

# Diagnostyka i leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP NET)

The diagnosis and medical management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP NET)

Beata Kos-Kudła, Wanda Foltyn, Anna Zemczak, Bogdan Marek, Lucyna Siemińska, Dariusz Kajdaniuk

Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii w Zabrze, Śląska Akademia Medyczna, Katowice

Przegląd Gastroenterologiczny 2006; 1 (1): 3–9

**Słowa kluczowe:** żołądkowo-jelitowo-trzustkowe guzy neuroendokrynnie, diagnostyka, specyficzne i niespecyficzne markery guza, analogi somatostatyny, terapia radioizotopowa, chemioterapia.

**Key words:** gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, diagnostics, specific and nonspecific tumor markers, somatostatin-analogs, radionuclide therapy, chemotherapy.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Beata Kos-Kudła, Klinika Endokrynologii, Śląska Akademia Medyczna, ul. 3 Maja 13-15, 41-800 Zabrze, tel./faks +48 32 370 44 02, +48 32 278 61 26, e-mail: endoklin@slam.katowice.pl

## Streszczenie

Żołądkowo-jelitowo-trzustkowe guzy neuroendokrynnie (GEP NET) stanowią heterogenną grupę nowotworów, skojarzoną z występowaniem charakterystycznych objawów klinicznych w następstwie wzmoczonej i niekontrolowanej produkcji hormonów i innych substancji bioaktywnych. Wybór leczenia tych guzów zależy przede wszystkim od ich zróżnicowania histopatologicznego i stopnia zaawansowania w czasie postawienia diagnozy, jak również od obecności objawów klinicznych zależnych od czynności hormonalnej. Oznaczanie specyficznych i niespecyficznych markerów biochemicznych GEP NET wykazuje wysoką czułość w ustaleniu diagnozy i może mieć również znaczenie prognostyczne. Badania obrazowe obejmują tomografię komputerową, rezonans magnetyczny, scyntyografię receptorów somatostatynowych, endoskopową ultrasonografię, endoskopię i angiografię substrakcyjną. Leczenie chirurgiczne pozostaje pierwszą linią terapii NET. Jednakże guzy te są zwykle diagnozowane w zaawansowanym stanie, kiedy ten rodzaj leczenia nie może być zastosowany. W leczeniu farmakologicznym GEP NET bardzo ważną rolę odgrywają analogi somatostatyny. W wybranych przypadkach zaawansowanej, nieoperacyjnej choroby można zastosować interferon alfa, terapię radioizotopową i ablacyjną oraz chemioterapię.

## Wstęp

W ostatnich latach znacznie wzrosło zainteresowanie problematyką guzów neuroendokrynnych (NET) ze względu na pojawienie się nowych metod diagnostycznych i leczniczych. NET są szczególną grupą nowotworów pochodzących z komórek endokrynnych rozproszonych w całym organizmie człowieka i tworzących rozla-

## Abstract

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP NET) constitute a heterogeneous group of neoplasms that are often associated with typical symptoms due to excessive and uncontrolled production of hormones and bioactive substances. The choice of treatment for GEP NET depends primarily on the pathologic differentiation and stage at diagnosis but also on the presence of symptoms related to hormonal secretion. Assessment of specific or nonspecific tumor markers offers high sensitivity in establishing the diagnosis and can also have prognostic significance. Imaging modalities include computed tomography and magnetic resonance imaging, scintigraphy with somatostatin analogs, endoscopic ultrasonography, endoscopy and subtraction angiography. Surgery remains the first line therapy in NET. However these tumors are usually diagnosed at an advanced stage when cure cannot be achieved. Somatostatin analogs are important agents in the medical treatment of GEP NET. In selected cases of advanced, non-resectable disease, interferon alpha, radionuclides, ablation therapies and chemotherapy can be performed.

ny system endokrynni (*diffuse endocrine system* – DES). Są to nowotwory występujące rzadko, wolno rosnące, małe, w większości przypadków złośliwe. Mogą przez wiele lat przebiegać bezobjawowo lub dawać objawy niespecyficzne, co często jest przyczyną pomyłek diagnostycznych. Charakterystyczną ich cechą jest obecność przerzutów, głównie do wątroby i węzłów chłon-

nych, stwierdzanych najczęściej przed wystąpieniem objawów klinicznych [1]. W związku z rozwojem i coraz większą dostępnością nowoczesnych technik obrazowania, guzy te są coraz częściej rozpoznawane [2]. Są one wykrywane najczęściej przypadkowo podczas diagnostyki wykonywanej z innych przyczyn, np. niespecyficznych dolegliwości bólowych ze strony jamy brzusznej, żółtaczkę zaporowej czy też niedrożności jelit [2].

Zapadalność na te nowotwory wynosi 10–13 przypadków na 1 mln osób na rok (w trakcie autopsji wykrywanych jest dodatkowo ok. 1,22% przypadków). Guzy żółtkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP) stanowią 70% wszystkich guzów NET i 2% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego. Mogą wykazywać czynność hormonalną lub też mogą być jej pozbawione (guzy czynne i nieczynne hormonalnie). Wśród guzów czynnych hormonalnie najczęściej występują rakowiaki (58%). Insulinoma stanowi 15%, gastrinoma 12%, VIP-oma 1,4%, glukagonoma 1,2%, somatostatinoma 0,5% wszystkich guzów GEP. Tylko 33,8% przypadków GEP NET wykazuje czynność hormonalną i przebiega z zespołem objawów klinicznych, a 4,4% przypadków współistnieje z zespołem MEN [2].

Guzy czynne wytwarzają hormony i/lub aminy biogenne, od których zależy występowanie charakterystycznych objawów klinicznych (tab. I).

Zgodnie z nową klasyfikacją rakowiakami nazywa się tylko te guzy, które wywodzą się ze środkowego odcinka cewy jelitowej i wydzielają serotoninę [3]. Kliniczne objawy zespołu rakowiaka występują u mniej niż 10% pacjentów, u których dochodzi do wydzielania przez komórki guza serotoniny, kinin, kallikreiny, histaminy, dopaminy, neuropeptydu K, prostaglandyn, a tak-

że endorfin i enkefalin [1]. Są one przyczyną najczęściej obserwowanych objawów zespołu, do których zalicza się: napadowe zaczerwienienie twarzy – tzw. flush (90%), biegunkę (70%), dolegliwości bólowe jamy brzusznej (40%), uszkodzenie zastawek prawego serca (40–45%), teleangiektazje (25%), świszczący oddech (15%) i pellagrę (5%) [4]. U niektórych chorych może występować tylko jeden bądź dwa z ww. objawów [5].

Europejskie Towarzystwo Guzów Neuroendokrynnych opublikowało w *Neuroendocrinology* w 2004 r. zasady rozpoznawania i leczenia guzów GEP. Konsensus ten szczegółowo omawia metody postępowania w poszczególnych GEP NET, stosując ich kliniczny podział na:

- I guzy endokrynne pochodzące z początkowego odcinka prajelita (*Endocrine Foregut Tumors*),
- II guzy neuroendokrynne pochodzące z środkowego odcinka prajelita (*Neuroendocrine Midgut Tumors*),
- III guzy neuroendokrynne pochodzące z końcowego odcinka prajelita (*Neuroendocrine Hindgut Tumors*) [7].

Kolejnym obowiązującym dzisiaj podziałem guzów neuroendokrynnych jest, przyjęta w 2000 r. przez Światową Organizację Zdrowia, klasyfikacja histopatologiczna, która łączy cechy anatomiczne, kliniczno-patologiczne i czynnościowe tych guzów. Dzieli ona te nowotwory na:

- 1) wysoko zróżnicowane guzy endokrynne (łagodnie lub o niskim stopniu złośliwości),
- 2) wysoko zróżnicowane raki endokrynne,
- 3) słabo zróżnicowane raki endokrynne,
- 4) mieszane raki egzokrynno-endokrynne [3].

Wraz z wprowadzeniem tej klasyfikacji do codziennej praktyki zaleca się wykonywanie badania immuno-

**Tabela I.** Objawy kliniczne guzów neuroendokrynnych trzustki związane z nadprodukcją hormonalną  
**Table I.** *Clinical symptoms of functioning neuroendocrine tumors of pancreas*

Rodzaj guza	Objawy kliniczne	Nadprodukcja hormonu
insulinoma	zaburzenia koncentracji i pamięci, nadmierna potliwość, zawroty głowy, osłabienie, omdlenia, uczucie głodu, kołatanie serca; ustąpienie objawów po posiłku węglowodanowym	insuliny
gastrinoma	zespół Zollinger-Ellisona z licznymi nawrotowymi owrzodzeniami trawiennymi i biegunką	gastryny
glukagonoma	nekralityczny rumień wędrujący, spadek masy ciała, łagodna cukrzyca, zapalenie jamy ustnej, biegunka	glukagonu
VIP-oma	zespół Werner-Morrisona z ciężką wodnistą biegunką, hipokaliemią i achlorhydrią	wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP)
somatostatinoma	kamica żółciowa, zmniejszenie masy ciała, biegunka, stolce tłuszczowe, cukrzyca	somatostatyny
guzy nieczynne hormonalnie	objawy związane z masą guza i/lub obecnością przerzutów w wątrobie	

Zmodyfikowano wg Ramage JK i wsp. *Gut* 2005; 54 (suppl IV): iv1-iv16 [6]

histochemicznego preparatów uzyskanych z tkanek guza GEP, usuniętego podczas zabiegu operacyjnego lub z biopsji przerzutów w wątrobie. Najczęściej stosowanym w tym badaniu markerem cytozolemowym jest neuronospecyficzna enolaza (NSE) i markerami granularnymi: chromogranina A (CgA) i synaptofizyna [4].

### Jakie markery biochemiczne guzów GEP należy oznaczać w praktyce klinicznej?

Ocena czynności hormonalnej guzów neuroendokrynych stanowi znaczący element diagnostyki guzów GEP. Komórki tych nowotworów posiadają zdolność syntezy, magazynowania i uwalniania peptydów, hormonów i amin biogennych, co znalazło zastosowanie w diagnostyce i monitorowaniu ich leczenia. Bezpośredni pomiar stężenia odpowiednich hormonów pozwala ustalić właściwe rozpoznanie [8].

W diagnostyce biochemicznej guzów GEP/NET wykorzystujemy markery **specyficzne i niespecyficzne**.

Dla każdego rodzaju guza GEP oznacza się **specyficzne** markery, potwierdzające występowanie charakterystycznych objawów klinicznych, takie jak insulina, gastryna, glukagon, VIP czy somatostatyna.

Do specyficznych markerów zalicza się wydalanie dobowe **kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA)**, oznaczane przesiewowo u chorych z zespołem rakowiaka w celu postawienia diagnozy, a także monitorowania leczenia (czułość 73%, swoistość do 100%) [4]. Zaleca się wykonywanie dwóch dobowych zbiorów moczu (DZM) celem oznaczenia 5-HIAA. Należy pamiętać o tym, że wiele produktów i leków może fałszować wyniki oznaczeń 5-HIAA i dlatego należy unikać ich stosowania 24 godz. przed rozpoczęciem badania. W diagnostyce zespołu rakowiaka pomocne może być oznaczenie stężenia serotoniny w surowicy krwi, gdy oznaczenia 5-HIAA są niejednoznaczne [4, 8].

Do **niespecyficznych** markerów GEP NET zalicza się **chromograninę A (CgA)**, **neuronospecyficzną enolazę (NSE)** oraz podjednostki  $\alpha$  i  $\beta$  ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG).  $\alpha$ - i  $\beta$ -hCG wykorzystywane są w diagnostyce guzów nieczynnych hormonalnie [5]. Największe znaczenie kliniczne spośród markerów niespecyficznych posiada **CgA**, która jest glikoproteiną produkowaną, magazynowaną i uwalnianą z większości tkanek neuroendokrynych. CgA jest stabilną molekułą i dlatego nie są wymagane specjalne środki ostrożności do magazynowania surowicy lub osocza [9]. Stężenia CgA są znacząco podwyższone w większości guzów GEP, ale najwyższe wartości obserwuje się w klasycznym zespole rakowiaka, w którym mogą przewyższać

normę nawet 100–1 000 razy [10]. Chromogranina A jest czulszym markerem w diagnostyce rakowiaków niż 5-HIAA, ale mniej swoistym [5, 8]. Czulość i swoistość oznaczeń CgA waha się odpowiednio między 10–100% oraz 68–100% [4]. CgA jest też ważnym markerem w monitorowaniu przebiegu choroby i leczenia guzów GEP oraz niezależnym czynnikiem prognostycznym przeżycia u pacjentów z rakowiakiem [9].

Jeśli u chorych z charakterystycznymi objawami klinicznymi stwierdza się prawidłowe wartości specyficznych markerów dla danego zespołu i istnieje duże podejrzenie występowania guzów GEP, można wtedy wykonać testy stymulacyjne. Jednakże ostatnio przydatność kliniczna tych testów jest coraz mniejsza [4, 10]. Przy podejrzeniu insulinoma standardowo wykonuje się 72-godzinny próbę głodową, w rzadkich tylko przypadkach więcej informacji może dostarczyć test z glukagonem. U pacjentów z klinicznymi objawami gastrinoma zalecane jest wykonanie pomiaru podstawowego i maksymalnego wydzielania soku żołądkowego celem wykluczenia wtórnej hipergastrynemii i ewentualnie testu sekretynowego czy też stymulacji wlewem wapnia [7].

### Jakie badania lokalizacyjne zastosować w poszukiwaniu GEP NET?

W diagnostyce obrazowej ogniska pierwotnego NET zastosowanie znalazły tomografia komputerowa (TK), magnetyczny rezonans jądrowy (MRI), scyntygrafia receptorów somatostatynowych (SRS), endoskopowa ultrasonografia (EUS), endoskopia, angiografia z cewnikowaniem naczyń żylnych [6].

W diagnostyce lokalizacyjnej guzów GEP podstawowe znaczenie odgrywa **scyntygrafia receptora dla somatostatyny (OctreoScan)**, gdyż ok. 80% tych guzów wykazuje ekspresję receptora typu 2 dla somatostatyny i dlatego może być zobrazowana jej analogiem – oktreatydem znakowanym indem 111 [11]. Metoda ta jest szczególnie skuteczna w obrazowaniu guzów typu gastrinoma, glukagonoma, nieczynnych guzów trzustki i rakowiaka [12].

Znaczącą rolę w diagnostyce lokalizacyjnej guzów GEP przypisuje się **ultrasonografii endoskopowej (EUS)**. Ostatnie badania wykazały 93-% czułość i 95-% specyficzność tej metody w obrazowaniu guzów GEP zlokalizowanych w trzustce [13]. Wykorzystując metodę wewnątrzprzewodowej ultrasonografii endoskopowej lokalizuje się zmiany wewnątrz przewodu trzustkowego w trakcie badania ERCP poprzez umieszczenie ultracienkiej sondy o średnicy 2 mm. Z kolei śródoperacyjne techniki lokalizacyjne, polegające na badaniu ultrasonogra-

ficznym połączonym z palpacją narządu, dają czułość od 58 do 100% [14].

Czułość **spiralnej tomografii komputerowej (TK)** z użyciem środka kontrastowego dla guzów trzustki wynosi 82–92%. Guzy GEP nieczynne hormonalnie oraz VIP-oma i glukagonoma zazwyczaj osiągają wymiary powyżej 3 cm, dlatego w chwili rozpoznania czułość TK sięga 100%. TK jest też badaniem z wyboru w diagnostyce przerzutów do wątroby i kości u chorych z guzami NET [4].

**Magnetyczny rezonans jądrowy** jest bardzo czułą metodą wykrywania przerzutów w wątrobie, ale wydaje się być mniej czuły w diagnostyce chorób pozawątrobowych [1].

**Pozytronowa tomografia emisyjna (PET)** nie jest rutynowym badaniem, choć niekiedy może stać się pomocnym narzędziem w wykrywaniu małych guzów GEP. W przypadku rakowiaków PET wykorzystuje 5-hydroksytryptofan znakowany  $^{11}\text{C}$  i charakteryzuje się wysoką czułością. Dla obrazowania guzów neuroendokrynych trzustki z użyciem PET stosuje się również inne znaczniki, jak np. L-DOPA,  $^{18}\text{F}$ fluoro-dezoksyglukozę czy analogi somatostatyny znakowane miedzią ( $^{64}\text{Cu}$ -TETA-oktretyd). Charakteryzuje się ona wysoką czułością i swoistością, co czyni ją obiecującą techniką w lokalizacji guzów neuroendokrynych [15, 16].

**Angiografia subtrakcyjna** zarezerwowana jest dla trudnych przypadków, szczególnie guzów trzustki. Czułość angiografii zwiększa podawanie do tętnic trzustki substancji stymulujących (np. sekretyny w przypadku gastrinoma i glukonianu wapnia w przypadku insulinoma) z pobieraniem próbek krwi żyłnej z wątroby [4, 6].

### Jakie metody leczenia stosuje się w GEP NET?

W 2005 r. w *Gut* zostały opublikowane zasady postępowania w GEP NET przygotowane przez brytyjską grupę badaczy i klinicystów zajmujących się tym zagadnieniem [6]. Podany przez nich schemat postępowania diagnostycznego i terapeutycznego przedstawia ryc. 1.

Według podanych zasad [6], przystępując do wyboru metod leczenia chorych z guzami GEP należy rozważyć następujące zalecenia:

- przed rozpoczęciem terapii powinno się określić rozmiary guza, obecność przerzutów oraz czynność wydzielniczą guza;
- leczeniem z wyboru pacjentów z NET jest leczenie chirurgiczne. Do tego rodzaju postępowania kwalifikowani są chorzy w dobrym stanie ogólnym, z ogra-

- nicznym procesem chorobowym do ogniska pierwotnego i regionalnych węzłów chłonnych, z potencjalnie resekcyjnymi przerzutami do wątroby;
- w przypadku, gdy brane jest pod uwagę leczenie operacyjne i farmakoterapia długo działającymi analogami somatostatyny należy rozważyć cholecystektomię;
- w większości przypadków całkowite chirurgiczne usunięcie zmiany nowotworowej jest jednak niemożliwe ze względu na zaawansowanie zmian w momencie postawienia diagnozy. U chorych niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego postępowanie medyczne polega na poprawie jakości życia chorych;
- sposób leczenia zależy od manifestowanych objawów, zaawansowania choroby, stopnia wychwytu radioizotopów oraz histologicznych cech guza;
- leczenie to obejmuje zastosowanie analogów somatostatyny, jako leków pierwszego rzutu, a w przypadkach zaawansowanej lub postępującej choroby stosowanie interferonu  $\alpha$ , terapii radioizotopowej, terapii ablacyjnej oraz chemioterapii;
- w przypadku obecności przerzutów w kościach, celem łagodzenia dolegliwości bólowych, wykorzystuje się radioterapię ze źródeł zewnętrznych;
- chemioterapia powinna być zarezerwowana dla nieoperacyjnych lub przerzutowych guzów trzustki i oskrzeli oraz słabo zróżnicowanych NET [6].

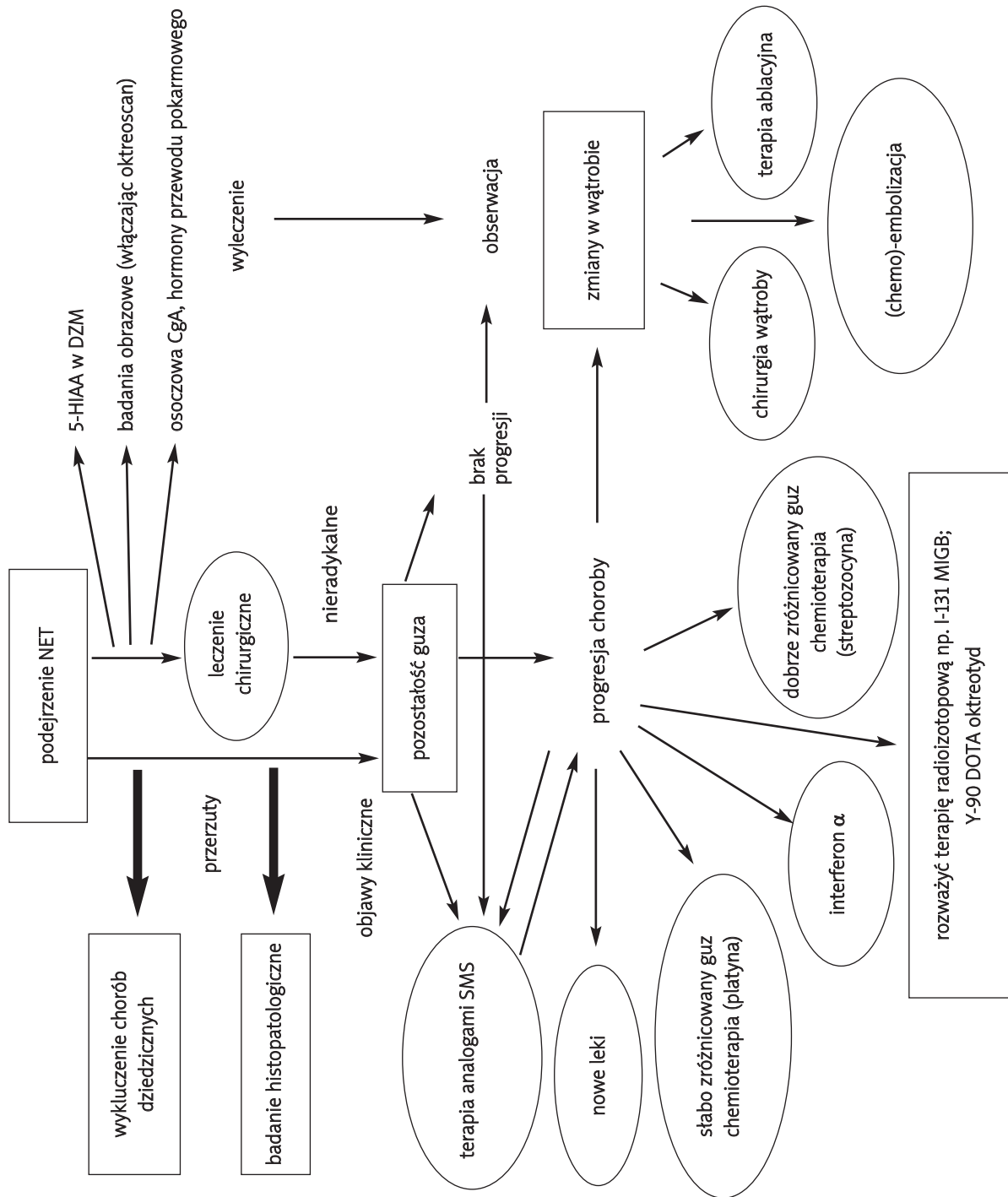
Leczeniem z wyboru GEP NET jest **leczenie chirurgiczne**. W większości przypadków całkowite usunięcie chirurgiczne zmiany nowotworowej jest jednak niemożliwe, ze względu na zaawansowanie zmian. Zabieg operacyjny zaleca się również w chorobie z istniejącymi już przerzutami [7].

Leczenie chirurgiczne *przerzutów do wątroby* może być zastosowane, gdy istnieje możliwość usunięcia 90% przerzutów. Proponuje się: enukleację, resekcję jednego lub więcej segmentów oraz hemihepatektomię. U pacjentów z przerzutami do wątroby skutecznym sposobem leczenia jest także embolizacja lub chemoembolizacja zmian [7, 15].

Paliatywne leczenie chirurgiczne znajduje zastosowanie wówczas, gdy objawy zespołów hormonalnych nie są kontrolowane farmakoterapią (wskazania są indywidualizowane dla poszczególnych chorych) [7].

Podstawową rolę w **leczeniu farmakologicznym** hormonalnie czynnych guzów GEP odgrywają analogi somatostatyny (SS), szczególnie jej formy długo działające [7]. Leczenie to uznane jest obecnie za *złoty standard* postępowania w guzach GEP [17].

Korzystne działanie SS w GEP NET wynika z wielokierunkowego ich wpływu na przewód pokarmowy poprzez hamowanie wydzielania hormonów trzustkowych



Ryc. 1. Zmodyfikowany algorytm postępowania diagnostycznego i leczniczego w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego [6]  
 Fig. 1. Modified algorithm for the diagnosis and medical management of neuroendocrine tumors of digestive tract



i jelitowych, m.in. insuliny, glukagonu, gastryny, sekretyny i VIP, jak również hamowanie jego motoryki i transportu jelitowego, przepływu krwi w naczyniach trzewnych oraz wzrostu i różnicowania tkanek.

Zarówno natywna SS, jak i jej analogii wywierają biologiczne działanie poprzez wiązanie się z receptorami SS [7]. Analogi SS (oktreotydy i lanreotydy) wykorzystywane są do opanowania objawów klinicznych zależnych od nadmiernej sekrecji hormonów wydzielanych przez guzy NET z ekspresją receptorów sst 2 i sst 5 [15]. Przeciwnowotworowe działanie analogów SS może odbywać się w sposób bezpośredni poprzez wpływ na receptory somatostatynowe, obecne na błonach komórkowych guza, jak również pośrednio poprzez hamowanie wydzielania wielu czynników wzrostu, np. insulinopodobnego czy naskórkowego czynnika wzrostu (IGF-1, EGF), modulujący wpływ na układ immunologiczny oraz indukując apoptozę i hamowanie angiogenezy [18].

Poprawę objawów klinicznych po zastosowaniu oktreotydu LAR lub lanreotydu obserwowano u 30–85% chorych, a obniżenie stężeń markerów guza w ok. 50% przypadków. Wykazano jednak niewielki wpływ na zmniejszenie masy guza. Badania z zastosowaniem analogów długo działających potwierdziły jedynie regresję guza w ok. 5% przypadków, natomiast stabilizację wzrostu guza u 40–80% chorych [18]. Analogi SS są też lekami z wyboru w leczeniu przetomu rakowiaka [5].

Monitorowanie chorych podczas leczenia analogami SS powinno obejmować badanie fizykalne i wywiad lekarski przeprowadzane co 3 mies., badania obrazowe z użyciem konwencjonalnych metod (TK, MRI lub USG) i oznaczenie markerów biochemicznych co 3–6 mies. U chorych z progresją choroby powinno się je wykonywać co 3 mies. do momentu uzyskania stabilizacji w dwóch następujących po sobie badaniach [15].

W przypadkach zaawansowanych postaci guzów GEP, gdy nie uda się uzyskać kontroli objawów klinicznych i wzrostu guza nowotworowego, ucieka się do dodatkowych form leczenia, wśród których wymienia się leczenie interferonem  $\alpha$  lub kombinowaną terapię analogami somatostatyn i interferonem  $\alpha$  [4, 19, 20].

Przeciwnowotworowe działanie **interferonu  $\alpha$  (INF $\alpha$ )** polega na bezpośrednim wpływie na proliferację, apoptozę, różnicowanie i angiogenezę. INF $\alpha$  wywiera również efekt immunomodulujący oraz indukuje procesy włóknienia w przerzutach, głównie do wątroby.

Kombinowana terapia analogami somatostatyn i interferonem  $\alpha$  może dać lepsze rezultaty w likwidacji objawów klinicznych niż stosowanie samego interferonu, może poprawiać odpowiedź biochemiczną, jak również hamować wzrost guza oraz prawdopodobnie przedłużać czas przeżycia w grupach chorych odpowiadających na leczenie [4, 20].

**Chemioterapia** jest wykorzystywana jedynie w przypadkach zaawansowanej postaci choroby, szczególnie w nisko zróżnicowanych guzach trzustki [18], gdyż większość GEP NET słabo na nią reaguje. Wynika to z biologicznego charakteru tych nowotworów, a szczególnie z ich niskiego indeksu mitotycznego. Leczenie cytotoksyczne (m.in. 5-fluorouracyl, doksorubicyna, cisplatyna) jest standardem u chorych z guzami endokrynnymi trzustki, natomiast jest mniej skuteczne u chorych z rakowiakami. Pomimo wysokiego wskaźnika obiektywnej odpowiedzi w wybranych GEP NET użyteczność systemowej chemioterapii jest niska i ograniczona, głównie z powodu toksyczności tych leków i krótkotrwałego efektu leczniczego [18, 21].

Inną metodą wykorzystywaną już od wielu lat, głównie w leczeniu zaawansowanych postaci guzów GEP, jest **terapia radioizotopowa**. Początkowo stosowano radioizotop  $^{131}\text{I}$ -MIBG i  $^{125}\text{I}$ -MIBG uzyskując ok. 30% odpowiedź na taką terapię u chorych z rakowiakiem [5, 22]. W ciągu ostatnich kilku lat wprowadzono do leczenia również znakowane radioizotopami analogi somatostatyn:  $^{111}\text{In}$ -DTPA-oktreotydy,  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA. Efekt terapeutyczny znakowanego indemu analogu:  $^{111}\text{In}$ -DTPA-oktreotydu obejmuje częściową remisję, a przede wszystkim stabilizację pierwotnie zaawansowanego procesu nowotworowego. Podobnie oparty na oktreotydzie radionuklid  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC, emitujący promieniowanie  $\beta$ , wiąże się z receptorami typu 2 i 5 dla SS, dając wysoki odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie, wydłużenie czasu przeżycia i złagodzenie dolegliwości chorych z guzami NET. Celowane leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami SS wydaje się nieść istotne korzyści kliniczne. Ta obiecująca forma celowanej terapii znakowanymi radioizotopowo analogami SS musi być jednak dokładnie oceniona w prowadzonych obecnie badaniach klinicznych [12, 23].

#### Piśmiennictwo

1. Vinik A. Carcinoid tumors. Diffuse Hormonal System. Endotext.com 2004.
2. Perri P, Cavaliere F, Botti C i wsp. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. W: Update in Neuroendocrinology. Baldelli R, Casanueva FF, Tamburrano G (wyd.). Udine Centro UD 2004; 483-512.
3. Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. Ann N Y Acad Sci 2004; 1014: 13-27.
4. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. Endocr Rev 2004; 25: 458-511.
5. Oberg K. Carcinoid tumors, carcinoid syndrome, and related disorders. W: Larsen PR (wyd.). Williams Textbook of Endocrinology. Saunders, Philadelphia 2003; 1857-74.

6. Ramage JK, Davies AH, Ardill J i wsp. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54 (suppl 4): 1-16.
7. 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.
8. Kos-Kudła B. Diagnostyka biochemiczna – markery guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego. *Onkologia po Dyplomie 2005; wydanie specjalne (sierpień): 19-24.*
9. Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivieri S i wsp. Interest of Chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 644-52.
10. Vinik A. Neuroendocrine tumors and their humors diagnosis of neuroendocrine tumor. The Endocrine Society's 86 Annual Meeting: ENDO 2004, 16-19 June, New Orleans, Abstracts Book; S52-1:56.
11. Oberg K. Carcinoid tumors: molecular genetics, tumor biology, and update of diagnosis and treatment. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 38-45.
12. Maini CL, Sciuto R, Festa A i wsp. The role of nuclear medicine in GEP-NET diagnosis and therapy. W: Update in Neuroendocrinology. Baldelli R, Casanueva FF, Tamburrano G (wyd.). Udine Centro UD 2004; 529-44.
13. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW i wsp. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2271-7.
14. Huai JC, Zhang W, Niu HO i wsp. Localization and surgical treatment of pancreatic insulinomas guided by intraoperative ultrasound. *Am J Surg* 1998; 175: 18-21.
15. Oberg K, Kvols L, Caplin M i wsp. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15: 966-73.
16. Anderson CJ, Dehdashti F, Cutler PD i wsp. <sup>64</sup>Cu-TETA-octreotide as a PET imaging agent for patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2001; 42: 213-21.
17. Oberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001; 12 (suppl 2); S111-4.
18. Panzuto F, Nanson S, Corleto VD i wsp. Pharmacological treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. W: Update in Neuroendocrinology. Baldelli R, Casanueva FF, Tamburrano G (wyd.). Udine Centro UD 2004; 547-61.
19. Garland J, Buscombe JR, Bouvier C i wsp. Sandostatin LAR (long-acting octreotide acetate) for malignant carcinoid syndrome: a 3-year experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 437-44.
20. Kos-Kudła B. Guzy neuroendokryne. *Endokrynol Pol* 2004; 55: 492-9.
21. Kos-Kudła B, Bolanowski M. Farmakoterapia guzów GEP. *Onkologia po Dyplomie 2005; wydanie specjalne (sierpień): 47-51.*
22. Taal BG, Hoefnagel C, Boot H i wsp. Improved effect of <sup>131</sup>I-MIBG treatment by predosing with non-radiolabeled MIBG in carcinoid patients, and studies in xenografted mice. *Ann Oncol* 2000; 11: 1437-43.
23. 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.