

Zainteresowanie guzami neuroendokrynnymi związane jest z dynamicznym wzrostem wykrywalności tych nowotworów. Guzy neuroendokrynnne (*neuroendocrine neoplasms* – NENs, lub *neuroendocrine tumours* – NETs) wywodzą się gruczołów lub grup komórek endokrynnych oraz z komórek rozproszonego układu neuroendokrynnego. Najczęściej dotyczą przewodu pokarmowego (*gastroenteropancreatic tumors* – GEP/NETs). Obecnie stosuje się zmodyfikowaną klasyfikację Światowej Organizacji Zdrowia z 2010 r. Istotnym elementem brany pod uwagę w wyborze leczenia jest dojrzałość histologiczna oceniana aktywnością mitotyczną komórek lub aktywnością proliferacyjną (Ki-67). Leczeniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne. W większości przypadków usunięcie chirurgiczne zmiany jest niemożliwe ze względu na stopień zaawansowania zmian w momencie rozpoznania. W przypadku zmian dobrze zróżnicowanych, w których spodziewana jest ekspresja receptorów somatostatynowych (scyntygrafia receptorowa), chorych kwalifikuje się do terapii analogami somatostatyny. Zmiany niskozróżnicowane (słaba ekspresja receptorów somatostatynowych) są kwalifikowane do chemioterapii. Zgodnie z wytycznymi *European Neuroendocrine Tumor Society* z 2007 r. sprecyzowano zasady monitorowania guzów neuroendokrynnych w zależności od klasyfikacji oraz przebiegu klinicznego.

**Słowa kluczowe:** guzy neuroendokrynnne przewodu pokarmowego i trzustki, metody leczenia, monitorowanie.

## Współczesne metody leczenia i monitorowania stanu pacjentów z guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego i trzustki

Paweł Gut<sup>1</sup>, Jakub Fischbach<sup>1</sup>, Grzegorz Kamiński<sup>2</sup>, Marek Ruchała<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej CSK MON WIM w Warszawie

### Wstęp

Rosnące zainteresowanie guzami neuroendokrynnymi jest w głównej mierze wynikiem dynamicznego wzrostu wykrywalności nowotworów tego typu w ciągu kilku ostatnich dziesięcioleci. Ze względu na swój specyficzny charakter guzy neuroendokrynnne przewodu pokarmowego i trzustki (*gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors* – GEP-NET) znajdują się w sferze zainteresowania kilku specjalności medycznych, a ich leczenie wymaga interdyscyplinarnego zespołu terapeutycznego obejmującego chirurgów, onkologów, endokrynologów oraz specjalistów medycyny nuklearnej. Różnorodność guzów GEP-NET często wymaga wdrażania u pacjentów szerokiej gamy strategii leczenia i monitorowania przebiegu choroby. Nowotwory neuroendokrynnne (*neuroendocrine neoplasms* – NEN), inaczej zwane guzami neuroendokrynnymi (*neuroendocrine tumors* – NET), wywodzą się z gruczołów dokrewnych, grup komórek dokrewnych oraz komórek tworzących tzw. rozlany system endokrynnny (*diffuse endocrine system* – DES) [1]. W 66% przypadków guzy neuroendokrynnne rozwijają się w układzie pokarmowym, są to guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (*gastroenteropancreatic tumours* – GEP) i guzy neuroendokrynnne żołądkowo-jelitowe (*gastrointestinal neuroendocrine tumours* – GI-NET). Na podstawie wyników największych dostępnych badań epidemiologicznych zapadalność na ten typ nowotworu można określić jako 5–8 przypadków na 100 tys. ludności [2]. Od czasu wprowadzenia terminu „rakowiak” przez Oberndorfera nowotwory neuroendokrynnne przewodu pokarmowego były standardowo klasyfikowane jako rakowiaki. Punkt zwrotny nastąpił w 2000 r., kiedy grupa europejskich patologów wprowadziła nową klasyfikację, zatwierdzoną przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization* – WHO), która podaje szczegółowe nazewnictwo dla poszczególnych nowotworów. Dziś powszechnie wykorzystuje się zmodyfikowaną wersję klasyfikacji z 2010 r.:

- guz neuroendokrynnny stopnia 1. (NET G1),
- guz neuroendokrynnny stopnia 2. (NET G2),
- rak neuroendokrynnny, wielkomórkowy i drobnkomórkowy, stopnia 3. (NEC),
- rak mieszany o utkaniu gruczołowo-neuroendokrynnym (MANEC),
- zmiany hiperplastyczne i przednowotworowe.

Istotnymi aspektami, które należy uwzględnić przy doborze metody leczenia, są: dojrzałość histologiczna nowotworu wyznaczona na podstawie aktywności mitotycznej komórek w preparatach barwionych hematoksyliną i eozyną oraz ocena aktywności proliferacyjnej komórek na podstawie reakcji immunohistochemicznej z użyciem przeciwciał MIB1 (anty-Ki-67) [3]. Kryteria oceny histologicznej stopnia dojrzałości nowotworu zestawiono w tabeli 1.

Innym równie istotnym czynnikiem determinującym dobór terapii jest stopień zaawansowania klinicznego choroby. W przypadku nowotworów o stopniu zaawansowania I–III można rozważyć leczenie z zamiarem uzyskania trwałego wyleczenia. Nowotwory w stadium zaawansowanym (IV) kwalifikują się jedynie do leczenia paliatywnego, którego celem jest poprawa jakości życia chorego. Metodą leczenia z wyboru jest zabieg chirurgiczny. W większości przypadków pełna resekcja zmiany nowotworowej nie jest możliwa ze względu na stopień zaawansowania guza w momencie rozpoznania. Chorzy z dobrze zróżnicowanym nowotworem o niskim indeksie proliferacyjnym Ki-67, u których można zakładać obecność ekspresji receptorów somatostatynowych (scyntygrafia receptorów somatostatynowych), mogą się kwalifikować do leczenia przy użyciu analogów somatostatyny. Zmiany słabo zróżnicowane, o wysokim indeksie proliferacyjnym (niskiej lub nieistotnej ekspresji receptorów somatostatynowych) kwalifikują się do leczenia chemioterapią [5, 6].

## Metody leczenia

### Analogi somatostatyny

Analogi somatostatyny (AS) uznawane są dziś za „złoty standard” w leczeniu NET [6]. Leki z tej grupy nie tylko zmniejszają wydzielanie substancji czynnych biologicznie i łagodzą objawy, lecz także hamują progresję choroby [7]. W leczeniu opartym na analogach somatostatyny wykorzystuje się fakt, że ok. 80% guzów NET oraz ich przerzutów charakteryzuje się ekspresją receptora somatostatyny typu 2 (SSTR2) [6, 8, 9]. W praktyce klinicznej stosowane są dwa analogi: oktreatyd i lanreotyd. Wykazują one wysoki stopień powinowactwa do ludzkich receptorów somatostatynowych (SRS) typu 2 i 5 [10, 11]. Analogi somatostatyny o długofalowym działaniu mają podobną skuteczność w zwalczaniu objawów oraz progresji nowotworu, co krótko działające postacie AS, które są nadal wykorzystywane do szybkiego hamowania objawów powodowanych przez sekrecyjne guzy NET [12, 13]. Zarówno badania *in vitro*, jak i *in vivo* wykazały działanie antyproliferacyjne AS, które może obejmować bezpośredni wpływ na receptory znajdujące się na błonach komórkowych guza oraz efekt pośredni wynikający z hamowania czynników wzrostu i hormonów oraz procesu przerzutowania, a także hamowania angiogenezy, indukcji apoptozy oraz wpływ na proliferację limfocytów i syntezę immunoglobulin [14, 15]. Terapia analogami somatostatyny w 5% przypadków przynosi zmniejszenie wielkości guza NET, a w 40–80% przypadków zapewnia stabilizację rozwoju nowotworu [12, 16, 17]. Leczenie ma charakter ciągły i polega na podawaniu choremu Sandostatin LAR 30 mg co 28 dni lub Somatuline Autogel® w dawce 60–120 mg co 28–56 dni. Leki te są zazwyczaj dobrze tolerowane, a wśród działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów należy wymienić okresowe biegunki oraz ból w jamie brzusznej, często o charakterze przemijającym. Inne obserwowane skutki niepożądane obejmują obniżenie tolerancji glukozy oraz (w rzadkich przypadkach) kamicy żółciową (u 20–50% pacjentów) [16].

### Leczenie izotopowe guzów neuroendokrynnych

Terapia izotopowa polega na łączeniu cząsteczki analogu somatostatyny z radionuklidem emitującym promieniowanie  $\beta$ , niszczącym strukturę DNA komórki. Obecnie naj-

**Tabela 1.** Kryteria oceny histologicznej stopnia dojrzałości nowotworu

Stopień	Aktywność mitotyczna	Aktywność proliferacyjna (Ki-67)
G1	< 2	≤ 2
G2	2–20	3–20
G3	> 20	> 20

częściej stosowanymi źródłami promieniowania jonizującego są cząstki itru ( $^{90}\text{Y}$ ) oraz lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ) [18–23]. W największym opublikowanym do tej pory badaniu 90 chorych na GEP-NET otrzymało trzy cykle radiofarmaceutyku ( $^{90}\text{Y}$ ), przy czym aktywność pojedynczej dawki wynosiła 4,4 GBq. W żadnym przypadku nie stwierdzono całkowitej remisji choroby. W 4% przypadków uzyskano remisję częściową, a w 70% stabilizację choroby. Mediana przeżycia bez progresji wyniosła 16,3 miesiąca [24]. Wyniki te są zbliżone do uzyskanych w drugim pod względem skali wielośrodkowego badaniu I fazy, w którym oceniano skuteczność leczenia radioizotopowego  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC [23]. W użyciu klinicznym jest także znakowany radioizotopem  $^{90}\text{Y}$  analog somatostatyny [DOTA0, Tyr3]-oktreatat (DOTATATE), w którym aminokwas treonina znajdujący się w C-końcu jest zastąpiony przez pochodną alkoholową treoniny. Dzięki zmianie struktury molekularnej uzyskano kilkakrotnie wyższą wrażliwość receptora somatostatyny typu 2 (SSTR2) w porównaniu z DOTATOC [24]. Wstępne wyniki badań nad skutecznością oddziaływania tego radiofarmaceutyku na guzy GEP-NET wykazujące ekspresję receptorów somatostatyny są następujące: częściowa odpowiedź na leczenie (*partial response* – PR) w 37% przypadków oraz stabilizacja choroby (*stable disease* – SD) w 70%.

Pierwsze doniesienia na temat leczenia preparatem  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE są obiecujące: całkowitą odpowiedź na leczenie (*complete response* – CR) oraz PR uzyskano w 30% przypadków, a SD w 40% przypadków [25]. Wyniki te potwierdzono w kolejnych badaniach, w których uczestniczyło 310 pacjentów z guzami GEP-NET leczonych tą samą substancją [26]. Terapia analogami somatostatyny znakowanymi radioizotopami jest obiecującą metodą leczenia zwłaszcza u pacjentów niekwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego, u których scyntygrafia receptorowa potwierdziła istnienie receptorów somatostatynowych na powierzchni guza. Ze względu na potencjalnie szkodliwy wpływ terapii izotopowej na czynność nerek, stosuje się preparaty na bazie mieszanin aminokwasów (lizyna–arginina), które zmniejszają wchłanianie radionuklidu [22]. Wśród czynników ryzyka mogących wpływać na czynność nerek po terapii radionuklidowej należy wymienić: dawkę promieniowania podawaną podczas poszczególnych cykli terapii oraz dawki kumulacyjne izotopu, wiek pacjenta oraz choroby współistniejące (np. cukrzycę, nadciśnienie) [27]. U leczonych pacjentów obserwowano ponadto zaburzenia w funkcjonowaniu szpiku kostnego, jednak w większości przypadków miały one charakter łagodny i przemijający.

### Leczenie metajodobenzylguanidyną znakowaną izotopem $^{131}\text{I}$

Poza przydatnością w diagnostyce i ocenie stopnia złośliwości guzów GEP-NET, scyntygrafia MIBG może być wyko-

rzystywana do selekcji pacjentów, u których istnieje możliwość wymiernych korzyści z terapii metajodobenzylloguanidyną znakowaną izotopem <sup>131</sup>I (<sup>131</sup>I-MIBG). Warunkiem zakwalifikowania chorego do tego typu leczenia jest wizualizacja scyntytygraficzna procesu nowotworowego. Terapia z reguły obejmuje 5 cykli podawanych w odstępach co 3–6 miesięcy w dawkach 7,4–11,2 GBq. W badaniach, w których <sup>131</sup>I-MIBG stosowano u pacjentów z chorobą przerzutową, obiektywną odpowiedź na leczenie odnotowano w 13–15% przypadków. Odsetek odpowiedzi biochemicznych, zdefiniowanych jako > 50 obniżenie stężenia chromograniny A (CgA) oraz kwasu 5-hydroksyindoloocetowego (5-HIAA), oceniono na 37–46% [28, 29], lecz obiektywną odpowiedź na zastosowane leczenie potwierdzono w 13–35% przypadków [28–30]. Leczenie <sup>131</sup>I-MIBG jest zazwyczaj dobrze tolerowane, a skutki uboczne są zbliżone do radiofarmaceutyków wspomnianych powyżej. Leczenie <sup>131</sup>I-MIBG może stanowić terapię alternatywną w przypadku wizualizacji ognisk nowotworowych w badaniu scyntytygraficznym MIBG bez wychwytu znacznika stwierdzonego w scyntytygrafii receptorów somatostatynowych. U pacjentów z czynnym gruczołem tarczowym konieczne jest podawanie płynu Lugola lub nadchloranu sodu, aby zablokować wychwyt wolnego jodu niezwiązany z nośnikiem MIBG.

### Chemioterapia

Korzyści terapeutyczne ze stosowania powszechnych w onkologii środków cytotoksycznych w leczeniu guzów neuroendokrynych są ograniczone. Potwierdzają to dane z piśmiennictwa wskazujące na niskie wskaźniki obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz krótkie okresy remisji. Chemioterapia skojarzona wykazuje przy tym wyższą skuteczność od monoterapii. Najczęściej badanym schematem terapeutycznym w przypadku wyraźnie zróżnicowanych guzów neuroendokrynych jest streptozotocyna w skojarzeniu z doksorubicyną i/lub fluorouracylem. W przypadku tego schematu chemioterapii skojarzonej odpowiedź na leczenie występuje częściej (w ok. 30–60% przypadków) i utrzymuje się dłużej (10–36 miesięcy) niż wówczas, gdy wyżej wymienione cytostatyki stosowane są w monoterapii. Wielolekowe leczenie cytotoksyczne wiąże się jednak z częstszymi i bardziej nasilonymi skutkami ubocznymi – dotyczy to zwłaszcza połączenia streptozotocyny i doksorubicyny. Zaawansowane i słabo zróżnicowane guzy NET leczy się pochodnymi platyny. Obiektywną odpowiedź na leczenie stwierdzano u 42–80% pacjentów, którym podawano cisplatynę w skojarzeniu z etopozydem [31–33], oraz u 78% chorych leczonych oksaliplatyną [34]. Pomimo zadowalających wyników pod względem wskaźników odpowiedzi na leczenie, mediana czasu przeżycia chorych wynosi zaledwie 8–11 miesięcy [33]. Z uwagi na ograniczoną dostępność streptozotocyny istnieją ponadto znaczne trudności ze stosowaniem schematów chemioterapii opartych na tym cytostatyku.

### Inhibitory mTOR

W dwóch badaniach przeprowadzonych w ostatnim czasie wśród pacjentów cierpiących na guzy neuroendokryne zlokalizowane w trzustce stwierdzono korzystne działanie przeciwnowotworowe ewerolimusu (Afinitor) [35, 36]. Zwią-

zek ten hamuje tzw. ssaczy cel rapamycyny (*mammalian target of rapamycin* – mTOR), czyli kinazę białkową treonino-serynową, której funkcją jest regulacja wzrostu i proliferacji komórek, a także procesu angiogenezy [35–37]. Autokrynną aktywacją szlaku sygnałowego mTOR odbywająca się za pośrednictwem insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1) ma swój udział w procesie proliferacji komórek w guzach neuroendokrynych trzustki [38]. W prospektywnym badaniu III fazy z randomizacją nad skutecznością ewerolimusu, prowadzonym w grupie 410 pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynymi trzustki o niskim i średnim stopniu złośliwości, wykazano statystycznie istotne wydłużenie przeżycia bez progresji choroby w podgrupie otrzymującej ewerolimus w porównaniu z grupą placebo [39]. Działania niepożądane miały zwykle łagodny przebieg. Najczęstsze doniesienia dotyczyły zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, wysypki skórnej oraz biegunek. Lek jest w Polsce zarejestrowany we wskazanym do leczenia nieoperacyjnych, wyraźnie zróżnicowanych guzów neuroendokrynych trzustki. Obecnie trwają również badania nad skutecznością ewerolimusu w leczeniu guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego i płuc.

### Inne leki

Guzy neuroendokryne charakteryzują się intensywnym unaczynieniem oraz dużą ekspresją czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF). W piśmiennictwie znaleźć można doniesienia na temat ścisłej zależności między ekspresją VEGF a wielkością nowotworu oraz zdolnością do tworzenia przerzutów [40]. Kilka leków antyangiogennych jest aktualnie poddawanych ocenie w badaniach klinicznych. Są to: ludzkie przeciwciała monoklonalne anti-VEGF (bewacizumab), inhibitory kinazy tyrozynowej: sunitinib, sorafenib, watalanib lub imatinib oraz inne czynniki wpływające na proliferację naczyń krwionośnych, takie jak talidomid i endostatyny. Wśród opublikowanych doniesień dotyczących badań klinicznych nad wymienionymi wyżej lekami najbardziej obiecującą skuteczność odnotowano w przypadku sunitinibu. Dotyczy to jednak wyłącznie nieoperacyjnych neuroendokrynych guzów trzustki. W Polsce żaden z tych preparatów nie został jak dotąd zatwierdzony do użycia w leczeniu guzów GEP-NET.

### Monitorowanie przebiegu leczenia

Zgodnie z wytycznymi *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) z 2007 r. [41] opracowano zasady dotyczące monitorowania guzów neuroendokrynych w zależności od stopnia w klasyfikacji WHO i TNM oraz przebiegu klinicznego choroby.

### Guzy endokryne żołądka

- Guzy żołądka podzielono na pięć podstawowych kategorii:
- guzy łagodne – łagodne guzy żołądka możliwe do usunięcia drogą endoskopową (T1, średnica poniżej 1 cm),
  - guzy operacyjne, prawdopodobnie łagodne – stopień T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, średnica powyżej 1 cm, naciekające mięśniówkę i błonę podśluzową,

- operacyjne guzy złośliwe z zajęciem lub bez zajęcia węzłów chłonnych; kategoria obejmuje guzy o Ki-67 powyżej 2% (stopień G1 i G2), T2, T3,
- nieoperacyjne guzy żołądka z zajęciem lub bez zajęcia węzłów chłonnych, z przerzutami lub bez, stopień G1–G3.

W przypadku typu 1 (zapalenie błony śluzowej żołądka typu A – łatwo eliminowane endoskopowo) w ramach monitorowania pacjenta należy raz w roku wykonywać kontrolne badanie gastroscopowe. Oznaczanie stężeń gastryny i chromograniny A (CgA) nie ma w tym przypadku znaczenia klinicznego. Operacyjne, potencjalnie łagodne guzy typu 2 należy monitorować przy wykorzystaniu technik obrazowania medycznego: ultrasonografii (USG), tomografii komputerowej (*computed tomography* – CT), rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) po upływie 6 miesięcy, a następnie co roku przeprowadzać badanie kontrolne. Scyntygrafia zalecana jest po wykryciu choroby, a następnie w odstępach dwuletnich. Oznaczanie CgA należy powtarzać co 6 miesięcy. W przypadku nowotworów typu 3 co 3 miesiące należy przeprowadzać badania obrazowe (USG, CT, MRI) zalecane dla nowotworów o stopniu G2–G3. W przypadku guzów potencjalnie nieoperacyjnych lub rozlanych należy zawsze rozważyć resekcję miejscową jako zabieg cytoredukcyjny. Zalecenia dotyczące monitorowania stanu pacjenta są takie same, jak opisane powyżej, w zależności od oceny histopatologicznej (G1 i G2–G3).

### Guzy endokryjne jelita cienkiego

Przy ocenie progresji i skuteczności leczenia guzów neuroendokrynnych jelita krętego i jelita czczego wytwarzających serotoninę (rakowiaków) przydatne jest oznaczanie stężenia CgA oraz kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA). U pacjentów leczonych analogami somatostatyny zmniejszonemu stężeniu 5-HIAA w moczu oraz CgA we krwi towarzyszy zmniejszone nasilenie i częstość występowania objawów klinicznych (uderzeń gorąca, biegunek). Istnieje ponadto wyraźna zależność (80%) między zmianą średnicy guza a zmianą stężenia CgA. Jeszcze ściślejszą zależność (88%) wykazano u pacjentów z guzami niesekrecyjnymi, w przypadku których niemożliwe jest stosowanie innych markerów [42–44]. Badania obrazowe (USG, CT) powinny być wykonywane co 6 miesięcy. U chorych z sercowymi objawami zespołu rakowiaka zaleca się również wykonywanie co 6 miesięcy badania echokardiograficznego. U pacjentów z progresją choroby należy co 3 miesiące przeprowadzać kontrolne badania obrazowe oraz badania wskaźników biochemicznych [45–47]. Monitorowanie stanu pacjentów z GEP-NET jelita cienkiego należy prowadzić przez całe życie. Dane epidemiologiczne wskazują, że po upływie 25 lat od rozpoznania zaledwie 25% chorych spełnia kryteria wyleczenia [48].

### Guzy endokryjne wyrostka robaczkowego

Przy ocenie progresji i skuteczności leczenia pacjentów cierpiących na NET wyrostka robaczkowego przydatne może być oznaczenie stężeń CgA i 5-HIAA [46], choć autorzy zaleceń ENETS z 2009 r. stwierdzają, iż w przypadku dodatniego wyniku badań obrazowych należy przeprowadzić pomiar stężenia wszystkich markerów [43]. U chorych z nieprzerzutującymi guzami NET zlokalizowanymi w wyrostku

robaczkowym, o średnicy mniejszej od 2 cm (T1, T2) uznanych za wyleczone po resekcji wyrostka robaczkowego lub zabiegu hemikolektomii, stężenie CgA należy oznaczać co 6–12 miesięcy. W przypadku guza aktywnego sekrecyjnie zalecane są pomiary stężenia 5-HIAA w moczu. U wszystkich pacjentów po zabiegu chirurgicznym należy wykonywać badania obrazowe (USG, CT, MRI) po 6 i 12 miesiącach od operacji. Scyntyografię receptora somatostatynowego zaleca się co 2 lata w przypadku guzów stopnia G1 oraz co roku w przypadku guzów G2 i G3 [49].

### Guzy neuroendokryjne jelita grubego

Po usunięciu endoskopowym lub chirurgicznym zmian o średnicy mniejszej niż 1 cm, bez przerzutów do węzłów chłonnych, monitorowanie stanu pacjenta nie jest uznawane za konieczne. W przypadku guzów o średnicy przekraczającej 2 cm należy planować badania kontrolne nawet wówczas, gdy zabieg chirurgiczny miał charakter radykalny. U chorych z guzami mierzącymi 1–2 cm badania kontrolne należy rozważyć w razie potwierdzonych cech wysokiego ryzyka (angioinwazja, naciekanie mięśniówki właściwej, wysoki indeks mitotyczny) [50]. Dostępne metody monitorowania stanu pacjenta obejmują: kolonoskopię, CT, MRI oraz pomiar stężenia CgA [51].

U pacjentów z dodatkimi markerami wysokiego ryzyka badania kontrolne zalecane są co 4–6 miesięcy w ciągu pierwszego roku, a następnie raz w roku przez kolejne 10 lat. Z kolei u chorych bez stwierdzonych markerów wysokiego ryzyka badania należy wykonywać raz w roku przez 10 kolejnych lat [52].

### Guzy neuroendokryjne trzustki

Monitorowanie efektów leczenia obejmuje badanie kliniczne, ocenę parametrów biochemicznych i radiologicznych. Badania kontrolne powinny być dostosowane do stopnia nasilenia choroby i być przydatne przy weryfikacji skuteczności leczenia chirurgicznego. Powinny również ujawniać ewentualne wskazania do dodatkowej terapii. U chorych z wyraźnie zróżnicowanymi guzami endokrynnymi trzustki badania kontrolne powinny być wykonywane co 6–12 miesięcy i obejmować ultrasonografię endoskopową (*endoscopic ultrasound* – EUS), CT, MRI, oznaczanie stężenia insuliny, gastryny i CgA. Scyntygrafia receptora somatostatynowego lub badanie PET-CT z użyciem <sup>68</sup>Ga zalecane są po upływie 6 miesięcy od zabiegu chirurgicznego. U chorych ze słabo zróżnicowanymi guzami badania obrazowe powinny być wykonywane co 2–3 miesiące [53, 54].

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

### Piśmiennictwo

1. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, et al. 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.
2. Siddique ZL, Gustafsson BI, Hauso O, et al. The epidemiology of neuroendocrine tumors. In: *Nordic and North American Neuroendocrine Tumor Management: a clinical and scientific synopsis 2008*. Modlin IM, Oberg KE (eds.). Leopard Communication AB, Stockholm 2008; 170-5.

3. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumours: a consensus proposal including a trading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395-401.
4. Kos-Kudła B, Bolanowski M, Handkiewicz-Junak D i wsp. Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). *Endokrynol Pol* 2008; 59: 41-56.
5. Oberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15: 966-73.
6. Oberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2001; 12 Suppl 2: S111-4.
7. Arnold R, Simon B, Wied M. Treatment of neuroendocrine GEP tumors with somatostatin analogs. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1: 84-91.
8. Maini CL, Sciuto R, Festa A, et al. The role of nuclear medicine in GEP-NET diagnosis and therapy. In: *Update in neuroendocrinology*. Baldelli R, Casanueva FF, Tamburrano G (eds.). Udine Centro UD 2004; 529-44.
9. Oberg K. Carcinoid tumors: molecular genetics, tumor biology, and update of diagnosis and treatment. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 38-45.
10. Patel YC, Srikant CB. Subtype selectivity of peptide analogues for all five cloned human somatostatin receptors (hSSTR1-5). *Endocrinology* 1994; 135: 2814-7.
11. Patel YC. Molecular pharmacology of somatostatin receptor subtypes. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 348-67.
12. Delaunoy T, Rubin J, Neczyporenko F, Erlichman C, Hobday TJ. Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 502-6.
13. Dogliotti L, Tampellini M, Stivanello M, Gorzegno G, Fabiani L. The clinical management of neuroendocrine tumors with long-acting repeatable (LAR) octreotide: comparison with standard subcutaneous octreotide therapy. *Ann Oncol* 2001; 12 Suppl 2: S105-9.
14. Bousquet C, Puente E, Buscail L, Vaysse N, Susini C. Antiproliferative effect of somatostatin analogs. *Chemotherapy* 2001; 47 Suppl 2: 30-9.
15. van Hagen PM, Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Reubi JC, Anker-Lugtenburg PJ, Löwenberg B, Lamberts SW. Somatostatin and the immune and haematopoietic system: a review. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 91-9.
16. Panzuto F, Nanson S, Corleto VD, et al. Pharmacological treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. In: *Baldelli R, Casanueva FF, Tamburrano G (eds.). Update in neuroendocrinology*. Udine Centro UD 2004; 547-61.
17. Shojamanesh H, Gibril F, Louie A, Ojeaburu JV, Bashir S, Abou-Saif A, Jensen RT. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. *Cancer* 2002; 94: 331-43.
18. Otte A, Herrmann R, Heppeler A, Behe M, Jermann E, Powell P, Maecke HR, Müller J. Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 1439-47.
19. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Haldemann A, Mueller-Brand J. The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumors: a clinical phase II study. *Ann Oncol* 2001; 12: 941-5.
20. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Schumacher T, Crazzola A, Nitzsche EU, Haldemann A, Mueller-Brand J. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq 90Y-DOTATOC. *J Nucl Med* 2002; 43: 610-6.
21. Waldehrr C, Schumacher T, Maecke HR, et al. Does tumor response depend on the number of treatment sessions at constant injected dose using 90Y-Yttrium-DOTATOC in neuroendocrine tumors? *Eur J Nucl Med* 2002; 29: S100 (abstract).
22. Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S, et al. Receptor-mediated radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 207-16.
23. Valkema R, Pauwels S, Kvols LK, et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA, Tyr3]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 147-56.
24. Reubi JC, Schär JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, Mäcke HR. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 273-82.
25. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, et al. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [(177Lu-DOTA(0), Tyr(3))octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 417-22.
26. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabelled somatostatin analog [177Lu-DOTA0, Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124-30.
27. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1847-56.
28. Bomanji JB, Wong W, Gaze MN, Cassoni A, Waddington W, Solano J, Ell PJ. Treatment of neuroendocrine tumors in adults with 123I-MIBG therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15: 193-8.
29. Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, Moore J, Feldman J, Onaitis MW, Tyler DS, Olson JA Jr. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine treatment for metastatic carcinoid. Results in 98 patients. *Cancer* 2004; 101: 1987-93.
30. Hoefnagel CA. Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumors. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 561-81.
31. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999; 81: 1351-5.
32. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinoma with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991; 68: 227-32.
33. Fjällskog ML, Granberg DP, Welin SL, Eriksson C, Oberg KE, Janson ET, Eriksson BK. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumours. *Cancer* 2001; 92: 1101-7.
34. Bajetta E, Catena L, Procopio G, et al. Are capecitabine and oxaliplatin (Xelox) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59: 637-42.
35. 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.
36. 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: 4311-8.
37. O'Donnell A, Faivre S, Burris HA 3rd, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1588-95.
38. von Wichert G, Jehle PM, Hoeflich A, et al. Insulin-like growth factor-I is an autocrine regulator of chromogranin A secretion and growth in human neuroendocrine tumor cells. *Cancer Res* 2000; 60: 4573-81.
39. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514-23.
40. Zhang J, Jia Z, Li Q, et al. Elevated expression of vascular endothelial growth factor correlates with increased progression-free survival among patients with low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer* 2007; 109: 1478-86.
41. Arnold R, Chen YJ, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 227-33.
42. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, et al. 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.
43. Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivier S, Claustrat B, Chayvialle JA, Penes MC, Sassolas G, Borson-Chazot F. Interest of chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 644-52.
44. Bolanowski M, Jarzab B, Handkiewicz-Junak D i wsp. Guzy neuroendokrynne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego (zasady

- postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). *Endokrynol Pol* 2008; 59: 87-96.
45. Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors – well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 8-19.
  46. O'Toole D, Grossman A, Gross D, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 194-202.
  47. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plöckinger U. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 167-83.
  48. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with (111)In-pentetreotide. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 184-9.
  49. Plöckinger U, Couvelard A, Falconi M, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 20-30.
  50. Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 31-9.
  51. Van Gompel JJ, Sippel RS, Warner TF, Chen H. Gastrointestinal carcinoid tumors: factors that predict outcome. *World J Surg* 2004; 28: 387-92.
  52. Kölbly L, Bernhardt P, Swärd C, et al. Chromogranin A as a determinant of midgut carcinoid tumour volume. *Regul Pept* 2004; 120: 269-73.
  53. Falconi M, Plockinger U, Kwekkeboom DJ, et al. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 196-211.
  54. Nilsson O, Van Cutsem E, Delle Fave G, et al. Poorly differentiated carcinomas of the foregut. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 212-5.

#### Adres do korespondencji

dr med. **Paweł Gut**  
Katedra i Klinika Endokrynologii,  
Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Przybyszewskiego 49  
60-355 Poznań  
tel. 607 39 29 22  
e-mail: gutpj@poczta.onet.pl

**Praca wpłynęła:** 23.08.2012  
**Zaakceptowano do druku:** 28.10.2012