

Nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego i trzustki – najnowsza wiedza, diagnostyka i leczenie

Kiran K. Turaga, MD, MPH, Larry K. Kvols, MD

CA Cancer J Clin 2011, 61: 113-132.

Dr Turaga,

Assistant Professor of Surgery,
Medical College of Wisconsin,
Milwaukee, WI,
Stany Zjednoczone.

Dr Kvols,

Professor and Section Head
Neuroendocrine Oncology,
H. Lee Moffitt Cancer Center,
Tampa, FL, Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:

Larry K. Kvols, MD,
Section Head,
Department of Neuroendocrine
Oncology,
H. Lee Moffitt Cancer Center,
12902 Magnolia Drive,
Tampa, FL 33612;
e-mail: larry.kvols@moffitt.org

STRESZCZENIE

Nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego i trzustki (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor, GEP-NET) występują stosunkowo rzadko. Wywodzą się z rozproszonego układu komórek neuroendokrynnych. Do niedawna tę heterogenną grupę nowotworów uznawano za jednolitą jednostkę chorobową, co ukrywało ich różnorodność. Największym osiągnięciem ostatnich dziesięcioleci było uświadomienie sobie tej różnorodności. Na poprawę wykrywalności GEP-NET wyraźnie wpłynęły postępy w patomorfologicznej diagnostyce i klasyfikacji, a także uwidocznienie nowotworów podczas ultrasonografii endoskopowej oraz fuzyjne obrazowanie receptorów somatostatynowych. Osiągnięcia w zakresie badań genetycznych i molekularnych umożliwiły wskazanie molekularnych punktów uchwytu leczenia chorych na te nowotwory. Podstawową metodą leczenia chorych na GEP-NET jest nadal operacja, coraz bardziej wspierana przez techniki radiologii interwencyjnej, m.in. embolizację. Leczenie chorych z przerzutami stało się zdecydowanie skuteczniejsze dzięki wprowadzeniu kilku nowych leków, w tym inhibitorów kinazy tyrozynowej, inhibitorów celu rapamycyny u ssaków oraz oktreotatu DOTA (kwas 1,4,7,10-tetraazacyklododekano-1,4,7,10-czterooctowy) znakowanego itrem 90 lub lutetem 177. Mimo znaczących postępów w poznaniu GEP-NET i leczeniu dotkniętych nimi chorych przeżycie nie zmieniło się znacząco, dlatego konieczne jest opracowywanie nowych metod, co wymaga prowadzenia dalszych wielośrodkowych badań krajowych i międzynarodowych.

WPROWADZENIE

W 1907 r. w brzemienym w skutki artykule, opublikowanym na łamach *Frankfurt Journal of Pathology*, Oberndorfer wprowadził pojęcie „Karzinoide”. Od tego czasu nastąpił istotny postęp w diagnostyce GEP-NET oraz leczeniu dotkniętych nimi chorych.¹ Ze względu na złożony oraz niejednorodny charakter tych nowotworów, a także stosunkową rzadkość ich występowania, znakomita większość tych osiągnięć przypadła na drugą połowę XX wieku dzięki opisom sporadycznych zachorowań. Ostatnie osiągnięcia zostały zapoczątkowane przez działania zmierzające do podejmowania wielośrodkowych badań i powszechną wymianę informacji. Celem tego artykułu jest przedstawienie niektórych spośród najnowszych osiągnięć w poznaniu, rozpoznawaniu i leczeniu tych godnych zainteresowania nowotworów.

EPIDEMIOLOGIA I TERMINOLOGIA

Nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego i trzustki wywodzą się z komórek układu neuroendokrynnego rozproszonego w przewodzie pokarmowym. Należą do nich przede wszystkim, choć nie wyłącznie, nowotwory z grupy rakowiaka, których nazwa „karcynoid” pochodzi od niemieckiego słowa „karzinoide”, oznaczającego „podobny do raka”. Użycie anatomicznego określenia „karcynoid” skrytykowane, ponieważ nie oddaje ono w pełni potencjału złośliwego niektórych spośród tych nowotworów.² Ponadto mianem karcynoidu określano również zamiennie zespół rozwijający się w następstwie uwolnienia biologicznie czynnych amin, którego charakterystycznymi objawami są m.in. zaczerwienienie skóry oraz biegunka. W przeciwieństwie jednak do innych nowotworów hormonalnie czynnych zespół ten nie zawsze występował w przebiegu rakowiaków. Dlatego w aktualnych systemach nazewnictwa, utworzonych przez European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) oraz przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), przyjęto termin nowotwory endokrynne przewodu pokarmowego i trzustki. Odpowiada on nowotworom pochodzenia nabłonkowego, występującym w przewodzie pokarmowym (gastrointestinal tract, GI) i cechującym się różnicowaniem neuroendokrynnym (tab. 1).³⁻⁷

Próbę klasyfikacji tych nowotworów podjęli w 1963 r. William i Sandler. Opierając się na ich pochodzeniu zarodkowym, wyróżnili nowotwory wywodzące się z przedniej, środkowej i tylnej części prajelita (ryc. 1). Do czasu wprowadzenia klasyfikacji WHO w 2000 r.,

a następnie w 2004 r., które mimo ujednoczenia sposobu klasyfikowania nadal nie są w stanie wychwycić heterogennego charakteru tych nowotworów, wykorzystywano wiele innych systemów klasyfikacji.² Nieco później ENETS zaproponowało wykorzystanie klasyfikacji stopnia zaawansowania TNM, uwzględniającej wielkość pierwotnego ogniska nowotworu, zajęcie węzłów chłonnych oraz występowanie przerzutów odległych. Uzupełniono ją systemem oceny stopnia złośliwości histologicznej nowotworu.^{5,6} Zdaniem niektórych autorów oparcie się na tej klasyfikacji ułatwia przewidywanie wyników leczenia dokładniej niż klasyfikacja histologiczna WHO z 2000 r. oraz system oceny stopnia zaawansowania nowotworu American Joint Committee on Cancer.⁸ Trwają prace nad kolejnym uaktualnieniem klasyfikacji WHO, a nowe systemy nazewnictwa uwzględniają zróżnicowanie histologiczne i stopnie złośliwości GEP-NET (tab. 1). Zróżnicowanie NET odzwierciedla stopień podobieństwa komórek nowotworowych do prawidłowych komórek tkanki, z której się wywodzą, natomiast stopień złośliwości oznacza biologiczną agresywność nowotworu.²

Z powodu tych problemów z klasyfikacją i niewypracowania dotąd wspólnego stanowiska trudno ustalić rzeczywistą częstość występowania GEP-NET. Badania pośmiertne 16 294 zmarłych, przeprowadzone w latach 1958-69, wykazały, że jest ona stosunkowo duża, wyniosła bowiem 8,4 guza z grupy rakowiaka na 100 000 osób z populacji na rok.⁹ Europejskie badania populacyjne ujawniły częstość występowania wynoszącą 1,1 na 100 000 osobolat,¹⁰ natomiast w innym badaniu wykazano, że wyniosła ona 2,0 dla mężczyzn

TABELA 1

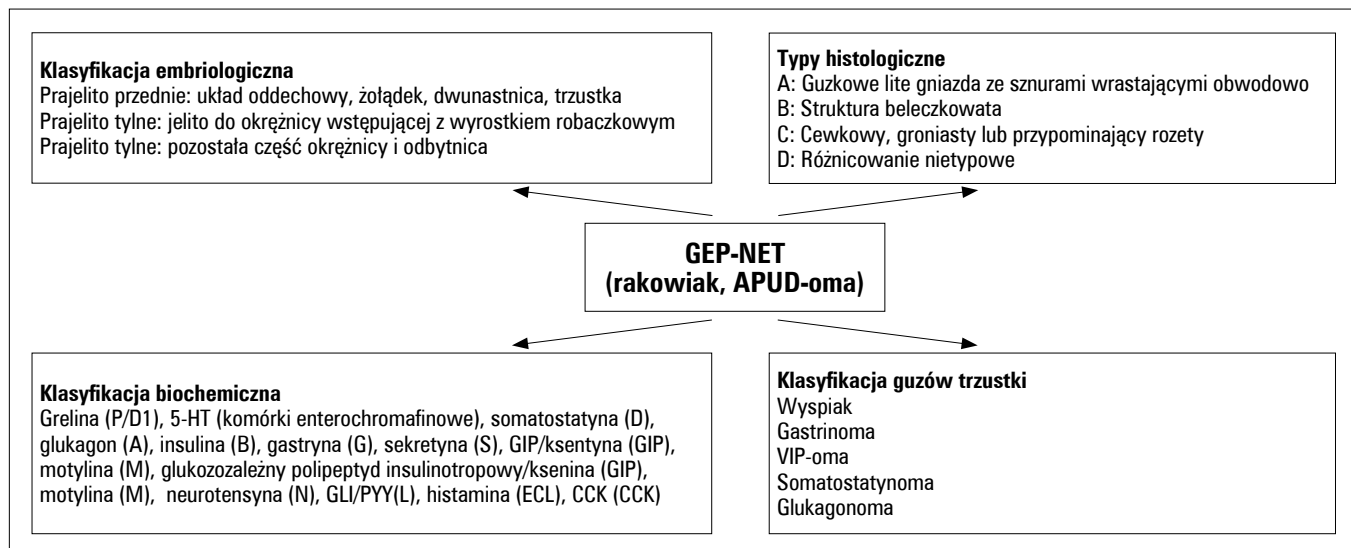
Systemy nazewnictwa GEP-NET			
Stopień złośliwości ^a	ENETS ^{5,6}	WHO 2010 ³	Hochwald 2002 ⁷
Niski	Guz neuroendokrynnny, stopień 1	Nowotwór neuroendokrynnny, stopień 1	Dobrze zróżnicowany nowotwór endokrynnny trzustki, niskiego stopnia
Średni	Guz neuroendokrynnny, stopień 2	Nowotwór neuroendokrynnny, stopień 2	Dobrze zróżnicowany nowotwór endokrynnny trzustki, średniego stopnia
Wysoki	Rak neuroendokrynnny, stopień 3, rak drobnokomórkowy	Rak neuroendokrynnny, stopień 3, rak drobnokomórkowy	Ślabo zróżnicowany rak endokrynnny trzustki, rak drobnokomórkowy
	Rak neuroendokrynnny, stopień 3, rak wielkokomórkowy	Rak neuroendokrynnny, stopień 3, rak wielkokomórkowy	Ślabo zróżnicowany rak endokrynnny trzustki, rak wielkokomórkowy

GEP-NET – nowotwór neuroendokrynnny przewodu pokarmowego i trzustki, ENETS – European Neuroendocrine Tumor Society, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

^aW tej skali za złośliwość GEP-NET niskiego stopnia uznano <2 mitozy/10 pól w dużym powiększeniu (HPF) i wartość wskaźnika Ki-67 <3%, za złośliwość średniego stopnia 2-20 mitoz/10 HPF lub wartość wskaźnika Ki-67 3-20%, za złośliwość wysokiego stopnia >20 mitoz/10 HPF lub wartość wskaźnika Ki-67 >20%. Dla nowotworów trzustki za złośliwość niskiego stopnia uznaje się <2 mitozy/50 HPF i niewystępowanie cech martwicy, złośliwość średniego stopnia 2-50 mitoz/50 HPF lub występowanie ogniskowej martwicy, za złośliwość wysokiego stopnia >50 mitoz/50 HPF.

Zaadaptowano z zgodą z: Klimstra DS., Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010;39:707-712.

RYCINA 1



Klasyfikacja nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego i trzustki (GEP-NET). APUD-oma – nowotwór endokryny wywodzący się z komórek układu APUD, 5-HT – 5-hydroksytryptamina (serotonina), GIP – glukozależny polipeptyd insulinotropowy, GLI/PYY – glukagonopodobne immunoreaktanty/peptyd podobny do polipeptydu trzustkowego z N-końcowym amidem tyrozynowym, ECL – komórka enterochromafinopodobna, CCK – cholecystokina, VIP-oma – rzadki nowotwór endokryny wytwarzający naczynioruchowy peptyd jelitowy.

i 2,4 dla kobiet.¹¹ W innych doniesieniach pochodzących z ośrodków europejskich podano mniejsze wskaźniki częstości występowania dostosowanej do wieku (0,7-0,8 w Anglii¹² i 0,6 w Toskanii¹³). Yao i wsp.¹⁴ szczegółowo przeanalizowali bazę danych Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) National Cancer Institute. Stwierdzili, że częstość występowania guzów z grupy rakowiaków wyniosła 5 na 100 000 osobolat, natomiast dla GEP-NET oszacowali ją na 2,89 na 100 000 osobolat (całkowita częstość występowania) – (częstość występowania GEP-NET płuca, grasicy oraz nieustalonego pochodzenia). W latach 1972-2004 całkowita dostosowana do wieku częstość występowania rakowiaków jelita cienkiego i przewodu pokarmowego zwiększyła się odpowiednio o 460 i 720%. Można to przypisać częstszemu rozpoznawaniu rakowiaków metodami endoskopowymi i radiologicznymi.¹⁴ Ponadto stwierdzono zwiększoną częstość występowania tych nowotworów zarówno w populacji osób rasy kaukaskiej (274%), jak i w populacji Amerykanów pochodzenia afrykańskiego (500%) (ryc. 2). Odsetek 5-letnich przeżyć chorych na rakowiaka jelita cienkiego nadal wynosi 60%. W ciągu ostatnich 30 lat opisywano niewielką poprawę, choć ostatnie dane pochodzące z rejestru hiszpańskiego ujawniły, że 5-letnie przeżycie w tej grupie chorych sięga 77%.¹⁵

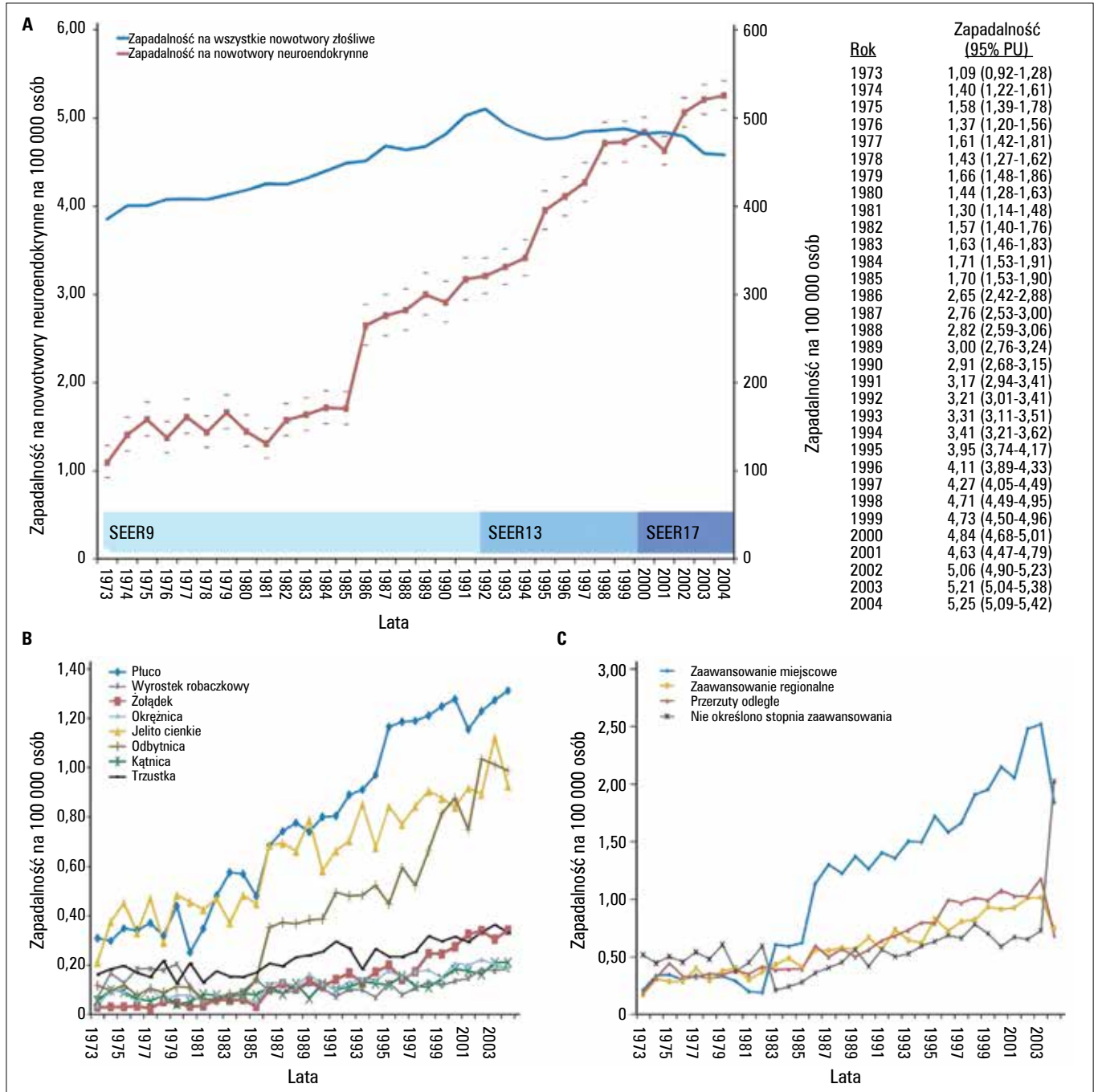
Wśród GEP-NET dobrze zbadano podgrupę rakowiaków. Występują one w całym przewodzie pokarmowym. Większość z nich (31%) stwierdza się w jelicie krętym, a roczna częstość ich występowania wynosi

0,67 na 100 000 osobolat.¹⁴ Kolejne najczęstsze umiejscowienia GEP-NET to odbytnica (21%) oraz wyrostek robaczkowy (17% zmian to zmiany łagodne, a 1% złośliwe). Pozostałe umiejscowienia są następujące: okrężnica (12%), żołądek (6%) oraz inne odcinki jelita cienkiego (dwunastnica – 4% i jelito czcze – 3%).¹⁶ Częstość występowania rakowiaków w wyrostku robaczkowym, dawniej największa, z czasem zmniejszyła się. Z wcześniejszych badań ankietowych, np. przeprowadzonego w latach 1950-69 badania End Results Group, wynikało, że w wyrostku robaczkowym rozpoznawano 43,9% wszystkich rakowiaków. Obecne dane SEER szacują, że odsetek ten wynosi 12,2%.¹⁶ Epidemiologię nowotworów wewnątrzwydzielniczych trzustki poznano słabo z uwagi na ich heterogenną klasyfikację, a podsumowanie dotychczasowych danych przedstawiono w tabeli 2. Najczęstszymi NET trzustki są nowotwory nieczynne hormonalnie oraz wyspiaki.

OSIĄGNIĘCIA BIOLOGII KOMÓREK NEUROENDOKRYNYCH

GEP-NET wywodzą się z komórek układu neuroendokryny (diffuse neuroendocrine system, DNES), rozsianych w całym przewodzie pokarmowym. Do niedawna uważano, że powstają one z migrujących komórek grzebienia nerwowego. W rzeczywistości ich źródłem okazały się miejscowe wielopotencjalne komórki

RYCINA 2



Zapadalność na nowotwory neuroendokrynne w latach 1973-2004. SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results), 95% PU – 95% przedział ufności. Przedrukowano za zgodą z: Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. 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. Copyright 2008 American Society of Clinical Oncology.

TABELA 2

Epidemiologia endokrynych nowotworów trzustki				
Podtyp	Częstość występowania (%)	Wiek w chwili rozpoznania (dekada)	Stosunek mężczyźni/kobiety	Przeżycie 5-letnie (%)
Wyspiak	20-30	Piąta	0,7:1	80-95
Gastrinoma	15-20	Szósta	1,5-2:1	50-70
Glucagonoma	1-3	Piąta	1:1	50-60
VIP-oma	2-4	Czwarta lub piąta	0,3:1	40-50
Somatostatynoma	0-1	Szósta	1:1	20-40
Guzy nieczynne hormonalnie oraz PP-oma	10-50	Czwarta lub piąta	0,86:1	30-50

VIP-oma – rzadki nowotwór neuroendokryny wytwarzający naczynioruchowy peptyd jelitowy, PP-oma – nowotwór neuroendokryny wytwarzający nadmiar polipeptydu trzustkowego.

Zaadaptowano za zgodą z: Modlin I, Zikusoka M, Kidd M, Latich I, Eick G, Romanyszyn J. The history and epidemiology of neuroendocrine tumors. W: Caplin M, Kvols L, eds. Handbook of Neuroendocrine Tumors. 1st ed. Bristol, Wielka Brytania: Bioscientifica 2006:7-37, Mansour JC, Chen H. Pancreatic endocrine tumors. J Surg Res 2004;120:139-161, Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma-incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. Mayo Clin Proc 1991;66:711-719, Friesen SR. Update on the diagnosis and treatment of rare neuroendocrine tumors. Surg Clin North Am 1987;67:379-393, Long RG, Bryant MG, Mitchell SJ, Adrian TE, Polak JM, Bloom SR. Clinicopathological study of pancreatic and ganglioneuroblastoma tumours secreting vasoactive intestinal polypeptide (vipomas). Br Med J (Clin Res Ed) 1981;282:1767-1771, Smith SL, Branton SA, Avino AJ, et al. Vasoactive intestinal polypeptide secreting islet cell tumors: a 15-year experience and review of the literature. Surgery 1998;124:1050-1055.

macierzyste GI, są one zatem pochodzenia endodermalnego.^{17,18} Komórki wewnątrzwydzielnicze przewodu pokarmowego są wysoko wyspecjalizowane i gromadzą substancje hormonalne w organellach zwanych pęcherzykami wydzielniczymi, które występują w postaci dużych pęcherzyków z gęstym elektronowo rdzeniem (large dense core vesicle, LDCV) oraz mikropęcherzyków podobnych do mikropęcherzyków synaptycznych (synaptic-like microvesicle, SLMV).¹⁹ Jelitowe komórki DNES są nadzwyczaj heterogenne i wyróżnia się wśród nich 14 typów (ryc. 1, klasyfikacja biochemiczna). Tym samym tworzą największy narząd wydzielania wewnątrznego w ustroju. Nie poznano w pełni mechanizmów zapoczątkowujących różnicowanie DNES, choć wśród prawdopodobnych czynników transkrypcyjnych wymienia się atonalny homolog 1, neurogeninę 3 oraz NeuroD.²⁰

Wydzielanie hormonów peptydowych wypełniających LDCV jest regulowane przez receptory połączone z białkiem G, receptory bramkowane jonami oraz receptory wykazujące aktywność kinazy tyrozynowej. Chromogranina A (chromogranin A, CgA) jest kwaśną glikoproteiną ekspresjonowaną w ziarnistościach wydzielniczych większości prawidłowych oraz nowotworowych komórek neuroendokrynych. Najczęściej oceniane antygeny układu neuroendokrynego są umiejscowione w cytozolu (np. swoista enolaza neurogena i białkowy produkt genu 9,5) albo związane z pęcherzykami wydzielniczymi (chromogranina w LDCV i synaptofizyna w SLMV). Wyniki ostatnich badań wykazały ekspresję izoform pęcherzykowego transportera monoaminowego (vesicular monoamine transporter iso-

form, VMAT) (VMAT-1 w LDCV i VMAT-2 w LDCV komórek enterochromafinopodobnych), neuroendokrynnego białka wydzielniczego 55, synaptycznego białka pęcherzykowego 2 i cząsteczki adhezyjnej komórek nerwowych (neural cell adhesion molecule, NCAM) na powierzchni komórek neuroendokrynych.⁴

Wydzielanie amin bioaktywnych regulują bodźce mechaniczne i chemiczne. Cyklaza adenylowa, receptory β -adrenergiczne oraz przysadkowy polipeptyd aktywujący cyklazę adenylową tworzą szlaki aktywujące, podczas gdy somatostatyna (przez receptor somatostatynowy 2), acetylocholina (przez muskarynowy receptor cholinergiczny M4) oraz kwas γ -aminomasłowy (gamma-aminobutyric acid, GABA, przez receptor GABA-A) są sygnałami hamującymi. Właśnie wydzielanie amin aktywnych biologicznie nadaje GEP-NET wyjątkowe cechy biologiczne.^{4,20}

OSIĄGNIĘCIA GENETYKI MOLEKULARNEJ

Większość GEP-NET powstaje sporadycznie. Poznanie zjawisk genetyki molekularnej zespołów podatności na rozwój nowotworów, w których występują GEP-NET, w dużej mierze ułatwiło zrozumienie genetycznych podstaw choroby.²¹ Wykazano, że w powstawaniu GEP-NET biorą udział różne nieprawidłowości, takie jak mutacje punktowe, delecje, metylacja oraz utrata lub zwiększenie liczby chromosomów.^{22,23} Poniżej zostaną omówione niektóre zagadnienia genetyki molekularnej i klinicznej rodzinnego występowania GEP-NET, w tym charakterystyka genów supresorowych nowotworu,

TABELA 3

Charakterystyka anatomiczna, kliniczna i biochemiczna GEP-NET				
Umiejscowienie	Peptydy/aminy	Cechy kliniczne	Przerzuty	MEN-1
Prajelito przednie				
Oskrzela, grasicca, żołądek, pierwsza część dwunastnicy	5-HTP, histamina, ACTH, CRH, GH, gastryna	Niedrożność dróg oddechowych, nietypowe zaczerwienienie skóry, zespoły hormonalne	Wątroba, węzły chłonne, kości	10%
Prajelito środkowe				
Druga część dwunastnicy, jelito czcze, jelito kręte, prawa część okrężnicy	5-HT, tachykininy, prostaglandyny, bradykininy, inne	Niedrożność jelit, typowe zaczerwienienie skóry, świszczący oddech, biegunka (zespół rakowiaka)	Wątroba (60-80%), – węzły chłonne	–
Prajelito tylne				
Od okrężnicy poprzecznej do odbytnicy	Miejscowe wytwarzanie somatostatyny, peptydu YY, glicentyny, neurotensyny, 5-HTP	Rozpoznanie przypadkowe, objawy miejscowe	Kości (5-40%)	–
Trzustka				
Wyspiak	Insulina, proinsulina	Neuroglikopenia, triada Whipple`a	10%	5-10%
Gastrinoma	Gastryna	ZES (wrzód trawienny, bóle w nadbrzuszu, biegunka)	60-90%	25%
VIP-oma	VIP	Wodnista biegunka, hipokaliemia, achlorhydria	80%	10%
Glukagonoma	Glukagon	Nekrolityczny rumień wędrujący, cukrzyca, wyniszczenie	80-90%	5-17%
Somatostatynoma	Somatostatyna	Kamica żółciowa, cukrzyca, biegunka tłuszczowa, achlorhydria	60-70%	5-10%
Guzy nieczynne hormonalnie	Polipeptyd trzustkowy	Efekt masy	60%	20-30%
GRF-oma	Czynniki uwalniające hormon wzrostu	Akromegalia	–	20%

GEP – przewod pokarmowy i trzustka, MEN-1 – zespół mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych, 5-HTP – 5-hydrokсыtryptofan, ACTH – hormon adrenokortykotropowy, CRH – hormon uwalniający kortykotropinę, GH – hormon wzrostu, 5-HT – 5-hydrokсыtryptamina (serotonina), ZES – zespół Zollingera i Ellisona, VIP-oma – rzadki nowotwór endokryny wydzielający naczynioruchowy peptyd jelitowy, GRF-oma – nowotwory neuroendokryne wydzielające nadmiar czynnika uwalniającego hormon wzrostu.

Zaadaptowano za zgodą z: Kaltsas G, Grossman A. Clinical features of gastroenteropancreatic tumors. In: Caplin M, Kvols L, eds. Handbook of Neuroendocrine Tumors. 1st ed. Bristol, Wielka Brytania: BioScientifica 2006:83-101.

zespołu mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych typu 1 (multiple endocrine neoplasia 1, MEN-1), zespołu von Hippel-Lindau (von Hippel-Lindau, VHL), nerwiakowłókniakowatości 1 (neurofibromatosis 1, NF-1) oraz stwardnienia guzowatego typu 1 i 2 (tuberous sclerosis, TSC).

Zespół MEN-1

Zespół MEN-1 jest zespołem zwiększonej podatności na rozwój nowotworu wewnątrzwydzielniczego dziedziczonym w sposób autosomalny dominujący, w przebiegu którego występują nowotwory przytarczyc, wewnątrzwydzielniczej tkanki jelita i trzustki oraz przedniego płata przysadki mózgowej.²¹ Po pierwotnej nadczynności przytarczyc GEP-NET zajmują drugie miejsce wśród najczęstszych objawów MEN-1 (penetracja genu guzów wydzielających gastrynę wynosi 40%, a rakowiaków żołądka 10%) i tworzą spektrum choroby.²¹ Gen *MEN-1*, położony na chromosomie 11q13, koduje powszechnie ekspresjonowane białko meninę. Mutacje zarodkowe genu *MEN-1* stwierdzono

w 70-90% rodzin obciążonych zespołem MEN-1. Natomiast w rodzinach, w których nie wykryto takich mutacji, mogą występować rozległe delecje lub mutacje intronów, nierozpoznawalne za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy.²¹ W badaniu przeprowadzonym z udziałem chorych na zespół *MEN-1*, poddanych resekcji guzów wewnątrzwydzielniczych trzustki, utratę heterozygotyczności locus *MEN-1* odnotowano w 95% (19 spośród 20) skupisk trzustkowych komórek wewnątrzwydzielniczych wydzielających jeden rodzaj hormonu oraz w 100% mikrogruczołaków trzustki.²⁴

Zespół von Hippel-Lindau

Zespół VHL dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący. Pojawia się w następstwie mutacji zarodkowej w obrębie genu *VHL*. Guzy wewnątrzwydzielnicze trzustki powstają u 11-17% chorych.²⁵ W wyniku mutacji genu *VHL* dochodzi do utraty heterozygotyczności chromosomu 3p, która koreluje z progresją GEP-NET współistniejących z zespołem VHL w kierunku nowotworu złośliwego.²⁶

Nerwiakowłóknikowatość i stwardnienie guzowate

Zarówno NF-1, jak i TSC są zespołami zwiększonej podatności na rozwój nowotworu dziedziczonymi w sposób autosomalny dominujący. W rodzinach dotkniętych tymi zespołami opisywano występowanie rakowiaków brodawki Vatera, somatostatynoma dwunastnicy i trzustki oraz nieczynne hormonalnie GEP-NET. Oba zespoły są spowodowane inaktywacją genów supresorowych nowotworu, takich jak *NF-1* (17q11.2), *TSC-1* (9q34) i *TSC-2* (16p13.3). Neurofibromina (produkt genu *NF-1*) reguluje również czynność genów *TSC-1* oraz *TSC-2* przez cel rapamycyny u ssaków (mammalian target of rapamycin, mTOR). Utrata czynności genu *NF-1* powoduje aktywację mTOR i rozwój nowotworu.²⁷

Sporadyczne GEP-NET

Znacznie mniej wiadomo o genetycznych mechanizmach powstawania sporadycznych GEP-NET. W NET wywodzących się z tylnej części prajelita stwierdzono ekspresję transformującego czynnika wzrostu α (TGF- α) oraz receptora naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR), natomiast w NET pochodzących z przedniej części prajelita częste są delecje i mutacje locus genu *MEN-1*.²⁸ Częstość występowania zwiększenia lub zmniejszenia liczby chromosomów w NET trzustki badano za pomocą analizy utraty heterozygotyczności, porównawczej hybrydyzacji genomowej

i porównawczej hybrydyzacji genomowej na mikro-macierzy jako nośniku. Utratę alleli stwierdzono w loci chromosomu 1p (23-75%), 1q (20-88%), 3p (25-62%), 11p (29-52%), 11q (28-66%) i 22q (38-93%).²⁹⁻³¹ Całkowita częstość występowania mutacji genu *MEN-1* w sporadycznych prymitywnych guzach neuroektodermalnych (primitive neuroectodermal tumors, PNET) waha się od 13 do 38%.^{30,31} W sporadycznych rakowiakach GI najczęstszymi nieprawidłowościami genetycznymi są utrata chromosomu 18 oraz loci 9p i 16q.

W celu wyłonienia profili ekspresji genów towarzyszących skupiskom łagodnych i złośliwych komórek PNET wykorzystuje się obecnie analizę mikromacierzy DNA, przydatność tej metody wymaga jednak potwierdzenia w badaniach prospektywnych.³²

LEPSZE POZNANIE OBRAZU KLINICZNEGO GEP-NET

Obraz kliniczny GEP-NET sklasyfikowano na podstawie anatomicznego umiejscowienia nowotworu oraz czynności hormonalnej jego komórek, wskazując jednocześnie na zdolność guza do uwalniania substancji biologicznie czynnych. Wiele nowotworów uwalnia jednak niewielkie ilości takich substancji, które nie mają znaczenia klinicznego, lub wydziela substancje nieaktywne metabolicznie albo niewłaściwie przetworzone. Większość GEP-NET to nowotwory nieczynne hormonalnie, które ujawniają się dość późno, wywołując efekt masy, tworząc

TABELA 4

Objawy i domniemane mediatory zespołu rakowiaka			
Objawy kliniczne	Częstość występowania (%)	Cechy	Mediatory
Zaczerwienienie skóry	90	Guzy z prajelita przedniego: długotrwały napad, purpurowe zabarwienie skóry, zmiany na twarzy i tułowiu Guzy z prajelita środkowego: krótkotrwały napad, zaczerwienienie skóry	Serotonina, histamina, substancja P, prostaglandyny
Biegunka	70	Wydzielnicza	Serotonina, histamina, VIP, prostaglandyny, gastryna
Ból brzucha	40	Długotrwały	Niedrożność jelit, powiększenie wątroby, niedokrwienie jelit, włóknienie
Obfite pocenie	15		Serotonina, histamina
Teleangiektazje	25	Twarz	Przyczyna nieznana
Choroba serca	30 (prawa część) 10 (lewa część)	Wady zastawek (trójdzielnej i płucnej), niewydolność prawego serca, duszność	Substancja P, serotonina
Rumień lombardzki (pelagra)	5	Zapalenie skóry	Niedobór niacyny

VIP – naczynioruchowy peptyd jelitowy.

Przedrukowano za zgodą z: Massironi S, Sciola V, Peracchi M, Ciafardini C, Spampatti MP, Conte D. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. World J Gastroenterol 2008;14:5377-5384.

przerzuty lub wykazując obie te cechy (tab. 3).^{20,33} Ustalenie rozpoznania dopiero po 5-7 latach od pojawienia się pierwszych objawów choroby zdarza się często i zwiększa prawdopodobieństwo, że nowotwór jest już wówczas zaawansowany lub z przerzutami.²⁰

Klasycznym zespołem objawów występującym w przebiegu czynnych hormonalnie GEP-NET, takich jak rakowiaki, jest zespół rakowiaka. Rozwijają się one w następstwie działania czynników wydzielanych przez nowotwór, jak 5-hydrokсыtryptamina (serotonina, 5-HT), kininy oraz kalikreina, przenikających do krążenia systemowego, ponieważ nie są inaktywowane w krążeniu wrotnym lub tętniczym płucnym. U chorych z przerzutami do wątroby serotonina, tachykininy i inne aminy biologicznie aktywne są uwalniane do krążenia systemowego, wywołując zaczerwienienie skóry, biegunkę i inne objawy zespołu rakowiaka przedstawione w tabeli 4. Rzadko występują przełomy rakowiaka spowodowane gwałtownym uwolnieniem dużych ilości amin biologicznie aktywnych. Zdarza się to u chorych, u których rakowiaki są umiejscowione w górnej lub środkowej części przewodu pokarmowego, a objawami przełomu są: obniżenie wartości ciśnienia tętniczego krwi (rzadko nadciśnienie tętnicze), zaburzenia rytmu serca, świszczący oddech oraz majaczenia. Przełomy rakowiaka nabrały większego znaczenia w epoce wykonywania procedur interwencyjnych, stosowania nowych leków oraz znieczulenia, ponieważ wywoływany przez nie stres może wyzwoić przełom nawet u chorych z dobrze opanowanymi objawami nowotworu. Chorym zagrożonym wystąpieniem przełomu zaleca się profilaktyczne podanie oktreotydu przed zabiegiem.

Wzrost rakowiaków żołądka następuje zwykle powoli, a ich przerzuty tworzą się rzadko. Nowotwory te klasyfikuje się zatem na podstawie wytwarzania przez nie gastryny oraz ich potencjału do złośliwienia. Liczne, drobne i miejscowo zaawansowane ogniska nowotworu, którym towarzyszy nadmierne wydzielanie gastryny, mogą być wtórne do przewlekłego zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka (typ 1) lub do zespołu Zollingera i Ellisona (typ 2). Zespół ten cechuje się występowaniem gastrinoma, w postaci klasycznej umiejscowionego w tzw. trójkącie gastrinoma (wyznaczonym przez połączenie szyi trzustki z jej trzonem, łuk trzeciej części dwunastnicy oraz miejsce połączenia przewodu pęcherzykowego z przewodem żółciowym wspólnym), a jego objawami są nawracające owrzodzenia i biegunka. Natomiast gastrinoma typu 3 to duże zmiany, którym nie towarzyszy hipergastynemia, wykazują za to dużą skłonność do złośliwienia i tworzenia przerzutów. Przerzuty w węzłach chłonnych są opisywane zwykle u 20-50% chorych, zaś przerzuty w wątrobie u 66%.^{33,34}

Rakowiaki dwunastnicy występują rzadziej, wydzielają mniejsze stężenia hormonów działających na układ

serotonergiczny, a rokowanie chorych jest dobre.³⁵ Większe z nich (>2 cm) częściej wywierają efekt masy, którego następstwami są zapalenie trzustki, żółtaczk mechaniczna lub krwawienie. Pierwotne rakowiaki trzustki tworzą podgrupę NET trzustki lub PNET. Zwykle są rozpoznawane późno i często towarzyszy im występowanie zespołu rakowiaka (65%). Wcześniej tworzą przerzuty (69-88%), których ujawnienie wyklucza na ogół możliwość leczenia chirurgicznego, a ich odpowiadź na leczenie jest zła.³⁵

Rakowiaki wywodzące się z DNES najczęściej są umiejscowione w jelicie cienkim. U większości chorych powodują występowanie bólu brzucha i niedrożność jelita cienkiego oraz tworzą przerzuty. Zespół rakowiaka zdarza się rzadziej (7-28%).³⁵ Skłonności tej grupy nowotworów do złośliwienia nie można z pewnością przewidzieć na podstawie ich wielkości, na ogół jednak przyjmuje się, że zmiany wielkości >2 cm częściej mogą tworzyć przerzuty. Ważnym zagadnieniem związanym z pierwotnymi nowotworami jelita cienkiego jest ich zdolność do wywoływania rozległego odczynowego włóknienia krezki, które może spowodować niedrożność lub niedokrwienie jelita. Rokowanie jest uzależnione od regionalnego zaawansowania choroby i występowania przerzutów.

Dawniej sądzono, że rakowiaki najczęściej powstają w wyrostku robaczkowym, obecnie jednak są one częściej wykrywane w jelicie cienkim i odbytnicy.¹⁴ Ta zmiana może wynikać z lepszej wykrywalności zarówno ognisk pierwotnych, jak i przerzutów, ale jej rzeczywistej przyczyny nie badano dokładnie. Większość rakowiaków wyrostka robaczkowego występuje w jego trzeciej części dalszej. Rokowanie jest bardzo dobre, jeśli w badaniu histopatologicznym nie stwierdzono atypii komórek, nowotwór nie nacieka krezki wyrostka, a jego ognisko jest mniejsze niż 2 cm. Pięcioletnie przeżycie wynosi 94% wśród chorych na nowotwór zaawansowany miejscowo i 84% wśród chorych na nowotwór zaawansowany regionalnie.^{14,35} Szczególnym podtypem są rakowiaki z komórek kubkowych, które wykazują zróżnicowanie gruczołowe, ich przebieg jest agresywniejszy w porównaniu z przebiegiem rakowiaków konwencjonalnych, a przerzuty występują u 20-56% chorych.^{36,37}

Rakowiaki okrężnicy umiejscawiają się najczęściej w kątnicy oraz odcinku krętniczo-kątnicznym jelita. Rokują źle, a zespół rakowiaka występuje w ich przebiegu rzadko. W przeciwieństwie do ognisk nowotworu w jelicie cienkim, którym zespół rakowiaka towarzyszy u 10-50% chorych (pojawia się zwykle wraz z rozwojem przerzutów w wątrobie), objawami rakowiaka okrężnicy są najczęściej ból (50%), krwawienie (10-50%) oraz wyczuwalny opór w jamie brzusznej (10-50%), natomiast zespół rakowiaka obserwuje się u niespełna 10% chorych.³⁶ Owa rzadkość jest spowodowana mniejszym wytwarzaniem serotoniny i innych amin biologicznie

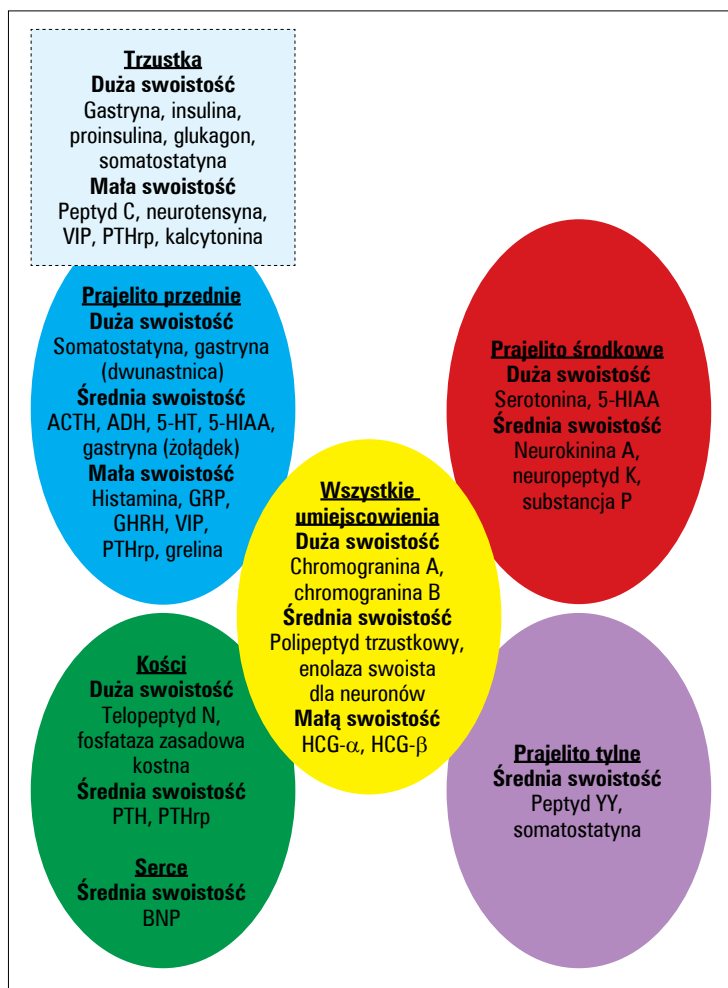
aktywnych przez guzy wywodzące się z dolnego odcinka prajelita. Przeżycie 5-letnie wynosi 70% wśród chorych na nowotwór zaawansowany miejscowo i 20% wśród chorych z przerzutami odległymi. Rakowiaki odbytnicy wytwarzają głównie glukagon, polipeptydy trzustkowe oraz peptyd podobny do glicentyny, rzadziej natomiast 5-HT. Czynnikiem rokowniczymi są zwykle wielkość ogniska nowotworu, naciekanie błony mięśniowej oraz

nietypowy obraz histopatologiczny i w tym przypadku rokowanie jest złe. Ogółem jednak rokowanie tych chorych jest lepsze w porównaniu z rokowaniem chorych na rakowiaki okrężnicy, a 5-letnie przeżycie wśród chorych, u których w chwili rozpoznania nowotwór był zaawansowany miejscowo, sięga 81%.³⁵

Rakowiaki o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią grupę nowotworów zbliżonych biochemicznie do rakowiaków z przerzutami, wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita. Podobne są też 5-letnie odsetki przeżyć w obu grupach.³⁷ Rakowiaki mogą się również wywodzić z układu moczowo-płciowego, a ich objawami są wówczas krwimocz, ból i objawy ogólne.³⁷

Większość NET trzustki osiąga duże rozmiary, a około 50% z nich towarzyszą przerzuty w chwili rozpoznania.^{33,38} Nowotwory czynne hormonalnie wytwarzają wiele substancji biologicznie czynnych, a ich obraz kliniczny jest różny (tab. 3). Najczęstszymi NET trzustki są wyspiaki – zwykle bogato unaczynione, pojedyncze i drobne. Ich doszczętne wycięcie zapewnia choremu prawidłowe spodziewane przeżycie. Gastrinoma są na ogół nowotworami bardzo złośliwymi (w chwili rozpoznania przerzuty występują u 70-80% chorych), umiejscowionymi najczęściej w trójkącie gastrinoma (w 78% badań³⁹), przy czym 40% z nich znajduje się w dwunastnicy. Objawem glukagonoma jest patognomiczna wysypka, tj. nekrolityczny rumień wędrujący, który ma charakter czerwonej wysypki pęcherzowej rozprzestrzeniającej się na podbrzusze, pośladki, kroczce oraz pachwiny. Niekiedy współistnieją dystrofia paznokci, zapalenie czerwieni wargowej oraz zanikowe zapalenie języka. Opanowanie cukrzycy występującej w przebiegu glukagonoma jest zwykle trudne, ale najważniejszym powikłaniem jest choroba zakrzepowo-zatorowa, która powoduje umieralność sięgającą niemal 50%.³³ Przeżycie chorych po operacji jest bardzo dobre – po 5,7 roku obserwacji opisywane przeżycie wyniosło 85%, a wśród chorych z przerzutami 60%.³⁷ VIP-oma (rzadkie nowotwory wewnątrzwydzielnicze wytwarzające naczynioruchowy peptyd jelitowy) oraz somatostatynomia cechują się występowaniem objawów wywołanych nadmiernym wydzielaniem odpowiednio naczynioruchowego peptydu jelitowego i somatostatyny. Rokowanie chorych poddanych operacji jest dobre. Objawami VIP-oma są wodnista biegunka sekrecyjna, hipokaliemia oraz achlorhydria (zespół Verner i Morrisona), natomiast objawami somatostatynomia – biegunka tłuszczowa, achlorhydria, cukrzyca i kamica żółciowa (tab. 3). Pozatrzustkowe somatostatynomia występują w dwunastnicy, przewodzie pęcherzykowym, okrężnicy i odbytnicy. Nowotwory te wywołują najczęściej efekt masy, powodując niedrożność przewodu pokarmowego i zapalenie trzustki, ale opisywano też występowanie cukrzycy i kamicy żółciowej. Guzy dwunastnicy często towarzyszą NF-1. Niemal

RYCINA 3



Swoiste markery surowicze przydatne w rozpoznawaniu nowotworów endokrynnych przewodu pokarmowego i trzustki. Wyróżniono duże, średni i mały stopień swoistości.

VIP – naczynioruchowy peptyd jelitowy, PTHrp – białko związane z parathormonem, ACTH – hormon adrenokortykotropowy, ADH – hormon antydiuretyczny, 5-HT – 5-hydroksytryptamina (serotonina), 5-HIAA – kwas 5-hydroksyindolooctowy, GRP – peptyd uwalniający gastrynę, GHRH – hormon uwalniający hormon wzrostu, HCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa, PTH – parathormon, BNP – mózgowy peptyd sodopędny. Zaadaptowano z: Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol 2008;9:61-72 za zgodą Elsevier.

40% NET trzustki nie wykazuje czynności hormonalnej i występuje pojedynczo, z wyjątkiem guzów w przebiegu MEN-1, które są mnogie.³⁷

POSTĘPY W OZNACZANIU MARKERÓW BIOCHEMICZNYCH I TKANKOWYCH

Poza obrazem klinicznym i cechami histopatologicznymi rozpoznawanie GEP-NET w dużej mierze opiera się na markerach biochemicznych. Kilka z nich wskazuje na występowanie określonych rodzajów nowotworu, niektóre natomiast, np. chromogranina, są nieswoiste, ale czułe (ryc. 3). Chromogranina A (CgA) jest kwaśną glikoproteiną ulegającą ekspresji w ziarnistościach wydzielniczych większości rodzajów prawidłowych oraz nowotworowych komórek neuroendokrynnych. Technika oznaczania CgA może wpływać na czułość jej wykrywania. Ponieważ w komórkach GEP-NET rozpad CgA może być szybszy, metody immunoenzymatyczne bywają czulsze od metod immunoradiometrycznych.⁴⁰ Stężenia krążącej CgA zwiększają się u 60-80% chorych na GEP-NET, ale zwiększenie to nie jest swoiste, ponieważ występuje również w przebiegu niewydolności nerek, przewlekłego zanikowego zapalenia błony śluzowej żo-

łądka oraz u chorych leczonych inhibitorami pompy protonowej.²⁰ W diagnostyce rakowiaków GI wykorzystuje się pomiar produktu rozpadu serotoniny – kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-hydroxyindolacetic acid, 5-HIAA), zaś w diagnostyce guzów trzustki oznaczenia swoistych markerów biologicznie czynnych (ryc. 3).

POSTĘPY W OCENIE HISTOPATOLOGICZNEJ

Oprócz markerów biochemicznych w surowicy pojawiły się nowe markery immunohistochemiczne, którym przypisuje się znaczenie w rozpoznawaniu GEP-NET i określaniu rokowania. Należą do nich glikoproteina pęcherzyków synaptycznych 2, synaptobrewina 1, NCAM-1, białko CDX2, czynnik terminacji transkrypcji 1 (transcription termination factor 1, TTF-1) oraz receptory hormonów peptydowych, które zwiększają rozpoznawalność za pomocą konwencjonalnych barwień w kierunku synaptofizyny i swoistej enolazy neuronowej (tab. 5). Postępy w biologii komórkowej zapoczątkowały coraz częstsze wykorzystywanie NCAM-1, podczas gdy CDX2 i TTF-1 są bardziej wiarygodnymi markerami odpowiednio obecności komórek enterochromafinowych w jelicie oraz wytwarzania surfaktantu w płucach. Wyniki tych barwień

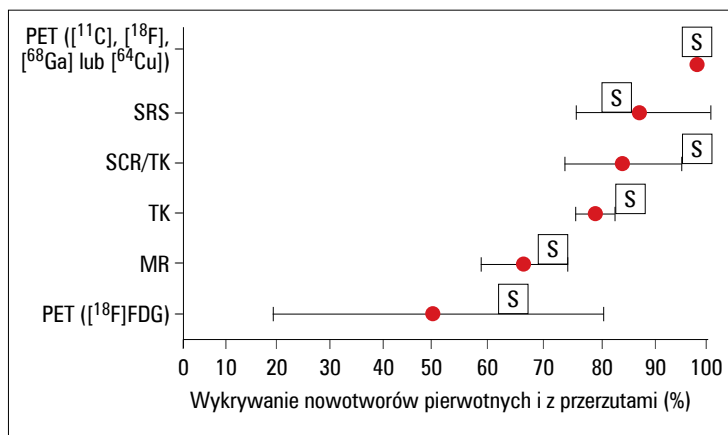
TABELA 5

Markery tkankowe wykorzystywane w diagnostyce i określaniu rokowania chorych na GEP-NET			
	Rola	Zastosowanie	Czułość
Chromogranina, synaptofizyna, swoista enolaza neuronowa	Wykrywanie i klasyfikacja histopatologiczna	Wykrywanie neoplazji neuroendokrynnej	Duża
Antygen Ki-67	Wskaźnik proliferacji	Określenie odsetka komórek proliferujących	Duża
Białka z rodziny transformującego czynnika wzrostu α , transformującego czynnika wzrostu β , czynnik wzrostu śródbłonna naczyń i naskórkowy czynnik wzrostu	Czynniki wzrostu i czynniki regulujące rozplęm	Ocena mechanizmów regulujących oraz potencjalnych punktów uchwytu dla nowych leków	Umiarkowana
Receptory somatostatynowe (podtypy 1-5), cholecystokinina, naczynioruchowy peptyd jelitowy, przysadkowy polipeptyd aktywujący cyklazę adenylową, tachykininy, serotonina i dopomina	Receptory dla hormonów	Ocena leczenia somatostatyną swoście działającego na receptory, ocena skuteczności analogów somatostatyny (klasycznych i znakowanych izotopem promieniotwórczym)	Receptory somatostatynowe – duża Receptory serotoninowe – umiarkowana Inne – mała lub niepewna
Białko AF-10, białko 3 wiążące insulino-podobny czynnik wzrostu, p21 (inhibitor 1 kinazy cyklinozależnej), p27, antygen CD99, czynnik transkrypcyjny jun-D	Onkoproteiny lub białka kontrolujące cykl komórkowy	Wskaźniki proliferacji oraz potencjalnie agresywnego przebiegu i tworzenia przerzutów	Mała lub niepewna
Cząstka adhezyjna komórek nerwowych 1, czynnik transkrypcyjny CDX2, czynnik terminacji transkrypcji 1, glikoproteina pęcherzyków synaptycznych	Czynniki regulujące czynność komórki	Wykazanie różnicowania neuroendokrynego i potencjalnie agresywnego przebiegu	Mała lub niepewna

GEP-NET – nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego i trzustki.

Przedrukowano z: Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Lancet Oncol* 2008;9:61-72, za zgodą Elsevier.

RYCINA 4



Metody wykrywania nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego i trzustki pierwotnych i z przerzutami. Zgromadzono dane pochodzące z 41 badań.

S – obliczona czułość, PET – pozytonowa tomografia emisyjna ¹¹C – izotop węgla 11, ¹⁸F – izotop fluoru 18, ⁶⁸Ga – izotop galu 68, ⁶⁴Cu – izotop miedzi 64, SRS – scyntygrafia receptorów somatostatynowych TK – tomografia komputerowa, MR – rezonans magnetyczny, FDG – fluorodezoksyglukoza.

Zaadaptowano z: Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:61-72, za zgodą Elsevier.

należy interpretować w połączeniu z danymi klinicznymi, zwłaszcza u chorych na nowotwór z przerzutami, którego pochodzenie nie jest znane. U chorych na dobrze zróżnicowane NET wykrycie TTF-1 przemawia za pochodzeniem płucnym, CDX2 za wywodzeniem się z jelita lub trzustki, zaś PDX1 lub Isl1 za pochodzeniem trzustkowym.^{2,41}

Klasyfikacja GEP-NET stała się nieco klarowniejsza dzięki zaadaptowaniu klasyfikacji WHO w 2000 r., a następnie klasyfikacji stopnia zaawansowania TNM z modyfikacją ENETS (tab. 1).^{5,42} Na podstawie kryteriów kliniczno-patomorfologicznych klasyfikacja WHO wyróżnia: 1) dobrze zróżnicowane nowotwory endokryne o przebiegu łagodnym lub nieznanym, 2) dobrze zróżnicowane raki endokryne o niskim stopniu złośliwości i łagodnym przebiegu oraz 3) źle zróżnicowane raki endokryne o wysokim stopniu złośliwości i niekorzystnym przebiegu, a także mieszane raki endo- i egzokryne (tab. 1). Podczas ustalania stopnia zaawansowania nowotworu na podstawie kryteriów TNM uwzględnia się wielkość pierwotnego ogniska nowotworu, występowanie przerzutów w węzłach chłonnych oraz przerzutów odległych. Zaproponowana przez ENETS modyfikacja systemu TNM polega na wykorzystaniu wskaźnika proliferacji Ki-67 i wskaźnika mitotycznego w celu wyodrębnienia nowotworów w 1 stopniu złośliwości (<2 mitozy w dużym polu widzenia o 10-krotnym powiększeniu [high-powered fields, HPF] i wartość Ki-67 ≤2%), 2 stopniu (2-20 mitoz/HPF i/lub wartość Ki-67 3-20%) lub 3 stopniu

(>20 mitoz/HPF lub wartość Ki-67 >20%).⁵ Opinie ekspertów dotyczące znaczenia rokowniczego tej klasyfikacji oraz nieuwzględnianiu w niej dysplazji nadal są niezgodne. W celu osiągnięcia zgodności między patomorfologami, podczas niedawnej konferencji uzgodnieniowej zaproponowano, by w określeniu kryteriów rozpoznawania NET przyjąć zasadę delficką (tj. za wspólne stanowisko uznaje się zgodę 80% ekspertów głoszących anonimowo – przyp. red.).⁴³ Barwienia w kierunku CgA i synaptofizyny uznano za uniwersalne i mające zastosowanie w wykrywaniu wszystkich NET. Nie zalecono natomiast rutynowego wykonywania badań immunohistochemicznych, oznaczeń CgB, NCAM, CD57, swoistej enolazy neuronowej ani keratyn u chorych na nowotwory dobrze zróżnicowane.⁴³ Uznano rolę CDX2 i TTF-1 w określaniu pochodzenia nowotworu, a także rolę wskaźnika Ki-67 w określaniu jego możliwości proliferacyjnych. Trwa opracowywanie jednolitych wytycznych dotyczących opisywania wyników tych oznaczeń.

POSTĘPY W DIAGNOSTYCE OBRAZOWEJ

Diagnostyka GEP-NET stała się prostsza dzięki rozwojowi wielu technik obrazowania narządów, jaki nastąpił w ostatnich dziesięcioleciach. Mimo to nie udaje się odnaleźć blisko 20-50% pierwotnych ognisk nowotworowych, a gastrinoma i rakowiaki wywodzące się ze środkowej części przełyka są na ogół niewidoczne i rozpoznaje się je dopiero wówczas, gdy powstaną przerzuty.²⁰ Konwencjonalne metody obrazowania, tj. ultrasonografię jamy brzusznej, tomografię komputerową (TK) i rezonans magnetyczny (MR), dostosowano tak, by zwiększyć ich czułość w rozpoznawaniu GEP-NET. Wynik dynamicznego badania ultrasonograficznego zależy w dużej mierze od umiejętności i doświadczenia wykonującego je lekarza. Opracowanie ultrasonografii endoskopowej (endoscopic ultrasound, EUS), śródoperacyjnej (intraoperative ultrasound, IOUS) i laparoskopowej znacząco poprawiło jednak skuteczność diagnostyczną tej metody. Dodatkowe zalety ultrasonografii wynikają z braku ekspozycji na promieniowanie jonizujące, powtarzalności oraz dynamicznego charakteru badania, pozwalającego na ocenę zmiany gęstości unaczynienia ognisk nowotworu w odpowiedzi na leczenie. Dzięki EUS można wykryć 45-60% zmian w dwunastnicy i 90-100% zmian w trzustce, natomiast wyniki ultrasonografii laparoskopowej dobrze korelują z rezultatami badań wycinków biopsji grubościennej przerzutów w wątrobie, zwłaszcza po przebytej ablacji falami o częstotliwości radiowej (radiofrequency ablation, RFA).^{44,45} Wykorzystywanie IOUS opisywano przede wszystkim u chorych na gastrinoma i wyspiaki trzustki występujące w przebiegu zespołu MEN-1.

Służyła ona ocenie wieloogniskowości zmian, ale nie badano dokładnie jej przydatności.^{46,47}

Postęp w obrazowaniu narządów metodą TK, z wykorzystaniem skanowania dynamicznego i wielofazowego, zwiększył jej skuteczność diagnostyczną. Jest to najczęstsza metoda wstępnej oceny obrazowej GEP-NET. Konwencjonalna TK umożliwia wykrywanie 22-45% tych nowotworów,²⁰ natomiast zastosowanie aparatów wielorzędowych zwiększyło częstość rozpoznawania guzów wytwarzających insulinę aż do 80%.⁴⁸ Użycie podczas badania dynamicznego MR ze wzmocnieniem kontrastowym środków cieniujących zawierających ultradrobne cząsteczki superparamagnetycznego tlenku żelaza zwiększa jego czułość w fazie naczyniowej i pozwala na wykazanie zwiększonej przepuszczalności naczyń, a także ocenę węzłów chłonnych. W celu obrazowania wątroby wykorzystuje się nowe środki, takie jak Gd-EOB-DTPA (gadoksetat [EOVIST], tj. połączenie gadolinu z kwasem etoksybenzylodwuetylenotrójaminiopięciooctowym) oraz SHU-555A (RESOVIST). Gadoksetat jest wybiórczo wychwytywany przez komórki wątrobowe, co zwiększa intensywność sygnału w prezentacji T1-zależnej, a zatem różnicę między zakontrastowaniem wątroby i ogniska nowotworu. Natomiast SHU-555A w układzie siateczkowo-śródbłonkowym zmniejsza intensywność sygnału mięszu wątroby w prezentacjach T1- i T2-zależnej, ale nie zmienia jej w przerzutach nowotworowych, nasilając kontrast między nimi a prawidłową tkanką wątroby.⁴⁹ Molekularne badanie MR z użyciem przeciwciał lub peptydów znakowanych gadolinem umożliwia wykrywanie receptorów w komórkach nowotworowych oraz wyłonienie antygenów nowotworu, np. ErbB2, a także ocenę skuteczności leków przeciwnowotworowych.⁵⁰⁻⁵² Dawniej powszechnie wykorzystywano konwencjonalną angiografię z wybiórczym pobieraniem krwi, m.in. z żyły wrotnej, po pobudzeniu pentagastryną. Obecnie odstąpiono od tej niewygodnej i inwazyjnej metody dzięki możliwości zastosowania bardziej zaawansowanych technik obrazowania.

Scyntygrafia receptorów somatostatynowych (somatostatin receptor scintigraphy, SRS) wykorzystuje powinowactwo analogów somatostatyny znakowanych izotopem radioaktywnym do glikoprotein połączonych z białkiem G, ekspresjonowanych w 70-90% rakowiaków i w 50-80% guzów wewnątrzwydzielniczych trzustki.⁴⁸ Jest to najczulsza metoda rozpoznawania wątrobowych przerzutów wszystkich GEP-NET, nie tylko z dodatnim wynikiem badania (czułość ta sięga 81-96% w porównaniu z 50-90% dla angiografii, 55-70% dla MR i 14-63% dla ultrasonografii).^{53,54} Czulość SRS wynosi 55-77% dla nowotworów niebędących wyspiakami trzustki i 25% dla wyspiaków. Ujemny wynik badania oznacza zwykle gorsze rokowanie.²⁰ Może to być spowodowane brakiem antyproliferacyjnego skutku leczenia analogami somatostatyny, opóźnieniem w prognozowaniu lub innymi

czynnikami, np. nieoczekiwanym przebiegiem nowotworu. Skojarzenie SRS z TK pozwala na dokładniejsze określenie anatomicznego położenia zmian, informując jednocześnie o aktywności hormonalnej.

Hybrydowe systemy obrazowania metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (positron emission tomography, PET) i TK oraz TK z emisją pojedynczego fotonu i TK są wykorzystywane w diagnostyce niektórych nowotworów złośliwych wykazujących zwiększony wychwyty ¹⁸F-fluorodezoksyglukozy, nie są natomiast przydatne w diagnostyce NET, z wyjątkiem nowotworów bardzo agresywnych.⁵⁵ Ostatnie osiągnięcia w obrazowaniu rakowiaków metodą PET z użyciem ¹⁸F-lewodopy i nawrotów oraz zmian niewidocznych w innych badaniach obrazowych metodą PET z użyciem tryptofanu znakowanego izotopem węgla ¹¹C dostarczają informacji uzupełniających dane pochodzące z innych badań obrazowych.^{56,57} Szczególne zainteresowanie budzi nowa metoda z użyciem substancji znakowanych galem ⁶⁸[⁶⁸Ga-DOTA]-D-Phe(1)-Tyr(3)-oktreotyd, służąca wykrywaniu przerzutów NET i pozwalająca na wykonanie skanów godzinę po wstrzyknięciu znacznika, ponieważ nie wymaga cyklotronu w miejscu wykonywania badania.²⁰ Pojawiła się też nadzieja na wykorzystanie tej technologii w wykrywaniu nowotworów pierwotnych.

Enterokliza, wideoendoskopia, endosonografia i enteroskopia dwubalonowa są szeroko wykorzystywane w rozpoznawaniu pierwotnych ognisk nowotworu jedynie w badaniach klinicznych, ale dotychczasowe wyniki ich stosowania są bardzo zachęcające. Podsumowanie informacji o dostępnych obecnie technikach diagnostycznych przedstawiono na rycinie 4.

POSTĘPY W LECZENIU

W leczeniu chorych na GEP-NET wykorzystuje się różne metody chirurgiczne, radiologię interwencyjną, radioterapię oraz chemioterapię. Jego skuteczność wymaga ścisłej współpracy wszystkich specjalistów i dostosowania postępowania do każdego z chorych.

Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne odgrywa zasadniczą rolę w postępowaniu z chorymi na GEP-NET. Wyróżnia się operacje radykalne, cytoredukcyjne i paliatywne. U chorych na nowotwór o ograniczonym zasięgu operacja jest metodą z wyboru.^{34,58} Znaczenie operacji cytoredukcyjnych badało wiele zespołów, m.in. autorzy niniejszego artykułu. Wykazano, że wpływają one na poprawę przeżycia i działają paliatywnie, choć ich rzeczywista rola wymaga dalszej oceny w badaniach prospektywnych.⁵⁸⁻⁶² Operacje paliatywne eliminują

niedrożność jelit oraz spowodowaną włóknieniem niedrożność innych narządów (np. moczowodu), a także niedokrwienie jelit, co ułatwia złagodzenie objawów.

Radykalne leczenie operacyjne chorych na nowotwór z przerzutami przynosi zwykle korzyść, jeśli udaje się usunąć doszczętnie (tj. z zachowaniem ujemnego marginesu resekcji) zarówno ognisko pierwotne, jak i przerzuty. Opisywano poprawę przeżycia (całkowitego i bez progresji nowotworu) po wyłączeniu operacji cytotredukcyjnej, nie we wszystkich badaniach jednak udało się osiągnąć takie wyniki.⁶³⁻⁶⁶ Niemal 80% chorych na GEP-NET ma przerzuty w węzłach chłonnych i wątrobie, które trudno uwidocznic w badaniach, nawet po zastosowaniu SRS przed operacją, a następnie śródoperacyjnego badania scyntygraficznego.²⁰

Operacje swoiste dla nowotworu

U chorych na wyspiaka trzustki leczenie operacyjne odgrywa większą rolę niż metody zachowawcze, powoduje bowiem wyleczenie 85-95% chorych. Wykorzystywane spektakularnych technik śródoperacyjnych, np. IOUS, ułatwia odnalezienie ogniska nowotworu podczas zabiegu.

Operacje wykonywane z powodu gastrinoma powodują wyleczenie jedynie 45-65% chorych, zaś 35% pozostaje bez objawów nowotworu przez 5 lat po zabiegu.²⁰ Poprzedzając operację badanie EUS ułatwia ustalenie położenia guza (oraz NET trzustki) przed rozpoczęciem leczenia, choć odsetek gastrinoma odnalezionych jedynie dzięki nacięciu ściany dwunastnicy sięga 26%.⁶⁷

U chorych na nowotwory trzustki czynne hormonalnie, np. na wyspiaka trzustki, rzadziej wykorzystuje się techniki ustalające położenie guza, takie jak stymulacja dotętnicza wapniem z pobieraniem próbek krwi z żył wątrobowych, ponieważ dokładność badania IOUS w odnajdywaniu wyspiaków sięga 95%.^{46,47}

Nadzieje budzi użycie detektorów promieniowania jonizującego w celu ustalania położenia mikroprzerzutów za pomocą znakowanych izotopem promieniotwórczym przeciwciał ukierunkowanych przeciw receptorom somatostatynowym lub innych cząsteczek swoistych dla nowotworu. Rozwój tych metod dopiero się jednak zaczyna.⁶⁸ Oceniano też przydatność nano-cząsteczek w ablacji ognisk przerzutowych, ale u chorych z przerzutami innych nowotworów niż NET.⁶⁹

Operacyjne usuwanie przerzutów

W wybranej grupie chorych można bezpiecznie usunąć pierwotne ognisko nowotworu i przerzuty, uzyskując dzięki temu aktualny odsetek 5-letniego przeżycia sięgający 73%.⁵⁸ Czasami zabieg ten kojarzy się ze śródoperacyjną RFA, co pozwala na opanowanie choroby u niemal 90% leczonych.^{70,71}

U większości chorych na GEP-NET usuwa się przerzuty z wątroby, występujące u 50-75% chorych na NET jelita grubego, 5-70% chorych na NET wywodzące się z przedniego odcinka prajelita, 14% chorych na NET wywodzące się z tylnego odcinka prajelita oraz 30-85% chorych na PNET.²⁰ Przeżycie 5-letnie waha się od 40 do 83%, a umieralność okołoperacyjna jest stosunkowo niewielka (0-5,3%).⁷² Badania z dłuższym okresem obserwacji wykazują jednak wyraźnie, że u większości chorych pojawiają się nawroty nowotworu, a częstość ich występowania po 10 latach sięga 94%.⁵⁸ Niemniej jednak opisywane odsetki przeżyć po chirurgicznym usunięciu przerzutów pozostają większe niż odsetki po wyłącznym leczeniu zachowawczym, ale nie są to dane rozstrzygające.⁵⁸ Operacje paliatywne łagodzą objawy, dlatego zaleca się ich wykonywanie u chorych cierpiących z powodu dolegliwości, u których jest możliwe usunięcie nowotworu lub zmniejszenie jego masy.⁷³

Leczenie neoadiuwantowe

W badaniach oceniających chemioterapię cytotoksyczną uzyskiwano odpowiedzi u 39-69% chorych. Metodę tę często wykorzystuje się neoadiuwantowo, by osiągnąć resekcyjność nowotworów z przerzutami. W pojedynczych doniesieniach opisano znakomite odpowiedzi na radioterapię DOTA-TOC znakowanym itrem 90 (⁹⁰Y).⁷⁴ Obecne dane sugerują prawdopodobieństwo korzystnego wpływu agresywnych operacji podejmowanych w celu zmniejszenia masy nowotworu. Dlatego w celu umożliwienia usunięcia zmian u chorych, u których początkowo są one nieresekcyjne, stosuje się neoadiuwantowo temozolomid, kapecytabinę i inhibitory kinazy tyrozynowej w skojarzeniu z innymi lekami.⁵⁸

Przeszczepienie wątroby

Rola przeszczepienia wątroby u chorych na GEP-NET budzi kontrowersje. Dotychczas takie postępowanie zastosowano u około 150 chorych z przerzutami NET do wątroby. Obecnie jedyne wskazania do przeszczepienia wątroby w tej grupie chorych to występowanie zmian nieresekcyjnych lub działania paliatywne w celu złagodzenia objawów. Odsetki 5-letnich przeżyć wahają się od 36 do 47%,⁷⁵ choć w pojedynczych seriach sięgały niemal 83%.⁷⁶ Zaproponowano, by w doborze chorych do przeszczepienia wątroby kierować się kryteriami mediolańskimi (wśród których są: pojedynczy guz o średnicy najwyżej 5 cm, 3 lub mniej guzów o średnicy <3 cm każdy, niewystępowanie przerzutów poza wątrobą, brak naciekania dużych naczyń), wyników takiego postępowania nie oceniano jednak w badaniach prospektywnych.⁷⁷

INTERWENCJE TERAPEUTYCZNE

Embolizacja tętnic wątrobowych

Racjonalne uzasadnienie embolizowania tętnicy wątrobowej opiera się na spostrzeżeniu, że bogate unaczynienie ognisk nowotworowych w wątrobie pochodzi głównie z tętnicy wątrobowej.^{78,79} Każdy z płatów wątroby embolizuje się zwykle oddzielnie, leczenie przeprowadza się zatem w 2-3 etapach, w zależności od zasięgu choroby. Do materiału embolizującego często dodaje się chemioterapeutyki (doksorubicynę, streptozocynę), nadal nie uzyskano jednak pewności, czy takie postępowanie poprawia wyniki leczenia.

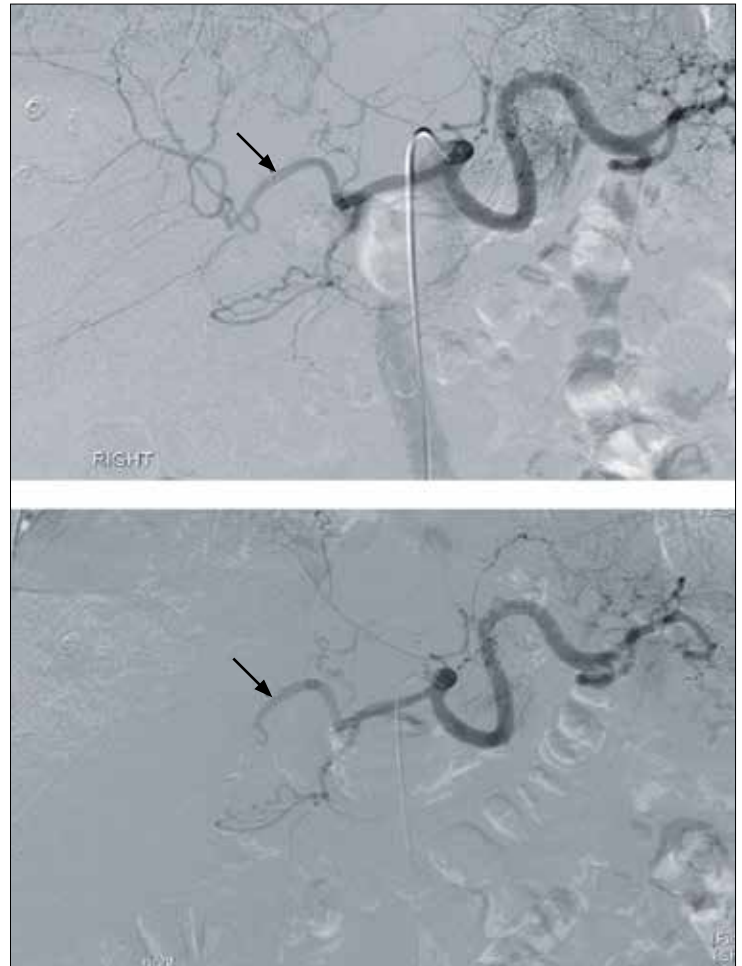
Technika zabiegu polega na wykonaniu na wstępie diagnostycznego angiogramu pnia trzewnego w celu uwidocznienia unaczynienia wątroby, drożności żyły wrotnej oraz liczby i umiejscowienia przerzutów w wątrobie (ryc. 5, część górna). Niedrożność żyły wrotnej i wodobrzusze uznano z przeciwwskazania względne do przeprowadzenia tego zabiegu.

W celu zamknięcia światła tętnicy wykorzystuje się różne cząstki stałe, w tym cząstki alkoholu poliwinylowego o średnicy 250-355 μm (Contour particles, Boston Scientific-Target Vascular, Boston, Mass) oraz mikrosfery o średnicy 500-700 μm (Embosphere microsphere; BioSphere Medical, Inc, Rockland, Mass). Podczas chemoembolizacji stosuje się emulsję zawierającą lek cytotoksyczny, np. doksorubicynę (50 mg/m^2) lub streptozocynę (1,5 g/m^2), podawaną do czasu całkowitego ustania przepływu. Poszczególne etapy embolizacji przeprowadza się co 4 tygodnie. U większości chorych embolizacja jest kompletna po 2-3 etapach.

Na zespół poembolizacyjny składają się takie powikłania, jak przemijające nudności, wymioty (50-70%), ból brzucha (50-60%) i gorączka (30-60%). Aktywność aminotransferaz wątrobowych przejściowo wzrasta, osiągając wartości szczytowe po 2-3 dniach od embolizacji.⁸⁰ Większość działań niepożądanych ustępuje w ciągu tygodnia. U niektórych chorych z zespołem rakowiaka obserwuje się niekiedy nagły wzrost ciśnienia tętniczego krwi, występujący w trakcie lub zaraz po embolizacji. Poważnych powikłań, takich jak przedziurawienie ściany żołądka, zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawiące owrzodzenia trawienne oraz zapalenie błony śluzowej dwunastnicy (8,5%), można zwykle uniknąć dzięki wysoce wybiórczemu cewnikowaniu. Po powtarzanych zabiegach embolizacji opisywano również niewydolność wątroby i nerek.⁸¹

Wykazano, że embolizacja tętnic wątrobowych zapewnia złagodzenie objawów u 59-100% chorych.⁸² Jest ono następstwem zmniejszenia masy nowotworu w wątrobie i ograniczenia wydzielania hormonów przez guzy hormonalnie czynne.⁸³⁻⁸⁶ Na przykład u 51-91%

RYCINA 5



(Część górna) Angiogram pnia trzewnego przed embolizacją ukazuje warunki anatomiczne tętnic wątrobowych, gdy tętnica wątrobową prawa jest drożna (strzałka). (Część dolna) Angiogram pnia trzewnego po embolizacji ujawnia niedrożną tętnicę wątrobową prawą (strzałka).

chorych z zespołem rakowiaka znacznie zmniejszają się stężenia 5-HIAA ($\text{o} > 50\%$).⁸⁶⁻⁹⁰

Obiektywną odpowiedź nowotworu na leczenie obserwowano u 33-80% chorych, a w ostatniej dekadzie nastąpił wyraźny postęp (tab. 6).^{83,88,91-104} Ta różnorodność wynika z odmienności typów nowotworów, wyboru leku cytotoksycznego oraz jednoczesnego stosowania analogów somatostatynowy. Zaproponowano, by za czynnik przepowiadający odpowiedź ze strony nowotworu uznać zakres zajęcia wątroby.⁸⁸ Ograniczenia randomizowanych badań, które zostaną przeprowadzone w przyszłości, będą wynikały z heterogenności choroby, przeprowadzonego wcześniej leczenia i braku ścisłej współpracy między dużymi ośrodkami.

Radioembolizacja tętnic wątrobowych

Radioembolizacja z wykorzystaniem ^{90}Y jako źródła promieniowania została zarejestrowana w Stanach Zjednoczonych do leczenia chorych na raka wątrobowokomórkowego (Thera-Sphere, Theragenics Corporation, Buford, Ga) i chorych na raka jelita grubego (SIR-Spheres, Sirtex Medical, Inc, Lake Forest, Ill). Celem radioembolizacji jest wywołanie martwicy nowotworu w następstwie ekspozycji na działanie promieniowania jonizującego. Śmierć komórek w takich warunkach wymaga prawidłowego ciśnienia parcjalnego tlenu. Dlatego podczas wykonywania radioembolizacji należy unikać utrudniania przepływu krwi. Środek wywołujący radioembolizację podaje się zwykle do obu płatów wątroby, a nie do każdego z osobna.

W retrospektywnym badaniu wieloosrodkowym w badaniach obrazowych wykazano całkowitą odpowiedź na radioembolizację u 2,7% chorych, odpowiedź częściową u 60,5%, stabilizację nowotworu u 22,7, natomiast progresja nastąpiła u 4,9%. Mediana czasu przeżycia wyniosła 70 miesięcy.¹⁰³ Zespół poembolizacyjny występuje rzadziej niż po chemoembolizacji tradycyjnej

(18%), co może wynikać z ograniczonej embolizacji tętnic wątrobowych mikrosferami, a co za tym idzie – ograniczonego niedokrwienia tkanek.¹⁰⁵

Krioablacja

Krioablacja polega na zamrażaniu i rozmrażaniu tkanki nowotworu, co powoduje jej zniszczenie.¹⁰⁶⁻¹¹⁰ Wadami zabiegu są: znaczne rozmiary sondy, zwiększające ryzyko krwawienia, a także częstsze niż po RFA występowanie powikłań po ablacji większych ognisk przerzutów. Ostatnio wprowadzono sondy o mniejszej średnicy, wykorzystywane podczas krioablacji przezskórnej (PerCryo, Endocare Inc, Austin, Tex). Można wprowadzić kilka z nich jednocześnie.

Laserowa termoterapia śródmiąższowa

W leczeniu chorych z przerzutami NET do wątroby zaproponowano zastosowanie lasera neodymowo-yagowego (Nd-YAG), powodującego martwicę skrzepową. Zaletą metody jest możliwość przeprowadzania zabiegu pod kontrolą badania MR, co pozwala na jednoczesne

TABELA 6

Obiektywna odpowiedź nowotworów neuroendokrynnych z przerzutami na leczenie uzyskana w badaniach opublikowanych w ostatniej dekadzie

Badanie	Utkanie nowotworu	Leczenie	CR + PR (%)
Dominguez 2000 ⁸³	Rakowiak	TACE	50 (4 z 8)
Roche 2003 ⁸⁸	Rrakowiak	TACE	43 (6 spośród 14)
Gupta 2003 ⁹¹	Rakowiak	TACE	44 (12 spośród 27)
Desai 2001 ⁹²	Rakowiak/ICC	TACE	53 (18 spośród 34)
Kress 2003 ⁹³	Rakowiak/ICC	TACE	8 (2 spośród 26)
Fiorentini 2004 ⁹⁴	Rakowiak/ICC	TACE	70 (7 spośród 10)
Marrache 2007 ⁹⁵	Rakowiak/ICC	TACE	37 (14 spośród 38)
Artinyan 2008 ⁹⁶	Rakowiak/ICC	TACE	22 (6 spośród 27)
Dominguez 2000 ⁸³	ICC	TACE	57 (4 spośród 7)
Gupta 2003 ⁹¹	ICC	TACE	50 (11 spośród 22)
Loewe 2003 ⁹⁷	Rakowiak	TAE	73 (16 spośród 22)
Gupta 2003 ⁹¹	Rakowiak	TAE	81 (34 spośród 42)
Gupta 2003 ⁹¹	ICC	TAE	28 (9 spośród 32)
Ho 2007 ⁹⁸	Rakowiak/ICC	TACE/TAE	46 (15 spośród 33)
Ruutiainen 2007 ⁹⁹	Rakowiak/ICC	TACE/TAE	49
Christante 2008 ¹⁰⁰	Rakowiak/ICC	TACE+chemoinfuzja	81 (62 spośród 77)
McStay 2005 ¹⁰¹	Rakowiak/ICC	Radioembolizacja ^{90}Y	16 (3 spośród 19)
King 2008 ¹⁰²	Rakowiak/ICC	Radioembolizacja ^{90}Y	50 (17 spośród 34)
Kennedy 2008 ¹⁰³	Rakowiak/ICC	Radioembolizacja ^{90}Y	63 (93 spośród 148)
Murthy 2008 ¹⁰⁴	Rakowiak/ICC	Radioembolizacja ^{90}Y	13 (1 spośród 8)

CR – odpowiedź całkowita, PR – odpowiedź częściowa, TACE – chemoembolizacja przętętnicza, ICC – nowotwory z komórek wysp trzustkowych, TAE – embolizacja przętętnicza (klasyczna), ^{90}Y – izotop itru 90.

Zaadaptowano za zgodą z: Kvols LK, Turaga KK, Strosberg J, Choi J. Role of interventional radiology in the treatment of patients with neuroendocrine metastases in the liver. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:765-772.

śledzenie jej skuteczności.¹¹¹ Wyniki tego postępowania są nadal przedmiotem badań.

Ablacja falami o częstotliwości radiowej

Całkowite lub częściowe ustąpienie objawów stwierdzono u 69-80% chorych poddanych RFA, a miejscowe wyleczenie nastąpiło u 74% z objawami.⁸² Powikłania RFA są zwykle ograniczone do miejsca wprowadzenia igły. Są nimi zwykle odma opłucnej, zapalenie nerwu oraz ropnie wątroby. Wykorzystanie większych sond rozkładanych może nasilić niszczenie komórek dużych ognisk nowotworowych, a skojarzenie RFA z innymi środkami wprowadzanymi do tkanki guza, np. alkoholem, zwiększa skuteczność metody.²⁰

LECZENIE ZACHOWAWCZE

Leczenie zachowawcze ma zasadnicze znaczenie w łagodzeniu objawów oraz hamowaniu wzrostu i rozprzestrzeniania się nowotworu.

Somatostatyna i jej analogi

Somatostatyna jest peptydem złożonym z 14 aminokwasów, hamującym wydzielanie wielu hormonów. Od wczesnych lat 80. ubiegłego wieku jest wykorzystywana w łagodzeniu objawów występujących u chorych na NET,¹¹² jest również głównym lekiem stosowanym u chorych z objawami GEP-NET. We wcześniejszych badaniach podskórne wstrzyknięcie somatostatyny w dawce 150 µg 3 razy na dobę łagodziło dolegliwości u 88% chorych. Potem zastąpiono ją długo działającym oktreotydem (podawanym w dawce 10, 20 lub 30 mg) albo lanreotydem (w dawce 60, 90 lub 120 mg).^{20,113} Leczenie jest poprzedzone wykonaniem podskórnego testu wrażliwości na lek. Następnie rozpoczyna się podawanie długo działającego oktreotydu domięśniowo w dawce 20 mg, po czym dostosowuje dawkę do nasilenia objawów. W badaniu przeprowadzonym z udziałem 33 chorych lanreotyd SR (tj. o przedłużonym czasie działania) okazał się równie skuteczny jak oktreotyd.¹¹⁴

Uważa się, że analogi somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd i wapreotyd) nie tylko łagodzą objawy choroby, lecz również wywierają bezpośrednie i pośrednie działanie przeciwnowotworowe. Działanie bezpośrednie polega na hamowaniu wzrostu nowotworu i pobudzaniu apoptozy, natomiast działanie pośrednie, np. antyangiogenne i immunomodulujące, zależy częściowo od podtypu receptora nowotworu i jego względnej ekspresji procentowej na komórkach nowotworu.¹¹⁵ W randomizowanym badaniu z grupą kontrolną, przeprowadzonym z udziałem 80 nieleczonych dotąd chorych, oceniano wpływ skojarzonego leczenia lanreotydem i in-

terferonem α na pobudzenie działania immunomodulującego. W ramieniu leczenia skojarzonego obserwowano większą łączną odpowiedź częściową niż w ramionach wyłącznego leczenia lanreotydem i interferonem α (odpowiednio 7 vs 4 vs 4%), natomiast stabilizacja nowotworu była równie częsta we wszystkich ramionach (odpowiednio 18, 28 i 26%).¹¹⁶ Dane pochodzące z jednego z badań sugerują jednak, że dodanie interferonu może wydłużyć medianę czasu przeżycia (51 vs 35 miesięcy) i zmniejszyć ryzyko progresji nowotworu.¹¹⁷

W ostatnio opublikowanym badaniu PROMID podawano oktreotyd LAR (zawiesina octanu oktreotydu do wstrzyknięć) w dawce 30 mg domięśniowo raz w miesiącu do czasu wystąpienia progresji nowotworu. Stwierdzono, że mediana czasu do pojawienia się progresji, który był głównym punktem końcowym badania, wyniosła 15,6 miesiąca w porównaniu z 5,9 miesiąca ($p < 0,001$). Szczególnie dobre wyniki uzyskano wśród chorych z niewielką masą przerzutów w wątrobie, którzy przebyli operację usunięcia ogniska pierwotnego. W badaniu tym uczestniczyli jedynie chorzy na nieoperacyjne NET z przerzutami, u których nowotwór był dobrze zróżnicowany.¹¹⁸

Chemioterapia cytotoksyczna

Chemioterapia cytotoksyczna pozostaje leczeniem pierwszej linii u chorych na nieresekcyjne GEP-NET z rozsianymi przerzutami. Mimo wczesnego rozpoczęcia leczenia odpowiedź na nie jest stosunkowo nieduża (0-33%).^{119,120} Monoterapia 5-fluorouracyłem (5-FU), streptozocyną lub doksorubicyną pozwalała na uzyskanie odpowiedzi u 20-30% chorych. Natomiast w późniejszym badaniu, przeprowadzonym przez Eastern Cooperative Oncology Group i oceniającym skojarzone leczenie 5-FU lub cyklofosfamidem w porównaniu ze streptozocyną, streptozocyną z 5-FU w porównaniu z wyłączną doksorubicyną oraz 5-FU w porównaniu z doksorubicyną skojarzoną ze streptozocyną, nie wykazano znamiennej korzyści z dłuższego przeżycia.¹¹⁹

Podczas badania Southwest Oncology Group, oceniającego skuteczność schematów wielolekowych, odpowiedź uzyskana na leczenie skojarzone 5-FU, cyklofosfamidem, doksorubicyną i streptozocyną (31%) była nieznacznie większa niż we wcześniejszych doniesieniach, ale nie obserwowano różnic między dwoma ramionami badania.²¹² Dakarbazyna okazała się skuteczna w leczeniu ratującym u chorych, u których dotychczasowa chemioterapia zawiodła. Monoterapia dakarbazyną przyniosła 8% odpowiedzi, natomiast skojarzenie jej z 5-FU i epirubicyną spowodowało, że odsetek odpowiedzi sięgnął niemal 25%.¹²²

Niedawno przedstawiono dane świadczące o znamiennej większych odsetkach odpowiedzi (70%) na skojarzone leczenie temozolomidem i 5-FU lub kape-

TABELA 7

Mechanizmy działania leków ukierunkowanych molekularnie i wyniki ich stosowania u chorych na GEP-NET				
Lek	Mechanizm działania	Badanie	Wynik leczenia	Uwagi
Punkt uchwytu działania: angiogeneza				
Bewacyzumab	Humanizowane przeciwciało klonalne hamujące VEGF	PEG-IFN+BEV ¹²⁹	PFS: 95 vs 68%	n=44
		TEM+BEV ¹²⁵	PR: 14% SD: 79%	n=34
		Kapecytyna+oksalipiatyna+BEV ¹³⁰	PR: 30% SD: 46%	n=13
Sunitynib	Inhibitor wielu kinaz tyrozynowych	FOLFOX6+BEV ¹³¹ Sunitynib ¹³²	PR: 30% PR: 13,5% (PNET) PR: 5% (rakowiak)	n=13 n=109
		Sunitynib: badanie II fazy Sunitynib+embolizacja tętnicy wątrobowej: badanie II fazy	– –	Trwa Zakończono nabór uczestników
Sorafenib	Inhibitor wielu kinaz Raf	Sorafenib ¹³³	PR: 10% Działania niepożądane: 43%	n=93
Walatanib	Inhibitor kinazy tyrozynowej VEGF	Walatanib ¹³⁴	SD: 50% SD: 27% (po roku)	n=20
Talidomid	Inhibitor TNF-α	Talidomid+TEM ¹²⁵	E CR: 25%	n=29
Endostatyna	Inhibitor migracji i proliferacji komórek śródbłonka naczyń	Rekombinowana endostatyna ludzka: badanie II fazy ¹³⁵	SD: 80% (brak regresji/ działania cytotoksycznego)	n=42
Inhibitory kinazy tyrozynowej				
Inhibitory Her2-Neu	Zwiększona ekspresja Her2 w agresywnych gastrinoma	Obecnie nie są oceniane w żadnym badaniu	–	–
Gefitynib	Inhibitor EGFR	Badanie II fazy, chorzy na GEP-NET z przerzutami i progresją nowotworu ¹³⁶	PR: 2,5% (rakowiak) PR: 6%, PET: SD: 32% (rakowiak), 14% PET po 4 miesiącach	n=96
Imatynib	Inhibitor wzrostu niezależny od ekspresji c-kit, być może również od innych kinaz tyrozynowych lub niezależny od szlaku kinaz tyrozynowych	Badanie II fazy: 800 mg/24 h ¹³⁷	0% odpowiedzi	n=15
		Badanie II fazy ¹³⁸	PR: 3,7% SD: 63%	n=27
Hamowanie mTOR				
Temsirolimus	Pochodna syrolimusu, swoisty inhibitor mTOR	Badanie II fazy ¹³⁹ TEM 25 mg iv co tydzień	PR: 4,8% (rakowiak) PR: 6,7% (PET) SD: 64%	n=37
Ewerolimus	Doustny inhibitor mTOR, synergistyczny z oktreotydem	Badanie II fazy ¹⁴⁰ Ewerolimus 5 mg/10 mg doustnie codziennie	PR: 22% SD: 72%	n=60
		Oktreotyd 30 mg im co 28 dni PD u 69% chorych	PFS: 60 tygodni	
		Badanie II fazy Ewerolimus 10 mg/24 h lub ewerolimus +oktreotyd, 10 mg/24 h ¹⁴¹	PR: 7,8 i 4,4% PR+SD: 76,5+82,2%	n=160

GEP-NET – nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego i trzustki, VEGF – czynnik wzrostu śródbłonka naczyń, PEG-IFN – interferon pegylowany, BEV – bewacyzumab, PFS – przeżycie bez progresji nowotworu, TEM – temozolomid, PR – odpowiedź częściowa, SD – stabilizacja nowotworu, FOLFOX6 – leukoworyna, fluorouracyl, oksalipiatyna, PNET – prymitywny nowotwór neuroektodermalny, TNF – czynnik martwicy nowotworu, CR – odpowiedź całkowita, HER2 – receptor 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu, EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu, PET – pozytonowa tomografia emisyjna, mTOR – cel rapamycyny u ssaków, iv – dożylnie, im – domięśniowo, PD – progresja nowotworu. Zaadaptowano z: Capurso G, Fazio N, Festa S, Panzuto F, De Braud F, Delle Fave G. Molecular target therapy for gastroenteropancreatic endocrine tumours: biological rationale and clinical perspectives. Crit Rev Oncol Hematol 2009;72:110-124, za zgodą Elsevier.

cytabiną. Wyniki te są wyraźnie lepsze od odsetków odpowiedzi na leczenie temozolomidem w połączeniu z talidomidem, sięgających 45%.¹²³⁻¹²⁵

Leczenie radioaktywnymi peptydami receptorowymi

W GEP-NET zachodzi nadekspresja podtypu 2 receptorów somatostatynowych, które stają się punktem uchwytu bezpiecznej i skutecznej terapii. Rozpoznanie nowotworów z nadmierną ekspresją umożliwia badanie SRS. Stosowanie oktreotydu znakowanego izotopem indu 111 nie przyniosło zbyt zachęcających wyników, natomiast zdolność łączenia się ⁹⁰Y (emitującego wysokoenergetyczne promieniowanie β) i izotopu lutetu ¹⁷⁷Lu (¹⁷⁷Lu) (emitującego średnioenergetyczne promieniowanie β z chelatującym DOTA o silnym powinowactwie pozwoliło na opracowanie swoistego leczenia o ukierunkowanym działaniu. [¹⁷⁷Lu] DOTATE wykazuje silny profil powinowactwa do podtypu receptora 2. Opisano jego skuteczność w grupie 310 chorych, których przeżycie wydłużyło się z 40 do 72 miesięcy od ustalenia rozpoznania. Całkowite i częściowe odpowiedzi uzyskano odpowiednio ze strony 2 i 28% guzów, zaś nieznaczną odpowiedź w 16%.¹²⁶ Ponadto inne cząsteczki, np. edotreotydu, w połączeniu z ⁹⁰Y okazały się skuteczne u chorych na nowotwory odporne na działanie oktreotydu.¹²⁷ We wczesnym badaniu II fazy, podczas którego wykorzystywano peptydy receptorowe połączone z ⁹⁰Y, stwierdzono odpowiedź u 23% chorych, ale w osiągnięciu długotrwałej skuteczności przeszkodziły działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego i nerek.¹²⁸

NOWE PUNKTY UCHWYTU LECZENIA

Tradycyjne sposoby leczenia zachowawczego chorych na GEP-NET mają pewne ograniczenia, co przyczyniło się do rozwoju badań mających na celu opracowanie nowych metod o działaniu ukierunkowanym. Nowotwory te są bogato unaczynione i cechują się ekspresją cząsteczek sprzyjających angiogenezie, takich jak czynnik wzrostu śródbłonna naczyń. Ponadto na powierzchni komórek GEP-NET występuje wiele receptorów dla czynników wzrostu oraz ich efektorów na szlakach przemian, w tym receptory kinazy tyrozynowej, takie jak EGFR, receptor czynnika komórek macierzystych c-Kit, receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (insulin-like growth factor, IGF-1), kinaza fosfoinozytoli 3, białkowa kinaza serynowo-treoninowa RAC- α (AKT), mTOR oraz receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu. Ich przydatność jako punktów uchwytu działania leków jest obecnie przedmiotem badań (tab. 7).^{125,129-141}

Nadal istnieją ciekawe możliwości opracowania nowych leków dla chorych na NET, poczynając od inhibitorów IGF, przez inhibitory kinazy Src, cyklooksygenazy 2, deacetylazy histonowej, po nelfinawir (lek przeciwwirusowy hamujący proteazy) i bortezomib (odwracalny inhibitor proteasomu 26S).¹⁴²

PODSUMOWANIE

GEP-NET są fascynującą grupę nowotworów, będącą przedmiotem badań od ponad stu lat. W tym czasie dokonano wielu osiągnięć w ich rozpoznawaniu, leczeniu chorych, a także zrozumieniu ich patofizjologii i podstaw genetyki. Leczenie chorych na te nowotwory wymaga dogłębnej znajomości endokrynologii, onkologii, chirurgii, radiologii interwencyjnej oraz radioterapii, musi być też postępowaniem skojarzonym. Postępy w patomorfologii i markery występujące w surowicy ułatwiły wskazanie podgrup tych nowotworów, ale poznanie ich cech patomorfologicznych, a zwłaszcza opracowanie systemów klasyfikacji, wymaga dalszych wysiłków. Wprowadzenie nowych metod diagnostycznych, w tym SRS w połączeniu z TK, EUS oraz MR, znakomicie ułatwiło poznanie tych nowotworów. Agresywne stosowanie operacji radykalnych i cytoredukcyjnych, a także technik radiologii interwencyjnej, w tym embolizacji i ablacji, w połączeniu z leczeniem objawowym analogami somatostatyny, są obecnie podstawą leczenia. U większości chorych na nieresekcyjne nowotwory z przerzutami stosowanie chemioterapeutyków starszych generacji przyniosło rozczarowujące wyniki, natomiast rezultaty uzyskiwane dzięki użyciu nowych schematów i nowych leków są zachęcające.

PODZIĘKOWANIE

Autorzy pragną podziękować Angeli Reagan za pomoc we wprowadzaniu poprawek do artykułu.

OŚWIADCZENIE

Dr Kvols zgłasza udział w komitetach doradczych firm Pfizer, Novartis i Delcath Systems, otrzymywał też wynagrodzenie od Novartis.

©Copyright 2011 American Cancer Society. This translation of the article from „CA: A Cancer Journal of Clinicians” 2011; 61: 113-132 is reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

PIŚMIENNICTWO

- 1 Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dunndarms. *Frankf Z Pathol* 1907;1:426-432.
- 2 Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010;39:707-712.
- 3 Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N, eds. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon, France: IARC Press; 2010.
- 4 Rindi G, Bordi C. Classification of neuroendocrine tumours. In: Caplin M, Kvols L, eds. *Handbook of Neuroendocrine Tumors*. Bristol, UK: BioScientifica; 2006:37-43.
- 5 Rindi G, Kloppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395-401.
- 6 Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007;451:757-762.
- 7 Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, et al. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *J Clin Oncol* 2002;20:2633-2642.
- 8 Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, et al. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol* 2010;23:824-833.
- 9 Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1976;84:322-330.
- 10 Westergaard T, Frisch M, Melbye M. Carcinoid tumors in Denmark 1978-1989 and the risk of subsequent cancers. A populationbased study. *Cancer* 1995;76:106-109.
- 11 Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer* 2001;92:2204-2210.
- 12 Newton JN, Swerdlow AJ, dos Santos Silva IM, et al. The epidemiology of carcinoid tumours in England and Scotland. *Br J Cancer* 1994;70:939-942.
- 13 Crocetti E, Buiatti E, Amorosi A. Epidemiology of carcinoid tumours in central Italy. *Eur J Epidemiol* 1997;13:357-359.
- 14 Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. 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.
- 15 Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010;21:1794-1803.
- 16 Modlin I, Zikusoka M, Kidd M, Latich I, Eick G, Romanyshyn J. The history and epidemiology of neuroendocrine tumors. In: Caplin M, Kvols L, eds. *Handbook of Neuroendocrine Tumors*. 1st ed. Bristol, UK: BioScientifica; 2006:7-37.
- 17 Pearse AG. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem* 1969;17:303-313.
- 18 Pictet RL, Rall LB, Phelps P, Rutter WJ. The neural crest and the origin of the insulin-producing and other gastrointestinal hormone-producing cells. *Science* 1976;191:191-192.
- 19 Wiedenmann B, John M, Ahnert-Hilger G, Riecken EO. Molecular and cell biological aspects of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *J Mol Med* 1998;76:637-647.
- 20 Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:61-72.
- 21 Starker L, Carling T. Molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Curr Opin Oncol* 2008;21:29-33.
- 22 Leotlela PD, Jauch A, Holtgreve-Grez H, Thakker RV. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours. *Endocr Relat Cancer* 2003;10:437-450.
- 23 Tonnie H, Toliat MR, Ramel C, et al. Analysis of sporadic neuroendocrine tumours of the enteropancreatic system by comparative genomic hybridisation. *Gut* 2001;48:536-541.
- 24 Perren A, Anlauf M, Henopp T, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): loss of one MEN1 allele in tumors and monohormonal endocrine cell clusters but not in islet hyperplasia of the pancreas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1118-1128.
- 25 Corcos O, Couvelard A, Giraud S, et al. Endocrine pancreatic tumors in von Hippel-Lindau disease: clinical, histological, and genetic features. *Pancreas* 2008;37:85-93.
- 26 Lott ST, Chandler DS, Curley SA, et al. High frequency loss of heterozygosity in von Hippel-Lindau (VHL)-associated and sporadic pancreatic islet cell tumors: evidence for a stepwise mechanism for malignant conversion in VHL tumorigenesis. *Cancer Res* 2002;62:1952-1955.
- 27 Rachdi L, Balcazar N, Osorio-Duque F, et al. Disruption of Tsc2 in pancreatic beta cells induces beta cell mass expansion and improved glucose tolerance in a TORC1-dependent manner. *Proc Natl Acad Sci US A* 2008;105:9250-9255.
- 28 Lollgen RM, Hessman O, Szabo E, Westin G, Akerstrom G. Chromosome 18 deletions are common events in classical midgut carcinoid tumors. *Int J Cancer* 2001;92:812-815.
- 29 Lindberg D, Akerstrom G, Westin G. Mutational analyses of WNT7A and HDAC11 as candidate tumour suppressor genes in sporadic malignant pancreatic endocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:110-114.
- 30 Wang EH, Ebrahimi SA, Wu AY, Kashefi C, Passaro E Jr, Sawicki MP. Mutation of the MENIN gene in sporadic pancreatic endocrine tumors. *Cancer Res* 1998;58:4417-4420.
- 31 Zhuang Z, Vortmeyer AO, Pack S, et al. Somatic mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in sporadic gastrinomas and insulinomas. *Cancer Res* 1997;57:4682-4686.
- 32 Duerr EM, Mizukami Y, Ng A, et al. Defining molecular classifications and targets in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors through DNA microarray analysis. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:243-256.
- 33 Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004;25:458-511.
- 34 Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005;128:1717-1751.
- 35 Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med*. 1999;340:858-868.
- 36 Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol* 2008;20:1-12.
- 37 Kaltsas G, Grossman A. Clinical features of gastroenteropancreatic tumors. In: Caplin M, Kvols L, eds. *Handbook of Neuroendocrine Tumors*. 1st ed. Bristol, UK: BioScientifica; 2006:83-101.
- 38 Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000;62(suppl 1):33-38.
- 39 Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, Venzon DJ, Gibril F, Jensen RT. Possible primary lymph node gastrinoma: occurrence, natural history, and predictive factors: a prospective study. *Ann Surg* 2003;237:650-657; discussion 657-659.
- 40 Zatelli MC, Torta M, Leon A, et al. Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multicenter Study. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:473-482.
- 41 Saqi A, Alexis D, Remotti F, Bhagat G. Usefulness of CDX2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids. *Am J Clin Pathol* 2005;123:394-404.
- 42 DeLellis R, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. Lyon, France: IARC Press; 2004.
- 43 Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, et al. 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.
- 44 Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2271-2277.
- 45 Mason T, Berber E, Graybill JC, Siperstein A. Histological, CT, and intraoperative ultrasound appearance of hepatic tumors previously treated by laparoscopic radiofrequency ablation. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1333-1338.
- 46 Norton JA. Intra-operative procedures to localize endocrine tumours of the pancreas and duodenum. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(suppl 2):S195-S197.
- 47 Falconi M, Bettini R, Boninsegna L, Crippa S, Butturini G, Pederzoli P. Surgical strategy in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *JOP* 2006;7:150-156.
- 48 Oberg K. Diagnostic pathways. In: Caplin M, Kvols L, eds. *Handbook of Neuroendocrine Tumors*. 1st ed. Bristol, UK: Bio-Scientifica; 2006:101-121.
- 49 Mintorovitch J, Shamsi K. Eovist Injection and Resovist Injection: two new liver-specific contrast agents for MRI. *Oncology (Williston Park)* 2000;14(6 suppl 3):37-40.
- 50 Hyslop WB, Balci NC, Semelka RC. Future horizons in MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2005;13:211-224.
- 51 Funovics MA, Kapeller B, Hoeller C, et al. MR imaging of the her2/neu and 9.2.27 tumor antigens using immunospecific contrast agents. *Magn Reson Imaging* 2004;22:843-850.

- 52 Thorek DL, Chen AK, Czupryna J, Tsourkas A. Superparamagnetic iron oxide nanoparticle probes for molecular imaging. *Ann Biomed Eng* 2006;34:23-38.
- 53 Gibril F, Jensen RT. Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Dig Liver Dis* 2004;36(suppl 1):S106-S120.
- 54 Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med* 1996;125:26-34.
- 55 Adams S, Baum R, Rink T, Schumm-Drager PM, Usadel KH, Hor G. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med* 1998;25:79-83.
- 56 Montravers F, Grahek D, Kerrou K, et al. Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? *J Nucl Med* 2006;47:1455-1462.
- 57 Orlefors H, Sundin A, Garske U, et al. Whole-body (11C)-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3392-3400.
- 58 Hodul PJ, Strosberg JR, Kvols LK. Aggressive surgical resection in the management of pancreatic neuroendocrine tumors: when is it indicated? *Cancer Control* 2008;15:314-321.
- 59 Hodul P, Malafa M, Choi J, Kvols L. The role of cytoreductive hepatic surgery as an adjunct to the management of metastatic neuroendocrine carcinomas. *Cancer Control* 2006;13:61-71.
- 60 Jensen EH, Kvols L, McLoughlin JM, et al. Biomarkers predict outcomes following cytoreductive surgery for hepatic metastases from functional carcinoid tumors. *Ann Surg Oncol* 2007;14:780-785.
- 61 McEntee GP, Nagorney DM, Kvols LK, Moertel CG, Grant CS. Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors. *Surgery* 1990;108:1091-1096.
- 62 Osborne DA, Zervos EE, Strosberg J, et al. Improved outcome with cytoreduction *versus* embolization for symptomatic hepatic metastases of carcinoid and neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 2006;13:572-581.
- 63 Bilimoria KY, Talamonti MS, Tomlinson JS, et al. Prognostic score predicting survival after resection of pancreatic neuroendocrine tumors: analysis of 3851 patients. *Ann Surg* 2008;247:490-500.
- 64 Phan GQ, Yeo CJ, Hruban RH, Litzmoer KD, Pitt HA, Cameron JL. Surgical experience with pancreatic and peripancreatic neuroendocrine tumors: Review of 125 patients. *J Gastrointest Surg* 1998;2:473-482.
- 65 Bloomston M, Muscarella P, Shah MH, et al. Cytoreduction results in high perioperative mortality and decreased survival in patients undergoing pancreatotomy for neuroendocrine tumors of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1361-1370.
- 66 Schurr PG, Strate T, Rese K, et al. Aggressive surgery improves long-term survival in neuroendocrine pancreatic tumors: an institutional experience. *Ann Surg* 2007;245:273-281.
- 67 Norton JA. Surgical management of neuroendocrine tumors: pancreas and intestine. In: Caplin M, Kvols L, eds. *Handbook of Neuroendocrine Tumors*. 1st ed. Bristol, UK: BioScientifica; 2006:157-177.
- 68 Benjergard SA, Forssell-Aronsson E, Wangberg B, Skanberg J, Nilsson O, Ahlman H. Intraoperative tumour detection using I11 In-DTPA-D-Phe1-octreotide and a scintillation detector. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1456-1462.
- 69 Cherukuri P, Glazer ES, Curley SA. Targeted hyperthermia using metal nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62:339-345.
- 70 Gillams A, Cassoni A, Conway G, Lees W. Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: the Middlesex experience. *Abdom Imaging* 2005;30:435-441.
- 71 Ruers TJ, de Jong KP, Ijzermans JN. Radiofrequency for the treatment of liver tumours. *Dig Surg* 2005;22:245-253.
- 72 Kimsey T, Fong Y. Surgical treatment for hepatic metastases from neuroendocrine tumors. In: Modlin I, Oberg K, eds. *A Century of Advances in Neuroendocrine Biology and Treatment*. No. 1. Hannover, Germany: Felsenstein CCCP; 2007.
- 73 National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine Tumors v2.2010*. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2010. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/neuroendocrine.pdf Accessed August 10, 2010.
- 74 Stoeltz O, Loss M, Huber E, et al. Staged surgery with neoadjuvant 90Y-DOTATOC therapy for down-sizing synchronous bilobular hepatic metastases from a neuroendocrine pancreatic tumor. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395:185-192.
- 75 Castaldo ET, Pinson CW. Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancy. *HPB (Oxford)* 2007;9:98-103.
- 76 Lang H, Oldhafer KJ, Weimann A, et al. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg* 1997;225:347-354.
- 77 Hoti E, Adam R. Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transpl Int* 2008;21:1107-1117.
- 78 Venook AP. Embolization and chemoembolization therapy for neuroendocrine tumors. *Curr Opin Oncol* 1999;11:38-41.
- 79 Proye C. Natural history of liver metastasis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: place for chemoembolization. *World J Surg* 2001;25:685-688.
- 80 Strosberg JR, Nasir A, Hodul PJ, Kvols LK. Biology and treatment of metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Gastrointest Cancer Res* 2008;2:113-125.
- 81 Ruzsniowski P. Interventional radiology: less invasive or less effective? In: Modlin I, Oberg K, eds. *A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment*. No. 1. Hanover, Germany: Felsenstein CCCP; 2007.
- 82 Kvols LK, Turaga KK, Strosberg J, Choi J. Role of interventional radiology in the treatment of patients with neuroendocrine metastases in the liver. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:765-772.
- 83 Dominguez S, Denys A, Madeira I, et al. Hepatic arterial chemoembolization with streptozotocin in patients with metastatic digestive endocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:151-157.
- 84 Casadei R, Tomassetti P, Rossi C, la Donna M, Migliori M, Marrano D. Treatment of metastatic glucagonoma to the liver: case report and literature review. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:308-312.
- 85 Lee SM, Forbes A, Williams R. Metastatic islet cell tumour with clinical manifestations of insulin and glucagon excess: successful treatment by hepatic artery embolization and chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 1988;14:265-268.
- 86 Ruzsniowski P, Rougier P, Roche A, et al. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. A prospective phase II study in 24 patients. *Cancer* 1993;71:2624-2630.
- 87 Therasse E, Breittmayer F, Roche A, et al. Transcatheter chemoembolization of progressive carcinoid liver metastasis. *Radiology* 1993;189:541-547.
- 88 Roche A, Girish BV, de Baere T, et al. Transcatheter arterial chemoembolization as first-line treatment for hepatic metastases from endocrine tumors. *Eur Radiol* 2003;13:136-140.
- 89 Diaco DS, Hajarizadeh H, Mueller CR, Fletcher WS, Pommier RF, Woltering EA. Treatment of metastatic carcinoid tumors using multimodality therapy of octreotide acetate, intra-arterial chemotherapy, and hepatic arterial chemoembolization. *Am J Surg* 1995;169:523-528.
- 90 Clouse ME, Perry L, Stuart K, Stokes KR. Hepatic arterial chemoembolization for metastatic neuroendocrine tumors. *Digestion* 1994;55(suppl 3):92-97.
- 91 Gupta S, Yao JC, Ahrar K, et al. Hepatic artery embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: the M.D. Anderson experience. *Cancer J* 2003;9:261-267.
- 92 Desai DC, O'Doriso TM, Schirmer WJ, et al. Serum pancreastatin levels predict response to hepatic artery chemoembolization and somatostatin analogue therapy in metastatic neuroendocrine tumors. *Regul Pept* 2001;96:113-117.
- 93 Kress O, Wagner HJ, Wied M, Klose KJ, Arnold R, Alfke H. Transarterial chemoembolization of advanced liver metastases of neuroendocrine tumors—a retrospective single-center analysis. *Digestion* 2003;68:94-101.
- 94 Fiorentini G, Rossi S, Bonechi F, et al. Intra-arterial hepatic chemoembolization in liver metastases from neuroendocrine tumors: a phase II study. *J Chemother* 2004;16:293-297.
- 95 Marrache F, Vullierme MP, Roy C, et al. Arterial phase enhancement and body mass index are predictors of response to chemoembolization for liver metastases of endocrine tumours. *Br J Cancer* 2007;96:49-55.
- 96 Artinyan A, Nelson R, Soriano P, et al. Treatment response to transcatheter arterial embolization and chemoembolization in primary and metastatic tumors of the liver. *HPB (Oxford)* 2008;10:396-404.
- 97 Loewe C, Schindl M, Cejna M, Niederle B, Lammer J, Thurnher S. Permanent transarterial embolization of neuroendocrine metastases of the liver using cyanoacrylate and lipiodol: assessment of mid- and long-term results. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1379-1384.
- 98 Ho AS, Picus J, Darcy MD, et al. Long-term outcome after chemoembolization and embolization of hepatic metastatic lesions from neuroendocrine tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1201-1207.
- 99 Ruutinen AT, Soulen MC, Tuite CM, et al. Chemoembolization and bland embolization of neuroendocrine tumor metastases to the liver. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18:847-855.
- 100 Christante D, Pommier S, Givi B, Pommier R. Hepatic artery chemoembolization with chemoembolization for neuroendocrine cancer with progressive hepatic metastases despite octreotide therapy. *Surgery* 2008;144:885-893; discussion 893-884.
- 101 McStay MK, Maudgil D, Williams M, et al. Large-volume liver metastases from neuroendocrine tumors: hepatic intraarterial 90Y-DOTA-lanreotide as effective palliative therapy. *Radiology* 2005;237:718-726.

- 102 King J, Quinn R, Glenn DM, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 2008;113:921-929.
- 103 Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008;31:271-279.
- 104 Murthy R, Kamat P, Nunez R, et al. Yttrium-90 microsphere radioembolotherapy of hepatic metastatic neuroendocrine carcinomas after hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:145-151.
- 105 Strosberg JR, Choi J, Cantor AB, Kvols LK. Selective hepatic artery embolization for treatment of patients with metastatic carcinoid and pancreatic endocrine tumors. *Cancer Control* 2006;13:72-78.
- 106 Shafir M, Shapiro R, Sung M, Warner R, Sicular A, Klipfel A. Cryoablation of unresectable malignant liver tumors. *Am J Surg* 1996;171:27-31.
- 107 Cozzi PJ, Englund R, Morris DL. Cryotherapy treatment of patients with hepatic metastases from neuroendocrine tumors. *Cancer* 1995;76:501-509.
- 108 Sheen AJ, Poston GJ, Sherlock DJ. Cryotherapeutic ablation of liver tumours. *Br J Surg* 2002;89:1396-1401.
- 109 Duperier T, Ali A, Pereira S, Davies RJ, Ballantyne GH. Laparoscopic cryoablation of a metastatic carcinoid tumor. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2001;11:105-109.
- 110 Shapiro RS, Shafir M, Sung M, Warner R, Glajchen N. Cryotherapy of metastatic carcinoid tumors. *Abdom Imaging* 1998;23:314-317.
- 111 Vogl TJ, Naguib NN, Zangos S, Eichler K, Hedayati A, Nour-Eldin NE. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *Eur J Radiol* 2009;72:517-528.
- 112 Kvols LK, Martin JK, Marsh HM, Moertel CG. Rapid reversal of carcinoid crisis with a somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1985;313:1229-1230.
- 113 Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, Schutt AJ, Rubin J, Hahn RG. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986;315:663-666.
- 114 O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, et al. Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide *versus* octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. *Cancer* 2000;88:770-776.
- 115 Kvols LK, Woltering EA. Role of somatostatin analogs in the clinical management of non-neuroendocrine solid tumors. *Anticancer Drugs* 2006;17:601-608.
- 116 Faiss S, Pape UF, Bohmig M, et al; International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours—the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:2689-2696.
- 117 Kolby L, Persson G, Franzen S, Ahren B. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg* 2003;90:687-693.
- 118 Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. 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 Kulke MH. Clinical presentation and management of carcinoid tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:433-455; vii-viii.
- 120 Turner NC, Strauss SJ, Sarker D, et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozocin for neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2010;102:1106-1112.
- 121 Bukowski RM, Tangen CM, Peterson RF, et al. Phase II trial of dimethyltriazenoimidazole carboxamide in patients with metastatic carcinoid. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1994;73:1505-1508.
- 122 Bajetta E, Ferrari L, Procopio G, et al. Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2002;13:614-621.
- 123 Strosberg J, Fine R, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2010 Sep 7. [Epub ahead of print].
- 124 Strosberg J, Choi J, Gardner N, Kvols L. First-line treatment of metastatic pancreatic endocrine carcinomas with capecitabine and temozolomide [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26(suppl). Abstract 4612.
- 125 Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:401-406.
- 126 Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0, Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124-2130.
- 127 Bushnell DL Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, et al. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol* 2010;28:1652-1659.
- 128 Waldherr C, Pless M, Maecke HR, et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90)YDOTATOC. *J Nucl Med* 2002;43:610-616.
- 129 Yao JC, Phan A, Hoff PM, et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol* 2008;26:1316-1323.
- 130 Kunz P, Kuo T, Kaiser H. A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab for metastatic or unresectable neuroendocrine tumors: preliminary results. *J Clin Oncol* 2008;26 (suppl). Abstract 15502.
- 131 Venook A, Ko A, Tempero M. Phase II trial of FOLFOX plus bevacizumab in advanced, progressive neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;26 (suppl). Abstract 15545.
- 132 Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;26:3403-3410.
- 133 Hobday T, Rubin J, Holen K. MC044 h, a phase II trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic neuroendocrine tumors (NET): a Phase II Consortium (P2C) study. *J Clin Oncol* 2007;25(18S). Abstract 4504.
- 134 Pavel M, Bartel C, Heuck F. Open-label, non-randomized, multicenter phase II study evaluating the angiogenesis inhibitor PTK787/ZK222584 (PTK/ZK) in patients with advanced neuroendocrine carcinomas (NEC). *J Clin Oncol* 2008;26(suppl). Abstract 14684.
- 135 Kulke MH, Bergsland EK, Ryan DP, et al. Phase II study of recombinant human endostatin in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:3555-3561.
- 136 Hobday T, Holen K, Donehower R. A phase II trial of gefitinib in patients with progressive metastatic neuroendocrine tumors: a Phase II Consortium study. *J Clin Oncol* 2006;24(18 suppl). Abstract 4043.
- 137 Yao J, Yeung S, Rashid A. Early results of a phase II trial of imatinib in patients with advanced carcinoid tumor [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22. Abstract 1491.
- 138 Yao JC, Zhang JX, Rashid A, et al. Clinical and *in vitro* studies of imatinib in advanced carcinoid tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13:234-240.
- 139 Duran I, Kortmanský J, Singh D, et al. A phase II clinical and pharmacodynamic study of temsirolimus in advanced neuroendocrine carcinomas. *Br J Cancer* 2006;95:1148-1154.
- 140 Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26:4311-4318.
- 141 Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010;28:69-76.
- 142 Capurso G, Fazio N, Festa S, Panzuto F, De Braud F, Delle Fave G. Molecular target therapy for gastroenteropancreatic endocrine tumours: biological rationale and clinical perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;72:110-124.



*Dr med.
Andrzej Cichocki
Oddział Chirurgii Kliniki
Onkologicznej,
Centrum Onkologii-Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie,
Warszawa*

Nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego nie są nowym problemem klinicznym. Do niedawna jednak ich diagnostyka i leczenie pozostawały na marginesie zainteresowania w onkologii, co wynikało z jednej strony ze stosunkowo niewielkiej liczby chorych leczonych przez onkologów z tego powodu, z drugiej zaś ze znacznej heterogenności chorych na te nowotwory, która sprawiała, że nie dysponowano wystarczającymi narzędziami diagnostyki zarówno biochemicznej, jak i obrazowej. Pociągało to za sobą także ograniczenie możliwości leczenia tych chorych.

Postęp dokonany w diagnostyce tych nowotworów, a następnie wprowadzenie w ostatnich latach nowych metod leczenia dotkniętych nimi chorych, spowodowały widoczny wzrost zainteresowania nimi. Podstawową i najskuteczniejszą metodą leczenia pozostaje wprawdzie zabieg chirurgiczny, ale coraz doskonalsza diagnostyka i ujednolicenie klasyfikacji patomorfologicznej pozwoliły na nowo opracować rekomendacje dla strategii i taktyki leczenia. Podobnie jak w innych działach onkologii jest to leczenie skojarzone, wymagające współpracy specjalistów w różnych dziedzinach. Takie podejście jest następstwem wdrożenia m.in. leczenia radioizotopowego, zastosowania analogów somatostatyny lub interferonu.

Autorzy omawianego artykułu przedstawiają obszerny przegląd aktualnej wiedzy o nowotworach tej grupy. Są to nowotwory o swoistej biologii, których objawy wynikają nie tylko z ich lokalizacji narządowej, lecz często ze współistnienia nadczynności hormonalnej narządu. Dlatego wielu takich chorych trafia początkowo do endokrynologów, którzy podejmują ich leczenie.

Większość nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego nie wykazuje jednak nadczynności hormonalnej, a powodowane przez nie objawy zależą od umiejscowienia w określonych narządach. Chorzy generalnie są leczeni według

zasad obowiązujących w onkologii. Jest to oczywiste, niekiedy jednak, z uwagi na odmienną biologię tych nowotworów, konieczna jest daleko idąca modyfikacja taktyki postępowania. Dość powiedzieć, że większość chorych z tzw. zespołem rakowiaka umiera nie z powodu wyniszczenia nowotworowego, lecz powikłań kardiologicznych powstałych w następstwie uszkodzenia zastawki trójdzielnej serca. Dlatego konieczna jest współpraca specjalistów z różnych dziedzin medycyny: chirurgów, onkologów klinicznych, endokrynologów, patologów, specjalistów medycyny nuklearnej, radiologii interwencyjnej i innych.

Z punktu widzenia onkologii bardzo istotna jest właściwa klasyfikacja nowotworów. Jednym z najistotniejszych osiągnięć ostatnich lat jest stopniowe dostosowywanie powszechnie przyjętych w ostatnich latach dla tej grupy nowotworów kryteriów WHO do klasyfikacji TNM, w czym główną zasługę należy przypisać profesorowi Rindi z Włoch.^{1,2} Jest ona systematycznie publikowana również w polskich czasopismach.³

Autorzy obszernie omawiają osiągnięcia genetyki molekularnej wykorzystywane w diagnostyce guzów neuroendokrynych i monitorowaniu leczenia chorych. To także osiągnięcia głównie ostatniego dziesięciolecia. Wprowadzenie nowych znaczników w badaniach PET (zastosowanie galu) umożliwiło rozszerzenie tej metody diagnostycznej również na tę grupę nowotworów (klasyczna PET z glukozą jako znacznikiem nie spełniała oczekiwań). Trzeba też podkreślić, że taktyka leczenia chirurgicznego chorych na nowotwory neuroendokryne układu pokarmowego jest nieco odmienna od postępowania np. w raku gruczołowym. Szersze są wskazania do operacji bardzo agresywnych z intencją wyleczenia, ale także do zabiegów cytoredukcyjnych jako wstępu do leczenia radioizotopowego lub postępowania objawowego w zespole rakowiaka. Dotyczy to również przeszczepiania wątroby z licznymi przerzutami guzów neuroendokrynych, choć po początkowym entuzjazmie dla tej metody ostatnio odnotowuje się pewną rezerwę w ustalaniu wskazań do jej stosowania, co podkreślają również autorzy omawianego artykułu.

W porządkowaniu wiedzy na temat guzów neuroendokrynych trzeba podkreślić istotną rolę Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynych (European Neuroendocrine Tumors Society, ENETS) zawiązanego przed kilkoma laty, w którego pracach niemal od po-

czątku biorą udział ośrodki z Polski. Ściśle związany z ENETS jest Polski Rejestr Guzów Neuroendokrynych stworzony przez prof. Beatę Kos-Kudłę. Polska Sieć Guzów Neuroendokrynych opracowała i opublikowała własne rekomendacje w postępowaniu z chorymi na nowotwory neuroendokryne. W ubiegłym roku wydano obszerną publikację w formie książkowej, poświęconą temu zagadnieniu.⁴ Trzeba podkreślić, że praktycznie wszystkie metody diagnostyki i leczenia guzów neuroendokrynych na każdym etapie ich zaawansowania są obecnie dostępne w Polsce, a w kilku ośrodkach uzyskano w tej dziedzinie spore i budzące uznanie doświadczenie. Współpraca między różnymi ośrodkami ma istotne znaczenie, bowiem z uwagi na stosunkowo niewielką liczbę chorych leczonych w pojedynczych ośrodkach trudno było dotąd zaprojektować np. badania prospektywne. Badania wieloośrodkowe w skali europejskiej rozpoczęto dopiero niedawno.

Guzy neuroendokryne układu pokarmowego nie są może zagadnieniem pierwszoplanowym w onkologii, ale z całą pewnością zasługuje na większą uwagę niż dotychczas. Należy jednak podkreślić, że leczeniem tej grupy chorych powinni się zajmować lekarze z wyspecjalizowanych ośrodków, doświadczeni i mający dostęp do odpowiedniej bazy diagnostycznej.

PIŚMIENNICTWO

1. Rindi G, Kloepfel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a trading system. *Virchows Arch* 2006;449:395-401.
2. Rindi G, Kloepfel G, Couvelard A, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a trading system. *Virchows Arch* 2007;451:757-762.
3. Wysocka J, Wysocki W, Kruszyna T. Nowotwory neuroendokryne przewodu pokarmowego. Nowa klasyfikacja TNM (2010 r.). *Medycyna Praktyczna Chirurgia* 2011;4:92-96.
4. Kos-Kudła B (red.) Guzy neuroendokryne układu pokarmowego. *Via Medica*, Gdańsk 2010.