

Polskie zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynych układu pokarmowego (GEP NET)

pod redakcją
prof. dr hab. med. Beaty Kos-Kudły

Opracowała
Rada Ekspertów Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynych:
dr med. Jarosław Ćwikła
prof. dr hab. med. Barbara Jarząb
dr med. Krzysztof Jeziorski
prof. dr hab. med. Leszek Królicki
prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski
dr hab. med. Anna Nasierowska-Guttmejer
prof. dr hab. med. Grażyna Rydzewska
prof. dr hab. med. Jerzy Stachura
prof. dr hab. med. Andrzej Szawłowski

Przegląd Gastroenterologiczny 2006; 1 (4): 173–178

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

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

Guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (*gastroenteropancreatic tumors* – GEP) stanowią 70% wszystkich guzów NET oraz 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego. U obu płci występują z podobną częstością, a najwyższa zapadalność przypada na 6. dekadę życia.

W ostatnich latach wzrasta wykrywalność guzów NET. Aktualnie wskaźnik występowania tych nowotworów wynosi średnio w populacji 3 przypadki/100 tys./rok, podczas gdy wcześniej stanowił mniej niż 2 przypadki/100 tys./rok, co prawdopodobnie wynika z coraz szerszego rozpowszechnienia nowoczesnych metod diagnostycznych.

Manifestacja kliniczna

Guzy neuroendokryne układu pokarmowego mogą być hormonalnie czynne bądź nieczynne. Od substancji

wydzielanych przez guzy GEP zależy występowanie charakterystycznych objawów klinicznych. Są to najczęściej objawy zespołu rakowiaka zależne od wydzielania głównie serotoniny, takie jak zaczerwienienie skóry (*flush*), biegunka, zmiany zastawkowe w prawej części serca, skurcze mięśni, teleangiektazje, obrzęki, sinica, objawy bronchospastyczne, bóle brzucha, miopatia i rzadziej występujące objawy stawowe.

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

Diagnostyka histopatologiczna

Celem diagnostyki patomorfologicznej guzów neuroendokrynych układu pokarmowego jest ustalenie rozpoznania guza pierwotnego lub jego przerzutów. Materiał poddany ocenie może być dwójakiego rodzaju: cytologiczny, otrzymany w wyniku biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, lub tkankowy, przeważnie pobrany przez gastroenterologa w czasie badania endoskopowego lub chirurga, w postaci wycinka, biopsji gruboigłowej lub materiału operacyjnego. Materiał cytologiczny może być najbardziej przydatny w diagnostyce przerzutów GEP NET. Nie jest on natomiast wystarczający do ustalenia pełnego rozpoznania histopatologicznego tych nowo-

tworów. Podstawą do oceny typu guza neuroendokrynnego jest materiał tkankowy, który pozwala na wykonanie rutynowego badania histopatologicznego preparatów barwionych hematoksyliną i eozyną oraz badań immunohistochemicznych, nieodzwonnych w diagnostyce omawianej grupy nowotworów.

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

- 1) wysoko dojrzały guz neuroendokrynnny, z indeksem proliferacyjnym poniżej 2%, dzielący się na 2 podtypy: 1A – z łagodnym przebiegiem, 1B – z przebiegiem trudnym do określenia w momencie diagnostyki – łagodnym lub potencjalnie złośliwym oraz mogącym dawać przerzuty.
- 2) wysoko dojrzały rak neuroendokrynnny, rak neuroendokrynnny o niskiej złośliwości, z indeksem proliferacyjnym od 2 do 15%,
- 3) nisko dojrzały rak neuroendokrynnny, rak neuroendokrynnny o wysokiej złośliwości, o indeksie proliferacyjnym powyżej 15%.
- 4) rak o mieszanej budowie, egzo- i endokrynnnej – gruczolakorak/rak neuroendokrynnny.

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

I. W badaniu mikroskopowym materiału operacyjnego należy ocenić:

- rodzaj i wielkość badanego narządu,
- liczbę (pojedyncze lub mnogie), wielkość i wygląd (liły, torbielowaty) guza (-ów),
- głębokość naciekania i stosunek do tkanek otaczających narząd będący punktem wyjścia nowotworu.

II. W badaniu mikroskopowym należy opisać:

- ogólny obraz morfologiczny,
- obecność ogólnych wskaźników neuroendokrynnych: synaptofizyny, chromograniny,
- ekspresję specyficznych wskaźników immunohistochemicznych określających profil wydzielniczy guza; w guzach trzustki zaleca się badanie ekspresji insuliny, glukagonu, polipeptydu trzustkowego, somatostatyny, gastryny, VIP, hormonu adrenokortykotropowego (*adrenocorticotrophic hormone* – ACTH) i prolaktyny,
- aktywność mitotyczną liczoną w 10 dużych polach widzenia (40x),
- indeks proliferacyjny Ki-67 (% komórek),
- naciekanie naczyń krwionośnych, limfatycznych i przestrzeni okołonerwowych,
- stopień resekcyjności guza,
- naciekanie tkanek otaczających,
- stan węzłów chłonnych,
- obecność przerzutów odległych.

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

Diagnostyka biochemiczna

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

Bezpośredni pomiar stężeń specyficznych peptydów, amin biogennych i hormonów produkowanych przez komórki NET pozwala nie tylko potwierdzić diagnozę, ale również może być użyteczny w monitorowaniu leczenia i niekiedy w prognozowaniu przebiegu choroby w GEP NET.

Proponuje się, aby u chorych z objawami klinicznymi charakterystycznymi dla guzów GEP wykonać następujące oznaczenia:

- stężeń chromograniny A (*chromogranin A, CgA*),
- stężeń hormonów specyficznych dla danego zespołu, uzależnione od występujących u pacjenta objawów klinicznych, np. oznaczenia kwasu 5-hydroksyindolooctowego (*5-hydroksyindole acetic acid, 5-HIAA*) w dwóch dobowych zbiórkach moczu (z uwzględnieniem odpowiedniej diety) oraz stężeń serotoniny (w zespole rakowiaka), gastryny (w guzie gastrynowym), insuliny (w guzie insulinowym), glukagonu (w guzie glukagonowym), VIP (w VIP-oma) w surowicy krwi itd.,
- stężeń parathormonu (*parathyroid hormone* – PTH), wapnia, kalcytoniny, hormonów przysadkowych (wykluczenie zespołu gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej MEN, *multiple endocrine neoplasia*), α -fetoproteiny, antygenu kanceroembrionalnego (CEA, *carci-*

noembryonic antygen) i ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej β (*human chorionic gonadotrophin* β , β -HCG),

- w rzadkich przypadkach, jeśli u chorych z charakterystycznymi objawami klinicznymi stwierdza się prawidłowe wartości specyficznych wskaźników dla danego zespołu i istnieje duże podejrzenie występowania guzów GEP, można wykonać testy stymulacyjne, np. test stymulacji sekretyną lub wlewem wapnia w przypadku guza gastrynowego.

Obrazowe metody diagnostyczne

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

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

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

W rozpoznaniu **ogniska pierwotnego** (górnego i dolnego odcinka układu pokarmowego) istotną rolę odgrywają metody endoskopowe. W diagnostyce guzów neuroendokrynych układu pokarmowego pochodzących ze środkowego odcinka prąjelita (jelito cienkie) wykorzy-

kuje się anatomiczne metody obrazowania (CT, USG, MRI) oraz badania czynnościowe SRS. Powszechnie ugruntowana jest rola ultrasonografii endoskopowej (EUS) w lokalizacji NET trzustki.

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

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

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

Diagnostyka endoskopowa

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

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

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

Leczenie guzów neuroendokrynych GEP

Leczenie chirurgiczne

Leczeniem z wyboru GEP NET jest postępowanie chirurgiczne: radykalne – z intencją wyleczenia, i paliatywne – mające na celu poprawę jakości życia (leczenie żółtaczki mechanicznej, niedrożności i/lub krwawienia z przewodu pokarmowego, bólu). Specyficzną formą chirurgicznego leczenia paliatywnego są operacje cytoredukcyjne (zmniejszenie masy guza przynajmniej o 90%) mające w onkologii sens tylko wówczas, gdy istnieje możliwość zastosowania leków działających selektywnie na dany typ nowotworu i wykazujących większą skuteczność przy zmniejszonej masie nowotworu. Do tej grupy nowotworów należą również GEP NET. Innym zagadnieniem terapii GEP NET jest leczenie przerzutów, szczególnie do narządów miękkich. W tego typu leczeniu zastosowanie mają metody: resekcji chirurgicznej (zakres: metastazektomia – częściowa hepatektomia – transplantacja), metody ablacyjne (termoablacja, krioablacja, alkoholizacja) i zabiegi embolizacyjne (podwiązanie tętnicy wątrobowej właściwej, embolizacja metodami radiologii interwencyjnej). W przypadku przerzutów do wątroby zabiegi embolizacyjne mają swoje uzasadnienie z uwagi na fakt, że przerzuty GEP NET są unaczynione, głównie przez sieć naczyń tętniczych od tętnicy wątrobowej właściwej.

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

Farmakoterapia

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

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

W przypadkach zaawansowanych postaci guzów GEP, gdy nie udaje się uzyskać kontroli objawów klinicznych i wzrostu guza nowotworowego, należy zastosować dodatkowe formy leczenia, wśród których wymienia się podawanie interferonu α lub łączoną terapię analogami SST i interferonem α (bioterapia). Chemioterapia

powinna być zarezerwowana dla nieoperacyjnych lub przerzutowych nowotworów trzustki i oskrzeli oraz nisko dojrzałych NET.

Analogi somatostatyny

Analogi somatostatyny mają wielokierunkowy wpływ na przewód pokarmowy poprzez hamowanie wydzielania hormonów trzustkowych i jelitowych, m.in. insuliny, glukagonu, gastryny, sekretyny i VIP, jak również hamowanie motoryki i transportu jelitowego, przepływu krwi w naczyniach trzewnych oraz wzrostu i różnicowania tkanek. Analogi SST wywierają swoje biologiczne działanie poprzez wiązanie się z receptorami SST i są wykorzystywane do opanowania objawów klinicznych zależnych od nadmiernej sekrecji hormonów wydzielanych przez guzy NET z ekspresją receptorów SST. Preparaty oktreotydu zarówno krótko-, jak i długodziałające skutecznie kontrolują objawy napadowych zaczerwienień skóry, tzw. *flushu* i biegunek oraz zmniejszają wydalanie 5-HIAA u chorych z zespołem rakowiaka. Poprawę objawów klinicznych u pacjentów z guzami GEP po zastosowaniu analogów SST obserwowano u 30–85% chorych, obniżenie stężeń wskaźników guza w ok. 50% przypadków, regresję guza w 5–10% przypadków, natomiast stabilizację wzrostu guza u 40–80% chorych. Analogi SST są też lekami z wyboru w terapii przetomu rakowiaka.

Najczęściej stosowanymi preparatami o długim okresie działania są: oktreotyde-LAR stosowany domięśniowo co 4 tyg., lanreotyde-SR domięśniowo co 2 tyg.

Wskazania do leczenia analogami SST to:

- 1) opanowanie objawów czynnych hormonalnie GEP NET (w tym leczenie przetomu rakowiaka, zaburzeń wodno-elektrolitowych w VIP-oma i in.),
- 2) leczenie pacjentów z progresją choroby z przerzutami nawet przy braku objawów klinicznych.

Przedmiotem dyskusji pozostają wskazania do leczenia analogami SST:

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

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

nie operacyjne i farmakoterapię długo działającymi analogami SST, należy rozważyć cholecystektomię.

Interferon α

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

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

Chemioterapia

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

- 1) streptozocyna + 5-fluorouracyl,
- 2) streptozocyna + 5-fluorouracyl + doksorubicyna,
- 3) cisplatyna/paraplatyna + etopozyd.

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

Wskazaniami do stosowania chemioterapii w guzach GEP są:

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

Obok chirurgii, termoablacji, krioablacji i terapii laserowej jedną z metod leczenia jest chemoembolizacja przerzutów do wątroby. Stężenie podawanego dotętniczno cytostatyku powinno być średnio 20-krotnie wyższe niż stężenia cytostatyku podawanego dożylnie. Do naj-

częściej stosowanych w tej terapii cytostatyków należą: 5-fluorouracyl, doksorubicyna i cisplatyna. Tego typu terapia charakteryzuje się odpowiedziami wynoszącymi 30–50%, o średnim czasie trwania 15–30 mies., jednak jest obciążona śmiertelnością wynoszącą 7%.

Inne możliwości farmakoterapii

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

Terapia radioizotopowa NET znakowanymi analogami somatostatyny

Leczenie radioizotopowe znakowanymi analogami somatostatyny jest obiecującą formą terapii, będącą przedmiotem intensywnych badań klinicznych, przeprowadzaną w wyspecjalizowanych ośrodkach. Leczenie to jest wskazane u chorych na zróżnicowanego raka neuroendokrynnego (niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego lub poddanych nieradykalnemu leczeniu chirurgicznemu) oraz na czynnego hormonalnie łagodnego guza neuroendokrynnego, gdy wyczerpano inne metody terapii.

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

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

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

Analogi somatostatyny znakuje się itrem lub lutetem promieniotwórczym, przy czym leczenie lutetem promieniotwórczym jest wskazane w przypadku mikroprzerzutów lub ognisk o niewielkiej średnicy (do 1–2 cm).

Leczenie przeprowadza się w 4–5 cyklach powtarzanych w odstępach od 6 do 12 tyg. Odpowiedź guza na leczenie może być opóźniona, dlatego brak regresji w badaniach obrazowych wykonywanych w czasie lub bezpośrednio po leczeniu nie przesądza o jego nieefektywności.

Radioterapia

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

Monitorowanie leczenia

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

Piśmiennictwo

1. Bajetta E, Ferrari L, Procopio G i wsp. Efficacy of chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2002; 13: 614-21.
2. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 1-18.
3. Caplin M, Wiedenmann B. The management of patients with neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10 (Suppl. 1): 425-6.
4. Ćwikła JB, Buscombe JR, Mielcarek WA i wsp. Comparison of functional imaging and standard CT in evaluation of disease extent in patients with tumours showing neuroendocrine features. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2001; 4: 27-34.
5. de Herder WW, Krenning EP, van Eijck CH i wsp. Considerations concerning a tailored, individualized therapeutic management of patients with (neuro) endocrine tumours of the gastrointestinal tract and pancreas. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 19-34.
6. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of neuroendocrine tumours. *Endocr Rev* 2004; 25: 458-511.
7. Kaltsas GA, Rockall A, Papadogias D i wsp. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 27.
8. Kos-Kudła B, Zemczak A. Współczesne metody rozpoznawania i leczenia guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego. *Endokrynol Pol* 2006; 2: 172-84.
9. Kloppel G, Heitz PU, Capello C i wsp. Endocrine tumours of the pancreas. W: Solcia E, Kloppel G, Sobin L (red). *Histological typing of endocrine tumours*. Springer-Verlag, Berlin: 2000: 56-60.
10. Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumours: the WHO classification. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1014: 13-27.
11. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P i wsp. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4762-71.
12. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G i wsp. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005; 46 (Suppl. 1): 62S-66S.
13. Modlin IM, Kidd M, Latish I i wsp. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717-51.
14. Plockinger U, Rindi G, Arnold R i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 2004; 80: 394-424.
15. Ramage JK, Davies AH, Ardill J i wsp. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54: 1-16.
16. Rindi G, Kloppel G. Endocrine tumors of the gut and pancreas tumor biology and classification. *Neuroendocrinology* 2004, 80 (Suppl. 1): 12-5.
17. Sun W, Lipsitz S, Catalano P i wsp. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4897-904.