nawrotu choroby nowotworowej w wątrobie, po uprzednio przebytej resekcji wątroby, leczeniu ablacyjnym czy systemowym z powodu GEP

NEN. Przeszczepienie wątroby można wykonać w przypadkach guzów zarówno objawowych, jak i bezobjawowych [4, 100, 102, 103].

Warunkiem kwalifikacji do transplantacji wątroby jest potwierdzenie badaniami obrazowymi wyłącznie wątrobowej lokalizacji przerzutów lub guza pierwotnego GEP NEN (brak przerzutów pozawątrobowych) oraz jego zróżnicowanie histopatologiczne G1 lub G2 według klasyfikacji WHO [101, 104, 105] (\*poziom dowodów 3).

Czynnikami ryzyka dla gorszego wyniku transplantacji w postaci powikłań i nawrotu choroby, a tym samym przeżycia chorych są [101, 106, 107]:

A — guz pierwotny w lokalizacji trzustkowej lub dwunastniczej,

B — hepatomegalia,

C — sekrecja przez guz gastryny,

D — wysoka aktywność proliferacyjna (Ki-67 > 5%),

E — wysoka aktywność do tworzenia przerzutów (E-cadheryna obniżona),

F — wiek biorcy > 55 lat,

G — resekcja zmian pozawątrobowych w czasie OLTx,

H — typ III przerzutów do wątroby guzów GEP NEN (zmiany mnogie, rozsiane w obydwu płatach wątroby),

I — rozległa resekcja wielonarządowa przed OLTx.

Wyniki leczenia transplantacją wątroby w tej grupie chorych są zdecydowanie gorsze niż w grupie pacjentów tak zwanych lepiej rokujących. Przeżycie jednoroczne dotyczy 43–76% chorych, a 5-letnie 12% chorych. Konieczność reoperacji w bezpośrednim okresie po zabiegu stwierdzana jest nawet u 35% chorych [101–103, 106–108] (\*poziom dowodów 3).

Za czynniki poprawiające rokowanie po OLTx uznano [101, 106–108]:

A — guz pierwotny w lokalizacji innej niż trzustka i dwunastnica,

B — rakowiak,

C — możliwość resekcji radykalnej onkologicznie (R0) przed OLTx,

D — niska aktywność proliferacyjna (Ki-67 < 5%),

E — niska aktywność do tworzenia przerzutów (E-cadheryna w normie),

F — sekrecja serotoniny przez guz,

G — wiek biorcy < 50 lat,

H — brak progresji choroby nowotworowej przez okres 6 miesięcy,

I — naciek nowotworu obejmuje < 50% miąższu wątroby,

J — brak hepatomegalii.

U tak wyselekcjonowanej grupy biorców można uzyskać przeżycie jednoroczne dotyczące 88–90% chorych, 5-letnie 47–80% chorych i 10-letnie u 28–50% chorych. Powikłania stwierdzane są u 18–35% chorych, a śmiertelność dotyczy 4,5–17% operowanych. Nierozwiązanym i wciąż aktualnym problemem są nawroty choroby podstawowej — w ciągu 1 roku po transplantacji występują u 44% chorych, po 3 latach — u 63% chorych oraz po 5 latach od operacji — u 80% poddanych przeszczepieniu wątroby [101–103, 106–108] (\*poziom dowodów 3).

#### **Minimalny zakres badań dotyczący postępowania chirurgicznego:**

Leczeniem z wyboru GEP NEN jest postępowanie chirurgiczne, którego zakres zależy od stanu ogólnego pacjenta oraz lokalizacji, stopnia zaawansowania i specyfiki (biologii) nowotworu (\*poziom dowodów 4). Leczenie dzieli się na resekcje z intencją wyleczenia (radykalne), leczenie cytoredukcyjne (zmniejszenie masy nowotworu o ok. 90%) oraz leczenie paliatywne.

U pacjentów z chorobą ograniczoną do resekcyjnej zmiany pierwotnej i regionalnych węzłów chłonnych radykalne leczenie chirurgiczne stosuje się z zamiarem wyleczenia (\*poziom dowodów 4). W wybranych przypadkach, szczególnie w NEN G1–G2, w zmianach potencjalnie resekcyjnych z przerzutami do wątroby resekcja chirurgiczna powinna być również rozważana (resekcja guza pierwotnego i guza przerzutowego) (\*poziom dowodów 4). W przypadku nieresekcyjnych guzów pierwotnych wykonuje się zabiegi cytoredukcyjne lub paliatywne. Wyselekcjonowana grupa pacjentów z nieresekcyjnymi zmianami w wątrobie i niekontrolowanymi objawami, które nie ustępują po zastosowaniu dostępnych metod leczenia może być kwalifikowana do transplantacji wątroby (\*poziom dowodów 3).

Transplantację wątroby należy rozważyć w przypadku chorych, u których stwierdza się nieresekcyjne guzy typu GEP NEN w miąższu wątroby o stopniu zróżnicowania G1 lub G2, jeśli nie występują przerzuty o lokalizacji pozawątrobowej w badaniu PET-CT lub laparoskopii/laparotomii diagnostycznej. Warunkiem niezbędnym jest również usunięcie ogniska pierwotnego przed operacją przeszczepienia wątroby oraz Ki-67 < 10% (\*poziom dowodów 3).

#### **3.2. Leczenie endoskopowe**

Głównym celem leczenia GEP NEN jest radykalne usunięcie guza, a w przypadku guzów hormonalnie czynnych — kontrola objawów klinicznych związanych z produkcją specyficznych hormonów.

Wprawdzie podstawową metodą leczenia radykalnego jest resekcja chirurgiczna, to postęp technologicz-

\*poziom dowodów na podstawie CEBM [145]

ny w zakresie sprzętu endoskopowego oraz rozwój nowych technik endoskopii terapeutycznej pozwalają, aby w niektórych przypadkach sięgnąć po ten sposób leczenia [108, 109].

Stało się to możliwe głównie dzięki wprowadzeniu takich metod, jak EUS, która pozwala na dokładną ocenę ściany przewodu pokarmowego i jej poszczególnych warstw wraz z otaczającymi strukturami i właściwe kwalifikowanie chorych do zabiegów endoskopowych bądź operacyjnych oraz endoskopowa resekcja błony śluzowej (EMR, *endoscopic mucosal resection*) i dyssekcja podśluzówkowa (ESD, *endoscopic submucosal dissection*) [110].

Postępowanie terapeutyczne w przypadku GEP NEN zlokalizowanych w górnym odcinku przewodu pokarmowego oraz jelicie grubym wykrywanych często podczas endoskopii diagnostycznej, zależy od wielkości guza, głębokości inwazji i obecności przerzutów w momencie rozpoznania. Resekcja endoskopowa GEP NEN może być wykorzystana jako metoda leczenia tylko w przypadku wysokozróżnicowanego guza w stopniu G1 i T1 w klasyfikacji TNM. Przed podjęciem decyzji o leczeniu endoskopowym konieczne jest badanie endosonograficzne mające na celu określenie wielkości zmiany oraz głębokości naciekania ściany przewodu pokarmowego z oceną okolicznych węzłów chłonnych. Uzupełnienie badania może stanowić biopsja cienkoigłowa zmiany pierwotnej i węzłów chłonnych.

Do endoskopowego usunięcia nadają się tylko zmiany ograniczone do błony śluzowej i podśluzowej, natomiast we wszystkich pozostałych przypadkach wskazane jest miejscowe lub radykalne wycięcie chirurgiczne z ewentualnym leczeniem wspomagającym lub chemioterapią.

Ocenia się, że do usunięcia endoskopowego kwalifikuje się około 20% NEN żołądka, 10% zlokalizowanych w dwunastnicy i aż 70% guzów odbytnicy.

O doszczętności zabiegu endoskopowego świadczą następujące kryteria histopatologiczne: całkowite usunięcie zmiany (ujemny margines), brak angioinwazji oraz niska aktywność mitotyczna i niski indeks proliferacyjny.

W większości przypadków po leczeniu endoskopowym zaleca się dalszy nadzór, choć jego zasady nie zostały ściśle określone we wszystkich przypadkach [111].

Klasyczna polipektomia przeprowadzona za pomocą pętli elektrokoagulacyjnej nie jest zalecana jako metoda terapeutyczna w leczeniu GEP NEN z powodu częstego pozostawienia dodatniego marginesu po zabiegu i optymalną metodą jest endoskopowa resekcja błony śluzowej. Endoskopowa resekcja wykonana techniką podstrzyknięcia i cięcia polega na uniesieniu zmiany od warstwy mięśniowej ściany przez podśluzówkowe podanie substancji (soli fizjologicznej z adrenaliną), która wytwarza pod zmianą „bąbel”

i następnym usunięciu jej za pomocą pętli diatermicznej. Uniesienie całej zmiany stanowi warunek kwalifikacji do zabiegu; brak tego zjawiska (*nonlifting sign*) świadczy o naciekaniu głębszych warstw ściany przewodu pokarmowego i stanowi przeciwwskazanie do resekcji endoskopowej. Inne techniki EMR to technika podstrzyknięcia, uniesienia i cięcia (tzw. *strip biopsy*), resekcja błony śluzowej z założeniem opaski (EMR-L, *endoscopic mucosal resection with ligation*) lub resekcja błony śluzowej z zastosowaniem nasadki (EMR-C, *cap assisted endoscopic mucosal resection*). Do endoskopowej resekcji kwalifikują się ograniczone do błony śluzowej wysokozróżnicowane wypukłe zmiany mniejsze niż 2 cm bez owrzodzenia [112].

Techniką, pozwalającą na usunięcie zmian o średnicy przekraczającej nawet 3 cm w jednym kawałku (*en-bloc*) w granicach zdrowej tkanki jest endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa. Składa się ona z oznakowania za pomocą elektrokoagulacji śluzówki otaczającej zmianę, wstrzyknięcia roztworu do błony podśluzowej i uniesienia zmiany ponad warstwę mięśniową właściwą, okrężnego odpreparowania prawidłowej błony śluzowej wokół zmiany, a następnie usunięcia zmiany wraz z błoną podśluzową [113].

Najczęstsze powikłanie resekcji śluzówki i endoskopowej dyssekcji podśluzówkowej stanowi krwawienie (10–20%) oraz perforacja (1%). Są one częstsze w przypadku usuwania zmian w dwunastnicy i w żołądku niż w odbytnicy. Dyssekcja podśluzówkowa w porównaniu z EMR charakteryzuje większy niezależny od wielkości odsetek usunięcia zmian w jednym kawałku (OR 13,87) oraz mniejszy odsetek miejscowej wznowy (OR 0,09), jednak technika ta wymaga dłuższego czasu do jej wykonania i obarczona jest wyższym odsetkiem powikłań (krwawienie OR 2,2; perforacja OR 4,09).

Metody endoskopowe mają również zastosowanie w leczeniu paliatywnym NEN w przypadku:

- żółtaczki mechanicznej spowodowanej uciskiem na drogi żółciowe (protezowanie dróg żółciowych);
- niedrożności przewodu pokarmowego (protezowanie przewodu pokarmowego);
- krwawienia z przewodu pokarmowego (endoskopowe metody tamowania krwawienia);
- dolegliwości bólowych (neuroлиза splotu trzewnego pod kontrolą endoskopowej ultrasonografii);
- guzów hormonalnie czynnych powodujących objawy kliniczne (ablacja pod kontrolą ultrasonografii endoskopowej).

#### **Minimalny zakres badań dotyczący leczenia endoskopowego:**

*W wybranych sytuacjach klinicznych (wysokozróżnicowany guz żołądka, dwunastnicy i odbytnicy w stopniu G1 i T1 w klasyfikacji TNM) metody endoskopowe, jak na przykład*



endoskopowa resekcja błony śluzowej (EMR, *endoscopic mucosal resection*) i dyssekcja podśluzówkowa (ESD, *endoscopic submucosal dissection*) mogą stanowić korzystną alternatywę dla leczenia chirurgicznego. Ultrasonografia endoskopowa (EUS, *endoscopic ultrasonography*) pozwala na dokładną ocenę ściany przewodu pokarmowego i jej poszczególnych warstw wraz z otaczającymi strukturami i właściwe kwalifikowanie chorych do zabiegów endoskopowych bądź operacyjnych.

Endoskopia stwarza również możliwości leczenia paliatywnego żółtaczki mechanicznej spowodowanej uciskiem na drogi żółciowe, niedrożności przewodu pokarmowego, krwawienia z przewodu, dolegliwości bólowych (neurolyza splotu trzewnego pod kontrolą EUS) i — w wyjątkowych sytuacjach — ablacji guzów hormonalnie czynnych powodujących objawy kliniczne (\*poziom dowodów 3).

### 3.3. Leczenie farmakologiczne

#### 3.3.1. Bioterapia: analogi somatostatyny (SSA) i interferon

W większości przypadków radykalne leczenie chirurgiczne nowotworu jest niemożliwe ze względu na znaczny stopień zaawansowania choroby w momencie rozpoznania [8, 114]. SSA odgrywają podstawową rolę w leczeniu farmakologicznym GEP NEN [8].

#### A. Zmniejszenie objawów klinicznych i poprawa jakości życia u chorych z hormonalnie czynnymi guzami

Analogi somatostatyny są złotym standardem leczenia guzów hormonalnie czynnych; leki te redukują sekrecję hormonów i substancji biologicznie czynnych, kontrolują objawy choroby i znacząco poprawiają jakość życia. Korzystne działanie SSA w GEP NEN wynika z wielokierunkowego ich wpływu na układ pokarmowy poprzez hamowanie wydzielania hormonów trzustkowych i jelitowych, między innymi insuliny, glukagonu, gastryny, sekretyny i VIP, jak również przez hamowanie jego motoryki i transportu jelitowego, przepływu krwi w naczyniach trzewnych oraz wzrost i różnicowanie tkanek [8, 18, 115].

Obecnie dostępne są dwa SSA — oktreotydyd i lanreotydyd, z których najczęściej stosowane są preparaty o przedłużonym okresie działania: oktreotydyd-LAR i.m., lanreotydyd autożel s.c. (co 4–8 tygodni) [12, 116]. Leczenie długodziałającymi SSA jest leczeniem z wyboru w przypadku objawów:

— zespołu rakowiaka. Przed wprowadzeniem SSA, znaczna część chorych umierała z powodu powikłań zespołu rakowiaka, w tym przełomu rakowiaka. Obecnie w trakcie długotrwałego leczenia SSA obserwuje się poprawę objawów klinicznych,

w tym biegunek, *flushing* odpowiednio u 60–70% i u 70–80% pacjentów z GEP NEN. Dokładne dawkowanie SSA w leczeniu zespołu rakowiaka i przełomu rakowiaka przedstawiono w rozdziale poświęconym NEN jelita cienkiego;

- *glukagonoma*. Poprawę lub ustąpienie rumienia nekrotycznego wędrującego stwierdzono u 80–90% pacjentów; mniejszą skuteczność obserwuje się w kontrolowaniu utraty masy ciała, cukrzycy i choroby zakrzepowo-zatorowej;
- VIPoma. Ustąpienie biegunki, poprawa zaburzeń wodno-elektrolitowych występuje u 80–90% pacjentów.

Analogi somatostatyny nie są leczeniem pierwszego rzutu w *insulinoma* i *gastrinoma* [8]. W 50% przypadków guzy produkujące insulinę nie wykazują ekspresji SSTR typu 2 (SSTR2) i typu 5 (SSTR5). Ponadto u chorych z *insulinoma* należy zachować szczególną ostrożność, ponieważ SSA mogą nasilać hipoglikemię (zmniejszenie wydzielania glukagonu, zmniejszenie wydzielania hormonu wzrostu). Jednakże w złośliwych postaciach *insulinoma* podczas terapii STT można uzyskać redukcję objawów klinicznych oraz stabilizację choroby [117]. W przypadku złośliwych postaci *gastrinoma* zastosowanie SSA, jako leku drugiego rzutu, może się okazać również skuteczne w łagodzeniu objawów choroby [99].

Krótkodziałające SSA nadal stosuje się w przypadku konieczności szybkiego opanowania objawów klinicznych GEP NEN (m.in. przełomu rakowiaka), w okresie okołoperacyjnym lub przed rozpoczęciem leczenia długodziałającymi analogami w celu oceny tolerancji leku (np. u chorych z *insulinoma*) [97, 99].

#### B. Stabilizacja choroby nowotworowej

Analogi somatostatyny wykazują działanie antyproliferycyjne, co potwierdzono zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo*. Potwierdzono przeciwnowotworowe działanie SSA (cytotoksyczne i cytostatyczne), które może polegać na bezpośrednim wpływie na receptory obecne na błonach komórkowych guza, jak również na pośrednim wpływie poprzez hamowanie wydzielania czynników wzrostu guza, cytokin i hormonów, które odpowiadają za niekontrolowany wzrost i możliwość dawania przerzutów. Pośrednie działanie dotyczy też hamowania angiogenezy, indukcji apoptozy oraz wpływu na układ immunologiczny, a w szczególności na proliferację limfocytów i syntezę immunoglobulin [23]. W opublikowanym w 2009 roku badaniu randomizowanym trzeciej fazy, kontrolowanym placebo, z podwójnie ślełą próbą, udowodniono działanie antyproliferycyjne oktreotydydu u chorych z wysokoroznicowanymi NEN typu *migut* z przerzutami.

\*poziom dowodów na podstawie CEBM [145]

Stosowanie oktreotydu LAR 30 mg wydłużyło średni czas do progresji guza, a po 6 miesiącach terapii uzyskiwano stabilizację choroby w około 67% przypadków niezależnie od czynności hormonalnej NEN. Oceniono wskaźnik czasu przeżycia bez progresji, który wynosił 14,3 miesiąca w porównaniu z 6 miesiącami w grupie kontrolnej [118]. Najlepszy efekt osiągnięto u chorych z zajęciem wątroby mniejszym niż 10% i resekowanym ogniskiem pierwotnym [119]. Istnieją również badania kliniczne, wskazujące na działanie antyproliferacyjne lanreotydu; w badaniu drugiej fazy u chorych z NEN (40% *midgut* NEN, 27% NEN trzustki) leczonych lanreotydem Autogel (120 mg co 28 dni) stwierdzono medianę czasu przeżycia bez progresji 12,9 miesięcy. Obecnie ogłoszono wyniki badania randomizowanego trzeciej fazy CLARINET, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanego placebo, które dotyczyło stosowania Lanreotydu Autogel w GEP NEN i potwierdziło działanie atyproliferacyjnego tego analogu [120]. W badaniu uczestniczyło 204 pacjentów z NEN G1 i G2 (Ki-67 < 10%) nieczynnymi hormonalnie z lokalizacją pierwotną w trzustce (45%), *midgut* (36%), *hindgut* (7%) i nieznaną (13%) oraz z zajęciem wątroby > 25% u 33% chorych. Dwuletnie leczenie Lanreotydem Autogel 120 mg co 4 tygodnie wykazało brak progresji choroby lub śmierci u 62% chorych leczonych w porównaniu z 22% chorych, którym podawano placebo. Lanreotydyd statystycznie przedłużył PSF *v.* placebo (mediany PSF nie osiągnięto w grupie leczonej w stosunku do 18 miesięcy w grupie otrzymującej placebo [120]) (\*poziom dowodów 1).

Decyzję o wprowadzeniu do leczenia SSA należy podjąć indywidualnie dla każdego chorego. Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że terapia SSA jest korzystna u pacjentów z NEN czynnymi i nieczynnymi hormonalnie (z dobrą ekspresją receptorów somatostatynowych) i/lub wolną progresją choroby, najlepiej u chorych z niskim Ki-67 do 10%.

Analogi somatostatyny są na ogół dobrze tolerowane, rzadko zdarzają się działania niepożądane związane z ich stosowaniem. Początkowe działania niepożądane, takie jak: dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, wzdęcia czy stolce tłuszczowe, zwykle ustępują w ciągu kilku tygodni samoistnie lub w trakcie leczenia objawowego (np. preparaty enzymów trzustkowych). Inne działania uboczne to upośledzona tolerancja glukozy oraz kamica pęcherzyka żółciowego występująca u 20–50% pacjentów (rzadko objawowa) [18]. Jeśli więc bierze się pod uwagę leczenie operacyjne i przewlekłą farmakoterapię długodziałającymi SSA, wówczas należy rozważyć cholecystektomię. Podczas długotrwałego leczenia SSA może dojść do utraty lub zmniejszenia odpowie-

dzi na stosowanie tych leków. Fakt ten tłumaczy się zjawiskiem tachyfilaksji i opornością na leczenie. Powodem może być zmniejszenie ekspresji receptorów somatostatynowych na komórkach guza z powodu zjawiska *down-regulation*, utrata wrażliwości receptorów, niejednorodna ekspresja receptorów lub też wzrost klonów komórek SSTR-negatywnych [119].

Szczegółowe informacje dotyczące leczenia SSA opisano w części poświęconej NEN jelita cienkiego.

Obecnie trwają badania nad zastosowaniem nowych analogów somatostatyny, np. przykład pasireotydu (SOM-230) w leczeniu hormonalnie czynnych guzów NEN, w tym opornych na oktreotydyd lub lanreotydyd.

Przygotowanie farmakologiczne z użyciem SSA chorych do operacji opisano w części dotyczącej NEN jelita cienkiego.

### C. Interferon alfa

Interferon alfa (INF- $\alpha$ ) stosuje się w przypadku podobnych wskazań jak SSA. Jego działanie w opanowaniu objawów klinicznych jest jednak opóźnione, dlatego też nie stosuje się go w leczeniu przełomu rakowiaka. Ze względu na większą liczbę działań niepożądanych stanowi lek drugiego rzutu w kontroli objawów klinicznych w guzach hormonalnie czynnych. Leczenie INF- $\alpha$  może być zalecane dla GEP NEN z indeksem proliferacyjnym mniejszym niż 2–3% [1, 121]. Dotychczas w Polsce nie ma doświadczeń własnych ze stosowaniem INF- $\alpha$  w GEP NEN.

W przypadku zastosowania INF- $\alpha$  istnieją pojedyncze doniesienia, że pacjent może odnieść korzyść z tego typu terapii, lecz jedynie w przypadku guzów o niskim indeksie mitotycznym [122].

#### *Minimalny zakres stosowania bioterapii:*

*Leczenie SSA jest leczeniem z wyboru u chorych z GEP NEN czynnymi i nieczynnymi hormonalnie i/lub wolną progresją choroby, najlepiej u chorych z niskim indeksem proliferacyjnym Ki-67 (\*poziom dowodów 1).*

### 3.3.2. Chemioterapia i leczenie ukierunkowane molekularnie

**Nowotwory wysoko- i średniozróżnicowane (G1 i G2)**  
Miejsce chemioterapii (stosowania leków o działaniu cytotoksycznym) u chorych na GEP NEN zależy przede wszystkim od charakterystyki histologicznej (stopnia zróżnicowania nowotworu) oraz jego pierwotnego umiejscowienia. U chorych na nowotwory wysoko- i średniozróżnicowane (G1 i G2) chemioterapia może być rozważana wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby (niedoszczętność pierwotnego leczenia chirurgicznego

\*poziom dowodów na podstawie CEBM [145]

lub nawrót choroby po wyjściowo radykalnym leczeniu). Najważniejszym kryterium kwalifikacji do chemioterapii jest objawowy charakter choroby lub dynamika jej progresji. Do leczenia kwalifikują się chorzy, u których zaawansowanie zmian zagraża wydolności narządowej (np. wątroba, płuca), choroba powoduje objawy kliniczne niedające się kontrolować inaczej (np. dolegliwości bólowe). W nieobecności tych cech za kryterium kwalifikacji można przyjąć potwierdzenie progresji zmian według kryteriów RECIST w ciągu maksymalnie rocznego okresu. Progresji według RECIST w okresie dłuższym niż rok nie traktuje się, jako samodzielne wskazania do chemioterapii.

W każdym przypadku zaawansowanego GEP NEN przed podjęciem decyzji o zastosowaniu chemioterapii należy rozważyć możliwość wykorzystania paliatywnego leczenia miejscowego (wycięcie, termoablacja lub krioablacja przerzutów oraz embolizacja) lub mniej toksycznych metod leczenia systemowego (bioterapia zimnymi analogami somatostatyny, terapia izotopowa gorącymi analogami somatostatyny [PRRT]). Powyższe rozważania oparte są na opiniach ekspertów, co do których jest zgodność większości światowych wytycznych postępowania (\*poziom dowodów 5).

Obecny stan wiedzy nie uzasadnia stosowania chemioterapii uzupełniającej po doszczętnym leczeniu chirurgicznym nowotworów G1–2 (tzw. chemioterapii adjuwantowej, tj. z intencją eradykacji ognisk mikro-rozsiewu). Nie ma jednoznacznych dowodów by wpływało to na wydłużenie przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease free survival*) czy przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) chorych [123].

Skuteczność chemioterapii wysoko- i średnio-zróżnicowanych GEP NEN należy rozpatrywać osobno w przypadku nowotworów wywodzących się z trzustki w porównaniu z innymi umiejscowieniami (żołądek, dwunastnica, jelito cienkie, wyrostek robaczkowy i jelito grube). Pośrednie porównanie wyników badań klinicznych prowadzonych u chorych na GEP NEN wskazuje na wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi u chorych leczonych z powodu NEN trzustki (15–35% wobec 5–15%) [124]. Interpretację wyników dotychczas przeprowadzonych badań utrudnia zróżnicowanie grup chorych pod względem czynników rokowniczych oraz zastosowanych kryteriów oceny odpowiedzi (dużą część badań przeprowadzono wśród chorych nie stratyfikowanych pod kątem stopnia zróżnicowania nowotworu; dodatkowo w części starszych analiz radiologiczna ocena odpowiedzi na chemioterapię była suboptymalna z dzisiejszego punktu widzenia).

W NEN trzustki o wysokim zróżnicowaniu najwyższą aktywność w monoterapii (wskaźnik odpowiedzi — 20–40%) wykazują streptozocyna, doksorubicyna, fluorouracyl, dakarbazyna i temozolomid. Stosowanie schematów wielolekowych jest bardziej skuteczne w porównaniu z monoterapią pod względem wpływu na wskaźniki odpowiedzi i przeżycia (mediana przeżycia — 15–30 miesięcy).

Zastosowanie streptozocyny (STZ, *streptozotocin*) w monoterapii skutkowało uzyskaniem odpowiedzi klinicznej (RR, *response rate*) rzędu 36% i OS około 17 miesięcy. Dołączenie do STZ 5-fluorouracylu (5-FU) zwiększyło odsetek odpowiedzi do 63% i wydłużyło medianę przeżycia całkowitego do 26 miesięcy [125]. Istotnym krokiem w chemioterapii NEN trzustki było badanie trzeciej fazy Moertela i wsp., z 1992 roku [126], którzy randomizując 69 pacjentów do dwóch ramion chemioterapii na bazie STZ, czyli z doksorubicyną (DOX) oraz z 5-FU, wykazali odpowiednio RR 69% *v.* 45%, ze średnim czasem trwania odpowiedzi klinicznej 18 miesięcy *v.* 14 miesięcy i z medianą przeżycia całkowitego 26 miesięcy *v.* 17 miesięcy (\*poziom dowodów 3). Mimo że tak dobrego wyniku nie udało się powtórzyć w żadnym następnym badaniu klinicznym, kolejne publikacje potwierdziły odsetek odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu STZ + DOX lub STZ + 5-FU rzędu 35–55%, z czasem trwania RR 11–22 miesięcy i medianą przeżycia całkowitego nieco ponad 20 miesięcy [124, 127] (\*poziom dowodów 4).

Nowsze badania, prowadzone w XXI wieku, udokumentowały skuteczność chemioterapii z zastosowaniem STZ w skojarzeniu z doksorubicyną. Delaunoi i wsp. [128] wykazali RR = 36% oraz 2-letnie i 3-letnie OS odpowiednio u 50% i 24% spośród 45 chorych na NEN G1/G2 trzustki. Natomiast Kouvaraki i wsp. [129], dodając 5-FU do streptozotocyny i doksorubicyny (schemat FAS), uzyskali w grupie 63 pacjentów RR = 39%, z czasem trwania 9,3 miesięcy oraz 2-letnie PFS u 41% i 2-letnie OS u 71% chorych. Z pracy Kouvaraki i wsp. wynika, że ani typ guza ani stopień zróżnicowania histologicznego ani też resekcja chirurgiczna nie korelowały statystycznie znamienne z OS; jednak czas wolny od progresji był znamienne krótszy w NEN niskozróżnicowanych ( $p = 0,003$ ) oraz wtedy, gdy chemioterapia FAS była zastosowana jako leczenie drugiego rzutu ( $p = 0,05$ ). W analizie statystycznej wieloczynnikowej jedynie wielkość przerzutów w wątrobie ( $> 75\%$  zajęcia narządu) wiązała się z krótszym PFS [130]. Zamiana STZ na dakarbazynę (np. schemat FDE — 5-fluorouracyl + dakarbazyna + epirubicyna) wiązała się z niższym RR (11%) i krótszym czasem trwania RR (śr. 10 miesięcy) [124, 128] (\*poziom dowodów 4).

\*poziom dowodów na podstawie CEBM [145]

Należy zwrócić uwagę, że zestawiając wyniki wykonanych badań, nie uzyskano jednoznacznych dowodów, by zwiększanie liczby leków w schemacie powodowało poprawę wyników leczenia, choć może się ono wiązać z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Jednak, porównanie badań prowadzonych w dużym odstępie czasowym (w ciągu ponad 20 lat) nie pozwala na bezpośrednie porównywanie odsetków odpowiedzi i czasu do progresji, biorąc pod uwagę znaczne różnice grup chorych i sposobu monitorowania terapii.

Biorąc pod uwagę powyższe, panel ekspertów zaleca w paliatywnej chemioterapii NEN trzustki skojarzenie streptozocyny (lek w Polsce niezarejestrowany, dostępny w ramach importu docelowego) z doksorubicyną oraz fluorouracylem, a u chorych z większym ryzykiem powikłań lub niekwalifikujących się do stosowania antracyklin zastosowanie chemioterapii dwulekowej.

Ocena rzeczywistej wartości chemioterapii u chorych na wysoko- i średnioróżnicowane GEP NEN o umiejscowieniu innym niż w trzustce jest trudna ze względu na niewielką liczbę badań, których wyniki są sprzeczne. Schematy chemioterapii są analogiczne do stosowanych w nowotworach umiejscowionych w trzustce, choć nie ma żadnych dowodów na skuteczność terapii opartej na streptozocynie. W praktyce klinicznej wybiera się zwykle schemat oparty na doksorubicynie i 5-fluorouracylu (*\*poziom dowodów 5*).

Wartość wskaźnika proliferacji ma niewątpliwą wartość prognostyczną (Ki-67 > 10% — gorsze rokowanie). Predykcyjne znaczenie podwyższonego wskaźnika proliferacji — uznawane za dodatkowy czynnik podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu chemioterapii — wymaga potwierdzenia w badaniach prospektywnych (retrospektywne analizy dotychczasowych badań sugerują większe prawdopodobieństwo odpowiedzi u chorych z podwyższoną wartością Ki-67) [130].

U chorych z NEN trzustki (PNEN) możliwe jest obecnie stosowanie leków ukierunkowanych molekularnie. Nowe molekularne terapie celowane obejmują głównie dwa dostępne leki, ewerolimus i sunitynib, które stanowią opcje leczenia w zaawansowanym stadium choroby. Zostały one omówione w części zaleceń dotyczących PNEN (*patrz str. 45–67*).

#### **Nowotwory niskoróżnicowane (G3) — raki neuroendokrynne**

Chemioterapia jest podstawową metodą paliatywnego leczenia zaawansowanych niskoróżnicowanych NEN (G3). Standardowym postępowaniem w przypadku progresji po leczeniu chirurgicznym GEP NEN o niskim

zróżnicowaniu histologicznym, niedoszczętnego zabiegu operacyjnego lub przerzutów choroby jest stosowanie chemioterapii według schematów opartych na cisplatinie i etopozydzie, co powoduje uzyskanie obiektywnych odpowiedzi u 40–70% chorych (w tym — całkowita odpowiedź u ok. 20–25% chorych), z medianą przeżycia w granicach 12–15 miesięcy [131] (*\*poziom dowodów 3*).

Modyfikacja wymienionego schematu z wykorzystaniem trzeciego leku (paklitaksel) i zastosowaniem karboplatyny zamiast cisplatiny prowadzi do uzyskania odpowiedzi i wydłużenia przeżycia u znacznej części chorych, ale jednocześnie istotnie zwiększa ryzyko mielotoksyczności [126]. W praktyce klinicznej w pierwszym rzucie terapii nie zaleca się stosowania innych schematów (np. cisplatiną i irynotekan lub oksaliplatiną i fluorouracyl z folinianem wapnia). Zastosowanie chemioterapii drugiego rzutu (po progresji po leczeniu cisplatiną i etopozydem) może być indywidualnie rozważane wyłącznie u chorych w dobrym stopniu sprawności; w przypadku długotrwałej odpowiedzi na terapię pierwszego rzutu do rozważenia jest jej ponowne zastosowanie, u chorych opornych można rozważyć inny schemat chemioterapii (*\*poziom dowodów 4*) dla zastosowania irynotekanu, 5-fluorouracylu i folinianu sodu [132].

W przypadku raka neuroendokrynnego (NEC) należy uwzględnić zastosowanie leczenia o założeniu uzupełniającym — u chorych poddanych radykalnemu leczeniu operacyjnemu. U chorych na drobnokomórkowe nowotwory G3 podanie adiuwantowej chemioterapii na bazie analogów platyny powinno być postępowaniem standardowym — wydaje się, choć nie przeprowadzono badań randomizowanych, że u tych chorych, analogicznie do drobnokomórkowego raka płuca, chemioterapia zawierająca cisplatinę (lub karboplatinę) z etopozydem może wydłużyć czas wolny od choroby (*\*poziom dowodów 4*). W części sytuacji niektóre grupy ekspertów zalecają wykorzystanie również uzupełniającej radioterapii, choć tu również nie ma jednoznacznych dowodów na korzyść z takiego postępowania — leczenie to można rozważyć u chorych po radykalnych resekcjach miejscowo zaawansowanych NEC, na przykład żołądka czy odbytnicy, jednak decyzja ta musi być wysoce indywidualizowana.

Podobnie, wysoce indywidualizowana decyzja terapeutyczna musi być podejmowana w przypadku rozważania wskazań do chemioterapii uzupełniającej u chorych na wielkokomórkowego raka neuroendokrynnego — dotyczy to większej części wszystkich raków neuroendokrynych.

*\*poziom dowodów na podstawie CEBM [145]*

**Minimalny zakres chemioterapii:**

- U chorych z NEN G1 i G2 chemioterapia może być rozważana wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby, jej miejsce zależy od charakterystyki histologicznej NEN (stopnia zróżnicowania nowotworu) oraz jego pierwotnego umiejscowienia. Głównym kryterium kwalifikacji do chemioterapii jest objawowy charakter choroby lub znaczna dynamika jej progresji.
- Zaawansowany NEN G1/2 trzustki — chemioterapia systemowa, zawierająca streptozocynę/doksorubicyną z ( $\pm$  5-FU) (\*poziom dowodów 3). W razie progresji choroby po chemioterapii ewerolimus lub sunitynib (\*poziom dowodów 3).
- W NEN jelita cienkiego chemioterapia nie jest zalecana w większości przypadków (\*poziom dowodów 3).
- Postawą leczenia NEC jest chemioterapia oparta na schemacie cisplatyna plus etopozyd. (\*poziom dowodów 3).

**3.4. Leczenie radioizotopowe****3.4.1. Leczenie radioizotopowe**

Do leczenia izotopowego kwalifikują się chorzy z zaawansowanymi, nieoperacyjnymi NEN. Brak wskazań do stosowania terapii izotopowej jako leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu operacyjnym.

W terapii izotopowej NEN wykorzystuje się znakowane izotopowo SSA oraz pochodne meta-jodobenzylguanidyny.

**A. Leczenie znakowanymi izotopowo SSA**

Dotychczasowe doświadczenia terapii izotopowej NEN obejmują przede wszystkim zastosowanie DOTA-Tyr3-oktreotydu i DOTA-Tyr3-oktreotatu znakowanych izotopami  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{90}\text{Y}$  lub mieszanką tych izotopów. Dane z nierandomizowanych badań klinicznych wskazują, że odpowiedź na leczenie (całkowite i częściowe remisje) można uzyskać u około 8–46% chorych, a mediana czasu do progresji po zastosowanym leczeniu wynosi 25–36 miesięcy [133–141]. Badania te odnoszą się przede wszystkim do chorych z dobrze zróżnicowanymi nowotworami (G1 i G2) i tej grupy chorych dotyczą niniejsze rekomendacje. Aktualnie brak jest wyników prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność terapii znakowanymi izotopowo SSA (w trakcie badania porównujące skuteczność  $^{177}\text{Lu}$  + OCTR v. OCTR).

Dobrymi kandydatami do leczenia są chorzy z intensywnym gromadzeniem znacznika we wszystkich ogniskach nowotworowych, w przypadku niewielkich zmian o jednorodnym gromadzeniu znacznika. Jeśli nie wszystkie ogniska nowotworowe gromadzą radiopep-

tyd i/lub stwierdza się duże ogniska martwicy, celem leczenia jest efekt paliatywny pod postacią wydłużenia czasu do progresji choroby nowotworowej oraz zmniejszenie objawów choroby nowotworowej (np. bólu, objawów zespołu rakowiaka). W indywidualnych przypadkach można również rozważać zastosowanie terapii izotopowej jako leczenia neoadjuwantowego celem regresji masy guza przed leczeniem operacyjnym [142].

**Kwalifikacja do leczenia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny**

Do leczenia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny kwalifikują się chorzy z wysokozróżnicowanymi NEN, które wykazują wysoką ekspresję receptora dla somatostatyny potwierdzoną w badaniu scyntygrafii receptorowej SPECT lub PET/CT — gromadzenie powinno być co najmniej porównywalne z gromadzeniem radioznacznika w zdrowej wątrobie lub wyższe [137].

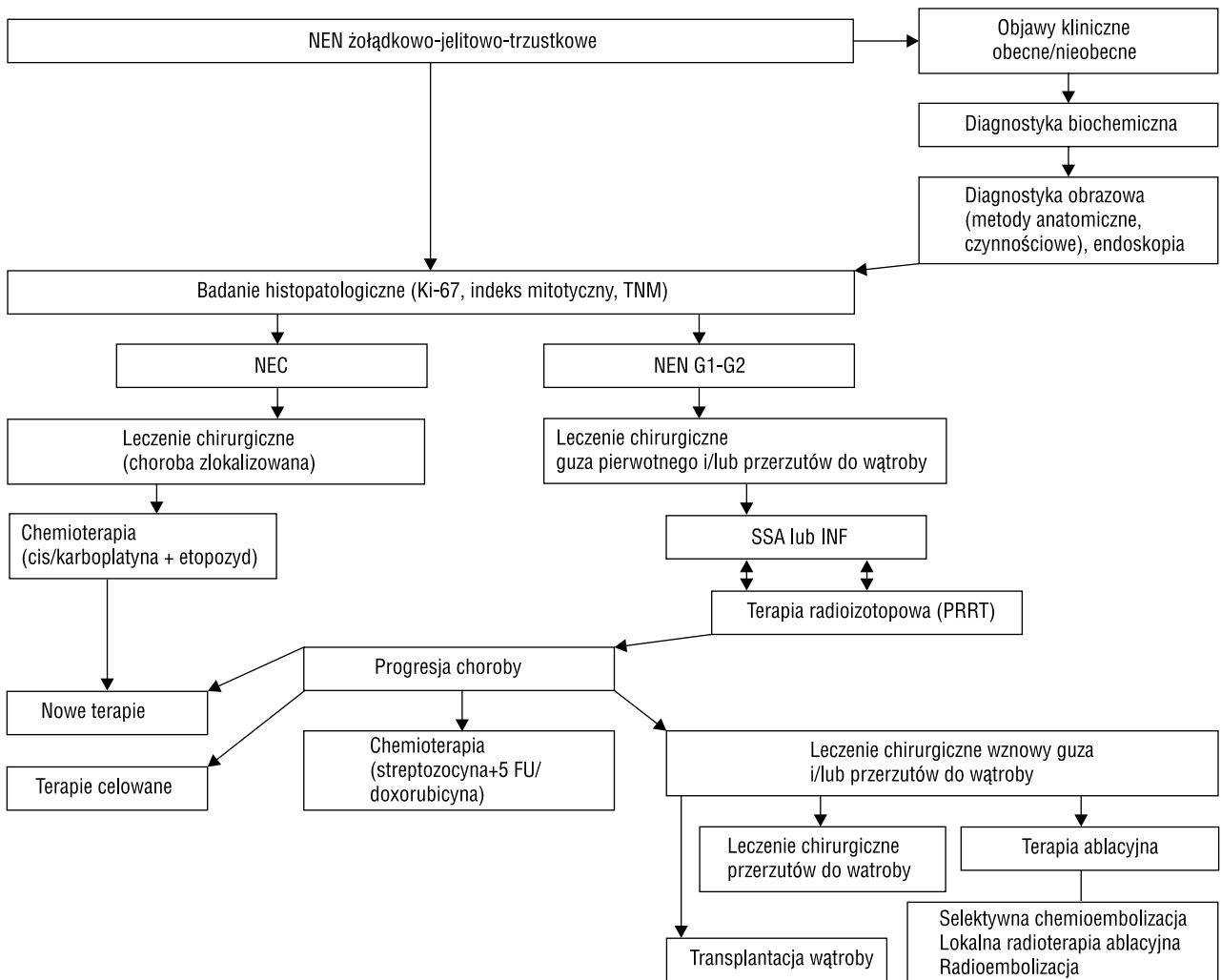
**Kryteria wykluczenia z leczenia PRRT**

1. Chorzy poniżej 18 roku życia.
2. Chore w ciąży (wymagany jest negatywny test ciążowy).
3. Ocena sprawności fizycznej (PS, *performance status*) chorego na podstawie klasyfikacji WHO PS status 3 lub 4 lub na podstawie klasyfikacji Karnofskyego (< 60).
4. Zaburzenia w obrazie krwi:
  - Hb < 8 g/dl,
  - płytki krwi <  $80 \times 10^3/\mu\text{l}$ ,
  - WBC <  $2 \times 10^3/\mu\text{l}$ \*,
  - limfocyty <  $0,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ,
  - neutrocyty <  $1 \times 10^3/\mu\text{l}$ ,
  - niewydolność nerek (GFR < 30 ml/min)\*, BUN > 45 mg/dl; kreatynina > 150  $\mu\text{mol/l}$ ,
  - niewydolność wątroby (bilirubina >  $30 \mu\text{l/min}$ )\*.
 Chorzy z leukocytozą < 3000, neutropenią < 1500, trombocytopenią < 100000 i klirensiem kreatyniny < 60 mg/ml ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych powinni być kwalifikowani do leczenia indywidualnego [137, 139].

**Badania kwalifikacyjne przed rozpoczęciem leczenia PRRT:**

- guz neuroendokryny potwierdzony badaniem histopatologicznym lub biopsją;
- dodatni wynik scyntygrafii receptorowej wykonanej znakowanymi analogami somatostatyny w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem terapii w celu

\*poziom dowodów na podstawie CEBM [145]



Rycina 4. Proponowany algorytm postępowania w GEP NEN

Figure 4. Proposed algorithm of management in GEP NEN

oceny gromadzenia radioizotopu w zmianach chorobowych;

- przed terapią lub w przeciągu pierwszych 3 tygodni od jej początku chory powinien mieć wykonane wielofazowe badanie CT lub alternatywnie dynamiczne badanie MR w celu oceny stopnia rozległości procesu chorobowego;
- ocena GFR (w przypadkach wątpliwych zaleca się ocenę w badaniu scyntygraficznym);
- badania laboratoryjne:
  - morfologia krwi z rozmazem,
  - mocznik i kreatyninę, kwas moczowy, z oceną biochemiczną GFR,
  - ALAT, ASPAT,
  - CgA,
  - inne badania laboratoryjne w zależności od stanu klinicznego.
- Wymagana jest świadoma zgoda pacjenta na leczenie [139].

#### Schematy leczenia izotopowego

Leczenie przeprowadza się z reguły w 4–5 cyklach w odstępach co 6–12 tygodni z wykorzystaniem SSA znakowanych  $^{90}\text{Y}$   $^{177}\text{Lu}$ , lub  $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ . W trakcie leczenia izotopowego konieczny jest wlew roztworu aminokwasów celem radioprotekcji nerek [137, 139].

Brak jest jednoznacznych dowodów, że leczenie octretydem/lanreotydem zmniejsza skuteczność leczenia znakowanymi izotopowo SSA. Leczenie to nie powinno być przerywane w trakcie leczenia izotopowego, należy jednak dążyć, aby odstęp pomiędzy podaniem długodziałającego analogu wynosił 4–7 tygodni. W przypadku konieczności kontynuowania leczenia SSA zaleca się analogi krótkodziałające [140].

#### Działania niepożądane leczenia znakowanymi izotopowo SSA

Działania niepożądane leczenia dotyczą przede wszystkim układu hematopoetycznego i nerek. Na-

leży monitorować ewentualne działanie niepożądane. Zastosowanie przed leczeniem wlewu dodatnio naładowanych aminokwasów — L-lizyna + arginina — zmniejsza ryzyko popromiennego uszkodzenia nerek. Szczególną uwagę należy zwrócić na chorych z zespołem rakowiaka, u których w trakcie terapii może dojść do przełomu. U pacjentów tych należy stosować krótkodziałające SSA [141, 142].

#### **Ponowne leczenie znakowymi izotopowo analogami somatostatyny**

W przypadku progresji po długotrwałym, dobrym efekcie leczenia izotopowego można rozważyć powtórzenie terapii [141].

#### **3.4.2. Leczenie <sup>131</sup>I-mIBG.**

Leczenie <sup>131</sup>I-mIBG można rozważyć u chorych z ujemną scyntygrafią receptorową i gromadzeniem mIBG w guzie i/lub przerzutach. Leczenie to ma przede wszystkim charakter paliatywny i pozwala na złagodzenie objawów bólowych i zespołu rakowiaka, rzadko możliwe jest leczenie z intencją radykalną [143, 144]. Przeciwwskazania do leczenia obejmują depresję szpiku kostnego (wg kryteriów podanych powyżej). U chorych z czynnym gruczołem tarczowym konieczne jest zablokowanie wychwytu niezwiązanego z nośnikiem mIBG wolnego jodu 131 (zastosowanie znajduje płyn Lugola lub nadchloran sodu).

#### **Kwalifikacja do leczenia izotopowego**

Podstawowe badania wykonywane w celu kwalifikacji do leczenia izotopowego obejmują wykonanie scyntygrafii diagnostycznej <sup>131</sup>I-MIBG z porównaniem lokalizacji gromadzenia znacznika z lokalizacją ognisk przerzutowych w badaniu CT lub MR, badanie morfologii krwi z rozmazem, próby wątrobowe i nerkowe wraz z klirensiem kreatyniny [141, 142].

#### **3.4.3. Ocena efektów leczenia**

Ocena efektów leczenia powinna obejmować badania morfologiczne (eg. CT, MR) oraz funkcjonalne (scyntygrafia/PET receptorowy) 3 miesiące po zakończeniu leczenia, następnie co 6 miesięcy przez 2 lata. Dalsza kontrola w zależności od przebiegu klinicznego choroby. Nadal dyskutowane są optymalne kryteria oceny efektów leczenia [140].

#### **3.4.4. Miejsce leczenia izotopowego w terapii zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych**

W piśmiennictwie brak jest jednoznacznych danych, na którym etapie leczenia GEP NEN należy rozważyć

leczenie izotopowe. Progresja choroby nowotworowej stanowi wskazanie do wdrożenia cytotoksycznej terapii (chemioterapii/radioterapii/terapii celowanej), brak jest jednak badań oceniających, która z nich jest najbardziej skuteczna jako leczenie pierwszego rzutu. Wydaje się, że obecnie pod uwagę należy brać lokalizacje ogniska pierwotnego i wysoką ekspresję receptorów somatostatynowych. U pacjentów z wysoką ekspresją receptorów somatostatynowych w zależności od stopnia zaawansowania PPRT można rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu [140, 138].

### **3.5. Podsumowanie**

Leczenie chorych z nieoperacyjnymi GEP NEN powinno przebiegać z zastosowaniem znakowanych izotopowo (<sup>177</sup>Lu i <sup>90</sup>Y) pochodnych somatostatyny (\*poziom dowodów 3).

Leczenie chorych z nieoperacyjnymi GEP NEN powinno być prowadzone z zastosowaniem <sup>131</sup>I MIBG (\*poziom dowodów 3).

#### **Minimalny zakres badań dotyczący leczenia radioizotopowego:**

*U pacjentów z wysoką ekspresją receptorów somatostatynowych w zależności od stopnia zaawansowania PPRT można rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu (\*poziom dowodów 4).*

## **4. Monitorowanie leczenia**

Monitorowanie leczenia powinno obejmować badania kliniczne, laboratoryjne (CgA) oraz metody obrazowe.

Zaleca się monitorowanie przebiegu choroby za pomocą badań obrazowych, takich jak: USG, MR i CT badań endoskopowych, oraz oznaczanie markerów biochemicznych (CgA) co 6–12 miesięcy w NEN G1–G2. Scyntygrafię receptorową powinno się wykonywać 4–6 miesięcy po leczeniu chirurgicznym i powtarzać w NEN wykazujących ekspresję receptorów somatostatynowych co 12–24 miesiące.

Wskazania do SRS w dalszym monitorowaniu zależą od zaawansowania klinicznego i lokalizacji guza i omówiono je w części szczegółowej. U chorych z NEC badania obrazowe powinno się wykonywać co 3–6 miesięcy w zależności od przebiegu choroby.

### **Piśmiennictwo**

1. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 394–424.
2. 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.

\*poziom dowodów na podstawie CEBM [145]

3. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934–959.
4. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D i wsp. On behalf of the ESMO guidelines working group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23: 124–130.
5. Haselkorn T, Whittemore AS, Lilienfeld DE. Incidence of small bowel cancer in the United States and worldwide: geographic, temporal, and racial differences. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 781–787.
6. Bordi C, D'Adda T, Azzoni C i wsp. Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. W: Baldelli R, Casanueva FF, Tamburrano G, (red.). *Udine Centro UD* 2004: 65–96.
7. Kajdaniuk D, Marek B, Foltyn W i wsp. Vascular endothelial growth factor (VEGF) — part 2: in endocrinology and oncology. *Endokrynol Pol* 2011; 62: 456–464.
8. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J i wsp. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61: 6–32.
9. 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.
10. Duerr EM, Mizukami Y, Ng A i wsp. Defining molecular classifications and targets in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors through DNA microarray analysis. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 243–256.
11. Kidd M, Modlin IM, Mane SM i wsp. Utility of molecular genetic signatures in the delineation of gastric neoplasia. *Cancer* 2006; 106: 1480–1488.
12. Kos-Kudła B, Bolanowski M, Handkiewicz-Junak D i wsp. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastrointestinal neuroendocrine tumors (recommended by the polish network of neuroendocrine tumors). *Endokrynol Pol* 2008; 59: 41–56.
13. Glinicki P, Jeske W. Chromogranin A (CgA)-the influence of various factors in vivo and in vitro, and existing disorders on its concentration in blood. *Endokrynol Pol* 2010; 61: 384–387.
14. Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M i wsp. The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 40: 111–134.
15. Kanakis G, Kaltsas G. Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 791–802.
16. Glinicki P, Kapuścińska R, Jeske W. The differences in chromogranin A (CgA) concentrations measured in serum and in plasma by IRMA and ELISA methods. *Endokrynol Pol* 2010; 61: 346–350.
17. Witkowska A, Jańczyk A, Nyckowski P i wsp. Elevated serum chromogranin A patient with incidentally detected tumors in the caudate lobe of the liver plan. *Endokrynol Pol* 2012; 63 (Suppl 3): 7–8.
18. Telega A, Kos-Kudła B, Foltyn W i wsp. Selected neuroendocrine tumour markers, growth factors and their receptors in typical and atypical bronchopulmonary carcinoids. *Endokrynol Pol* 2012; 63: 477–482.
19. Bednarczyk T, Dębski M., Chojnowski K. i wsp. Przełom rakowiaka. *Medycyna Praktyczna* 2009; 216: 164–169.
20. Kos-Kudła B, Zenczak A. Contemporary methods of diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Endokrynol Pol* 2006; 57: 174–186.
21. Yao JC, Pavel M, Phan AT i wsp. Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3741–3749.
22. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV i wsp. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2990–3011.
23. Rosiek V, Kunikowska J, Kos-Kudła B. A non-functioning pancreatic neuroendocrine tumour: a case report. *Endokrynol Pol* 2012; 63: 59–64.
24. Gaztambide S, Vazquez F, Castaño L. Diagnosis and treatment of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Minerva Endocrinol* 2013; 38: 17–28.
25. Kajdaniuk D, Marek B, Borgiel-Marek H i wsp. Transforming growth factor  $\beta 1$  (TGF $\beta 1$ ) in physiology and pathology. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 384–396.
26. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH i wsp. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. IARC: Lyon 2010: 13–14.
27. Klimstra DES, Modlin IR, Adsay NV i wsp. Pathology Reporting of Neuroendocrine Tumors: Application of the Delphic Consensus Process to the Development of a Minimum Pathology Data Set. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 300–313.
28. Foltyn W, Zajęcki W, Marek B i wsp. The value of the Ki-67 proliferation marker as a prognostic factor in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endokrynol Pol* 2012; 63: 362–366.
29. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D i wsp. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. A Review of Nomenclature, Grading, and Staging System. *Pancreas* 2010; 39: 707–712.
30. Kloppel G, Rindi G, Perren A i wsp. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010; 456: 595–597.
31. Kvols L.K., Brendtro K.L. The North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) Guidelines. *Pancreas* 2010; 39: 705–706.
32. Maroun J, Kocha W, Kvols L i wsp. Guidelines for the diagnosis and management of carcinoid tumours. Part 1: The gastrointestinal tract. A statement from a Canadian National Carcinoid Expert Group. *Current Oncology* 2010; 13: 67–76.
33. Nasierowska-Guttmejer A. Patomorfologia guzów neuroendokrynych układu pokarmowego. *Onk po Dyplomie* 2005: 25–30.
34. Nasierowska-Guttmejer A, Malinowska M. Guzy neuroendokryne układu pokarmowego (GEP/NET) — dyskusja wokół nazewnictwa i klasyfikacji. *Przeł Gastroenterol* 2006; 1: 1–4.
35. Nasierowska-Guttmejer A. Nowa klasyfikacja NET. *Onco Review* 2011; 1: 46–50.
36. Oberg K, Akerstrom G, Rindi G i wsp. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (supl. 5): 223–227.
37. Rindi G, Arnold R, Bosman FT i wsp. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors; a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 393–401.
38. Rindi G, de Herder WW, O'Toole D i wsp. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: why such guidelines and how we went about it. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 155–157.
39. Rindi G, de Herder WW, O'Toole D i wsp. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: the second event and some final consideration. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 5–7.
40. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G i wsp. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 167–183.
41. Kwekkeboom D, Krenning E, Scheidhauer K i wsp. ENETS Consensus Guidelines of Care in the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Somatostatin Receptor Imaging with <sup>111</sup>In-Pentetreotide. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 184–189.
42. Gabriel M, Decristoforo C, Kessler D i wsp. <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-Octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007; 48: 508–518.
43. Fanti S, Ambrosini V, Tomassetti P i wsp. Evaluation of unusual neuroendocrine tumours by means of <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC PET. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2008; 62: 667–671.
44. Chiti A, Fanti S, Savelli G i wsp. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1396–1403.
45. Zimmer T, Ziegler K, Bader M, Fett U, Hamm B, Riecken EO, Wiedenmann B: Localisation of neuroendocrine tumours of the upper gastrointestinal tract. *Gut* 1994; 35: 471–475.
46. Zimmer T, Stolzel U, Bader M i wsp. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. *Gut* 1996; 39: 562–568.
47. Angeli E, Vanzulli A, Castrucci M i wsp. Value of abdominal sonography and MR imaging at 0.5 T in preoperative detection of pancreatic insulinoma: a comparison with dynamic CT and angiography. *Abdom Imaging* 1997; 22: 295–303.
48. De Angelis C, Carucci P, Repici A i wsp. Endosonography in decision-making and management of gastrointestinal endocrine tumors. *Eur J Ultrasound* 1999; 10: 139–150.
49. Gouya H, Vignaux O, Augui J i wsp. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 987–992.
50. Anderson MA, Carpenter S, Thompson N i wsp. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2271–2277.
51. Hoeffel C, Job L, Ladam-Marcus V i wsp. Detection of hepatic metastases from carcinoid tumor: prospective evaluation of contrast-enhanced ultrasonography. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2040–2046.
52. Canto MI, Goggins M, Hoeffel C i wsp. Detection of hepatic metastases from carcinoid tumor: prospective evaluation of contrast-enhanced ultrasonography. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2040–2046.
53. Nelson H, Petrelli N, Carlin A. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 583–596.
54. Hiramoto JS, Feldstein VA, LaBerge JM i wsp. Intraoperative ultrasound and preoperative localization detects all occult insulinomas. *Arch Surg* 2001; 136: 1020–1026.
55. Mork H, Ignee A, Schuessler G i wsp. Analysis of neuroendocrine tumour metastases in the liver using contrast-enhanced ultrasonography. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 652–662.
56. Yamao K, Nakamura T, Suzuki T i wsp. Endoscopic diagnosis and staging of mucinous cystic neoplasms and intraductal papillary-mucinous tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10: 142–146.
57. Yasuda K, Sakata M, Ueda M i wsp. The use of pancreatoscopy in the diagnosis of intraductal papillary mucinous tumor lesions of the pancreas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 53–57.



58. Attili F, Capurso G, Vanella G i wsp. Diagnostic and therapeutic role of endoscopy in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Dig Liver Dis* 2013; 1590–8658.
59. Neumann H, Fry LC, Neurath F. Review article on current applications and future concepts of capsule endoscopy. *Digestion* 2013; 87: 91–97.
60. Fukumoto A, Manabe N, Tanaka S i wsp. Usefulness of EUS with double-balloon enteroscopy for diagnosis of small-bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 412–420.
61. Domagk D, Bretthauer M, Lenz P i wsp. Carbon dioxide insufflation improves intubation depth in double-balloon enteroscopy: a randomized, controlled, double-blind study. *Endoscopy* 2007; 39: 1064–1067.
62. May A, Nachbar L, Pohl J i wsp. Endoscopic interventions in the small bowel using double balloon enteroscopy: feasibility and limitations. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 527–535.
63. Kopacova M, Rejchrt S, Tachei I i wsp. Hyperamylasaemia of uncertain significance associated with oral double-balloon enteroscopy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 1133–1138.
64. Milewski J, Rydzewska G. Enteroskopia dwubalonowa — nowa technika diagnostyki i terapii endoskopowej chorób jelita cienkiego. *Przeegl Gastroenterol* 2006; 1: 54–59.
65. Kosmala W, Milewski J, Rydzewska G. Cztery lata doświadczeń w enteroskopii dwubalonowej na świecie. *Przeegl Gastroenterol* 2007; 2: 305–310.
66. Rossi P, Baert A, Passariello R i wsp. CT of functioning tumors of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 144: 57–60.
67. Van Hoe L, Gryspeerd S, Marchal G i wsp. Helical CT for the preoperative localization of islet cell tumors of the pancreas: value of arterial and parenchymal phase images. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 1437–1439.
68. Procacci C, Carbognin G, Accordini S i wsp. Nonfunctioning endocrine tumors of the pancreas: possibilities of spiral CT characterization. *Eur Radiol* 2001; 11: 1175–1183.
69. Fidler JL, Fletcher JG, Reading CC i wsp. Preoperative detection of pancreatic insulinomas on multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 775–780.
70. Kumbasar B, Kamel IR, Tekes A, Eng J, Fishman EK, Wahl RL. Imaging of neuroendocrine tumors: accuracy of helical CT versus SRS. *Abdom Imaging* 2004; 29: 696–700.
71. Cwikla JB, Buscombe JR, Caplin ME i wsp. Diagnostic imaging of carcinoid metastases to the abdomen and pelvis. *Med Sci Monit* 2004; 10: 9–16.
72. Vinning DJ, Gelfand DW, Bechtold RE i wsp. Technical feasibility of colon imaging with helical CT and virtual reality. *Am J Roentgenol* 1994; 162: 104.
73. Fletcher JG, Lumboldt W. CT colonography current status, research directions and comparison. *Eur Radiol* 2000; 10: 786–801.
74. Gluecker TM, Johnson CD, Harmsen WS i wsp. Colorectal cancer screening with CT colonography, colonoscopy, and double-contrast barium enema examination: prospective assessment of patient perceptions and preferences. *Radiology* 2003; 227: 378–384.
75. 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.
76. 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.
77. Ginnerup Pedersen B, Rosenkilde M, Christiansen TE i wsp. Extracolonic findings at computed tomography colonography are a challenge. *Gut* 2003; 52: 1744–1747.
78. 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.
79. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R i wsp. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology* 2000; 214: 483–490.
80. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J i wsp. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2005; 23: 70–78.
81. Reguła 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.
82. Leszczyński S, Pilch-Kowalczyk J. Diagnostyka obrazowa układ trawienny PZWL 2012.
83. Reubi JC, Schar JC, Waser B i wsp. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1–SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 273–282.
84. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Oei HY i wsp. Somatostatin-receptor scintigraphy in gastroenteropancreatic tumors. An overview of European results. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 733: 416–424.
85. Decristoforo C, Mather SJ, Cholewinski W i wsp. 99mTc-EDDA/HYNICTOC: a new 99mTc-labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours; first clinical results and inpatient comparison with 111In-labelled octreotide derivatives. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1318–1325.
86. Hubalewska A, Fröss K, Mikołajczak R i wsp. 99mTc-EDDA/HYNIC TATAE scintigraphy: A method for diagnosis and staging of NET? *Medimond* 2004; 1483–1487.
87. Hubalewska-Dydejczyk A, Frass-Baron K, Mikołajczak R i wsp. 99mTc-EDDA/HYNIC-octreotate scintigraphy, an efficient method for the detection and staging of carcinoid tumours: results of 3 years' experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 1123–1133.
88. Hubalewska-Dydejczyk A, Sowa-Staszczak A, Tomaszuk M. Comment on: Somatostatin receptor SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 1656–1657.
89. Krausz Y, Freedman N, Rubinstein R i wsp. 68Ga-DOTA-NOC PET/CT imaging of neuroendocrine tumors: comparison with <sup>111</sup>In-DTPAoctreotide (OctreoScan®). *Mol Imaging Biol* 2011; 13: 583–593.
90. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB i wsp. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2004–2010.
91. Ambrosini V, Campana D, Bodei L i wsp. 68Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010; 51: 669–673.
92. Balogova S, Talbot JN, Nataf V i wsp. 18F-fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 943–966.
93. Scanga DR, Martin WH, Delbecke D. Value of FDG PET imaging in the management of patients with thyroid, neuroendocrine, and neural crest tumors. *Clin Nucl Med* 2004; 29: 86–90.
94. Severi S, Nanni O, Bodei L i wsp. Role of 18FDG PET/CT in patients treated with 177Lu-DOTATATE for advanced differentiated neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 881.
95. Koopmans KP, Neels ON, Kema IP i wsp. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: Molecular uptake mechanisms and clinical results. *Crit Rev in Oncol Hematol* 2009; 71: 199–213.
96. Cwikla JB, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski KG i wsp. Diagnostic imaging approach to gastro-entero-pancreatic carcinomas of neuroendocrine origin — single NET center experience in Poland. *Neuro Endocrinol Lett* 2007; 28: 789–800.
97. Rufini V, Calcagni ML, Baum RP. Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 228–247.
98. Kos-Kudła B, Cwikla J, Jarząb i wsp. Polish diagnostic and therapeutic guidelines in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP NET). *Endokrynol Pol* 2006; 57: 267–272.
99. Lee SY, Cheow PC, Teo JY i wsp. Surgical treatment of neuroendocrine liver metastases. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 146590.
100. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom i wsp. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (supl. 7): 124–130.
101. Szawłowski AW. Zasady rozpoznawania i leczenia nowotworów złośliwych. W: Noszczyk W (red.). *Chirurgia*. Tom I. Wyd. PZWL, Warszawa 2005: 123–134.
102. Le Treut YP, Gregoire E, Klempnauer J i wsp. Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe — results and trends in patient selection. *Ann Surg* 2013; 257: 807–815.
103. Gu P, Wu J, Newman E i wsp. Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors of gastroesophageal and pancreatic origin. *Int J Hepatol* 2012; 10: 1155–1163.
104. Kudo A, Ban D, Akashi T i wsp. Prognoses of GEP-Nets with undetermined malignant potentials of their primary Sites. *Hepato-Gastroenterol* 2012; 59: 1682–1686.
105. Pavel M, Baudin E, Couvelard A i wsp. ENETS Consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 157–176.
106. Gedaly R, Daily ME, Davenport D i wsp. Liver transplantation for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: an analysis of the UNOS database. *Arch Surg* 2011; 146: 953–958.
107. Máthé Z, Tagkalos E, Paul A i wsp. Liver transplantation for hepatic metastases of neuroendocrine pancreatic tumors: a survival-based analysis. *Transplantation* 2011; 91: 575–582.
108. Fendrich V, Bartsch DK. Surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 299–311.
109. Kiran K, Turaga KK, Kvolis LK. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2011; 61: 113–132.
110. De Angelis C, Pellicano R, Rizzetto M i wsp. Role of endoscopy in the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2011; 57: 129–137.
111. Arnold R, Chen YJ, Costa F i wsp. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 227–233.
112. Antillon MR, Chen Y. Leczenie endoskopowe nowotworów żołądka. W: Ginsber G, Kochman ML, Norton J, Gostout ChJ (eds.) *Kliniczna endoskopia przewodu pokarmowego*. Medipage, Warszawa 2009: 533–560.

113. Gotoda T, Kondo H, Ono H i wsp. A new endoscopic mucosal resection (EMR) procedure using an insulation-tipped diathermic (IT) knife for rectal flat lesions. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 560–563.
114. Öberg K, Kvols L, Caplin M i wsp. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15: 966–973.
115. Melen-Mucha G, Lawnicka H, Kierszniewska-Stepien D i wsp. The place of somatostatin analogs in the diagnosis and treatment of the neuroendocrine glands tumors. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2006; 1: 237–254.
116. Öberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2001; (supl. 2): 111–114.
117. Jawiarczyk A, Bolanowski M, Syrycka J i wsp. Effective therapy of insulinoma by using long-acting somatostatin analogue. A case report and literature review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120: 68–72.
118. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C i wsp. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656–4663.
119. Eriksson B, Öberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000; 62 (supl. 1): 33–38.
120. Caplin A, Ruzniewski 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.
121. Falconi M, Plockinger U, Kwekkeboom DJ i wsp. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 196–211.
122. Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivieri S i wsp. Interest of Chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 644–652.
123. Deptała A, Asendrych A, Omyła-Staszewska J i wsp. Rola terapii systemowej w leczeniu guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego. *Przegląd Gastroenterol* 2006; 1: 10–15.
124. 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.
125. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Eng J Med* 1980; 303: 1189–1194.
126. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S i wsp. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Eng J Med* 1992; 326: 519–523.
127. O'Toole D i wsp. Handbook of GEP and Thoracic NET 2011: 131–134.
128. Delaunoy T, Ducreux M, Boige V i wsp. The doxorubicin-streptozocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma: a judicious opinion? *Eur J Cancer* 2004; 40: 515–520.
129. Kouvaraki MA, Ajani JA, 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: 4710–4719.
130. Vilar E, Salazar R, Perez-Garcia J i wsp. Chemotherapy and role of the proliferation marker Ki-67 in digestive neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 221–232.
131. Hainsworth JD, Spigel DR, Litchy S i wsp. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3548–3554.
132. Hentic O, Couvelard A, Rebours V i wsp. Ki-67 index, tumor differentiation, and extent of liver involvement are independent prognostic factors in patients with liver metastases of digestive endocrine carcinomas. *Endocr Relat Cancer* 2010; 18: 51–59.
133. Paganelli G, Bodei L, Handkiewicz Junak D i wsp. 90Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide in therapy of neuroendocrine malignancies. *Biopolymers* 2002; 66: 393–398.
134. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH i wsp. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2754–2762.
135. 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.
136. 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.
137. Imhof A, Brunner P, Marinček N i wsp. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2416–2422.
138. Filice A, Fraternali A, Frasoldati A i wsp. Radiolabeled somatostatin analogues therapy in advanced neuroendocrine tumors: a single centre experience. *J Oncol* 2012; 2012: 320198.
139. 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. *Radiother Oncol* 2012; 102: 45–50.
140. Kunikowska J, Królicki L, Sowa-Staszczak A i wsp. Polish experience in Peptide receptor radionuclide therapy. *Recent Results Cancer Res* 2013; 194: 467–478.
141. 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.
142. Sowa-Staszczak A, Pach D, Stefańska A i wsp. Case report of a patient with initially inoperable well-differentiated midgut neuroendocrine tumor (WDNT)-PRRT and long-acting somatostatin analogs as the neoadjuvant therapy. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2012; 26: 15: 137–139.
143. Buscombe JR, Cwikla JB, Caplin ME i wsp. Long-term efficacy of low activity meta-[131I]iodobenzylguanidine therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumours depends on initial response. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 969–976.
144. Bomanji JB, Papathanasiou ND. <sup>111</sup>In-DTPA0-octreotide (Octreoscan), <sup>131</sup>I-MIBG and other agents for radionuclide therapy of NETs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39 (supl. 1): S113–125.
145. 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.

#### Pozostali uczestnicy II Konferencji Okrągłego Stołu:

**Elżbieta Andrysiak-Mamos** (Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin), **Tomasz Bednarczuk** (Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa), **Marek Bolanowski** (Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław), **Andrzej Cichoński** (Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa), **Andrzej Deptała** (Klinika Onkologii i Hematologii, Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie, Warszawa, Zakład Profilaktyki Onkologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa), **Wanda Foltyn** (Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Marek Hartleb** (Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Alicja Hubalewska-Dydejczyk** (Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków), **Arkadiusz Jeziorski** (Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź), **Dariusz Kajdaniuk** (Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Grzegorz Kamiński** (Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa) **Aldona Kowalska** (Klinika Endokrynologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce), **Paweł Lampe** (Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Dariusz Lange** (Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice), **Anna Lewczuk** (Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk), **Magdalena Londzin-Olesik** (Klinika Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Przemysław Majewski** (Zakład Patomorfologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań), **Bogdan Marek** (Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Gabriela Melen-Mucha** (Zakład Immunoendokrynologii, Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź), **Andrzej**

**Nowak** (Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Joanna Pilch-Kowalczyk** (Katedra Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Violetta Rosiek** (Klinika Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Marek Ruchała** (Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Poznań), **Sławomir Rudzki** (Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Leczenia Żywieniowego, Uniwersytet Medyczny, Lublin), **Philippe Ruszniewski** (Department of Gastroenterology, Hospital Beaujon, AP-HP, University Paris VII, Clichy, France),

**Anna Sowa-Staszczuk** (Zakład Medycyny Nuklearnej, Szpital Uniwersytecki, Kraków), **Teresa Starzyńska** (Katedra i Klinika Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin), **Katarzyna Steinhof-Radwańska** (Katedra Radiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Janusz Strzelczyk** (Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Wojciech Zajęcki** (Klinika Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Piotr Zdunowski** (Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa), **Anna Zemczak** (Klinika Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice).