



# Guzy endokrynne żołądka i dwunastnicy z uwzględnieniem *gastrinoma* (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)

Endocrine tumors of the stomach and duodenum (including *gastrinoma*)  
— management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumors)

**Grażyna Rydzewska<sup>1</sup>, Andrzej Cichoński<sup>2</sup>, Jarosław Ćwikła<sup>3</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>4</sup>,  
Barbara Krzyżanowska-Świniarska<sup>5</sup>, Anna Nasierowska-Guttmejer<sup>6</sup>, Andrzej Szawłowski<sup>7</sup>,  
Romana A. Tomaszewska<sup>8</sup> oraz pozostali uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu\***

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii CSK MSWiA, Warszawa

<sup>2</sup>Oddział Chirurgii Kliniki Onkologicznej Centrum Onkologii, Warszawa

<sup>3</sup>Pracownia Medycyny Nuklearnej Zakładu Diagnostyki Radiologicznej CSK MSWiA, Warszawa

<sup>4</sup>Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Zabrze

<sup>5</sup>Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych PAM, Szczecin

<sup>6</sup>Zakład Patomorfologii CSK MSWiA, Centrum Onkologii, Warszawa

<sup>7</sup>Klinika Nowotworów Górnego Odcinka Układu Pokarmowego, Centrum Onkologii, Warszawa

<sup>8</sup>Katedra Patomorfologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

\*Pozostałych Autorów publikacji, oprócz pierwszego, wymieniono w kolejności alfabetycznej, podobnie jak innych uczestników Konferencji Okrągłego Stołu, którzy znajdują się na końcu artykułu.

## Streszczenie

Guzy neuroendokrynne (NET) żołądka i dwunastnicy stanowią wprawdzie tylko kilka procent wszystkich nowotworów tych narządów, jednak ze względu na specyfikę tego rodzaju zmian, stanowią one interdyscyplinarny problem diagnostyczno-terapeutyczny. W zależności od fenotypów, różnią się one patogenezą, obrazem klinicznym i histopatologicznym. W niniejszej pracy przedstawiono wytyczne grupy ekspertów Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych dotyczące zasad postępowania diagnostycznego, z uwzględnieniem diagnostyki biochemicznej, histopatologicznej oraz lokalizacyjnej, a także zasad postępowania terapeutycznego, w którym uwzględniono leczenie endoskopowe i chirurgiczne, omówiono możliwości leczenia farmakologicznego oraz radioizotopowego. (*Endokrynol Pol* 2008; 59 (1): 57–67)

**Słowa kluczowe:** guzy neuroendokrynne, żołądek, dwunastnica, postępowanie

## Abstract

The neuroendocrine tumors of the stomach and duodenum constitute only minority of neoplasms in this localisation. However due to their clinical behaviour and/or hormonal syndromes they pose diagnostic and therapeutic challenge. They display distinct phenotypes, regarding their pathogenesis, pathology and clinical course. Herein we present Polish guidelines for biochemical, pathological and localisation diagnosis, and discuss therapeutic approaches, considering endoscopic and surgical treatment, pharmacological and radionuclide therapy. (*Pol J Endocrinol* 2008; 59 (1): 57–67)

**Key words:** neuroendocrine tumors, stomach, duodenum, guidelines

## 1. Epidemiologia i patogenezę

### 1.1. Guzy endokrynne żołądka

Guzy neuroendokrynne (NET, *neuroendocrine tumours*) żołądka stanowią około 1% wszystkich nowotworów narządu i około 9% wszystkich tego typu guzów ukła-

du pokarmowego [1–3]. Częstość ich występowania określano na 1–2 przypadki na 1 000 000 osób na rok, bez istotnej przewagi płci (1,2/1 000 000 mężczyźni, 1,8/1 000 000 kobiety) [4]. W ostatnich latach obserwuje się 8–9-krotny wzrost występowania tych zmian w żołądku, który częściowo może stanowić wynik po-



Prof. dr hab. med. Grażyna Rydzewska, Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii CSK MSWiA,  
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, tel.: 022 508 10 24, e-mail: grazyna.rydzewska@cskmswia.pl

prawy ich wykrywalności, dzięki zwiększonej dostępności technik endoskopowych [5].

W żołądku występują trzy typy kliniczno-patogenetyczne NET, różniące się obrazem klinicznym i histopatologicznym, postępowaniem diagnostycznym i terapeutycznym.

**Patogeneza.** Typ 1 i typ 2 guzów wywodzi się z komórek enterochromatofinopodobnych (ECL, *enterochromaffin-like*) błony śluzowej żołądka w odpowiedzi na przewlekłe, nadmierne wydzielanie gastryny. Dwoma najczęstszymi przyczynami hipergastrynemii są: wtórna — spowodowana achlorhydrią w przebiegu zanikowego nieżytu błony śluzowej żołądka (występująca w typie 1) i pierwotna — w zespole Zollinger-Ellisona (ZES, *Zollinger-Ellison syndrome*), sporadycznym bądź skojarzonym z zespołem mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (MEN1, *multiple endocrine neoplasia 1*), występująca w typie 2 NET żołądka. Gastryna i jej pochodne regulują proliferację, migrację i różnicowanie komórek ECL, co w konsekwencji prowadzi do ich hiperplazji i dysplazji [6]. Czynnikiem transformującym u chorych z MEN1 może być defekt meniny. W zanikowym nieżycie żołądka nie zdefiniowano takiego czynnika. Rozważa się udział białka hamującego apoptozę BCL2, białka p53, czynnika wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*) i transformującego czynnika wzrostu  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ , *fibroblast growth factor- $\alpha$* ), nieprawidłowe działanie białka Regl-a (działa jako negatywny regulator wzrostu komórek ECL) [7, 8].

### Typ 1

Guzy typu 1 (70–80%) mają związek z zanikowym nieżyciem błony śluzowej żołądka. Występują u mniej niż 1% osób dotkniętych chorobą, częściej u kobiet. Wykrywa się je zwykle podczas badania endoskopowego, wykonywanego z powodu objawów dyspeptycznych lub niedokrwistości, najczęściej makrocytarnej. Występują jako mnogie polipy w dnie żołądka o średnicy poniżej 1 cm, albo umiejscawiają się wewnątrz błony śluzowej. Nie naciekają jej i należą do grupy 1A według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w 70–85%. Rzadko bywają inwazyjne (grupa 1B wg WHO), chociaż ta cecha może zależeć od wielkości zmiany lub stopnia dysplazji komórek ECL [1, 7]. Ogólnie, należą do wolno rosnących guzów, z niewielkim stopniem inwazyjności i dobrym rokowaniem (do 100%) co do przeżycia. Są nieczynne hormonalnie.

### Typ 2

Ten typ stanowi 5–6% guzów endokrynych żołądka. Towarzyszy on zespołowi MEN1 (w 23–29% przypadków) i przebiega z ZES. Guzy są zwykle małe (< 1–2 cm) i często mnogie, zlokalizowane w dnie i trzonie żołąd-

ka, tylko sporadycznie we wpusć. Zaliczane są do wysoko zróżnicowanych NET, z dobrym rokowaniem (grupa 1 wg WHO). Jednak w każdym przypadku należy wykluczyć podejrzenie wysoko zróżnicowanego raka neuroendokrynnego, w którym rokowanie co do życia jest niepewne [1, 7]. Zespołowi MEN1 towarzyszą niekiedy guzy nisko zróżnicowane, najczęściej pochodzące z dwunastnicy (*malignant duodenal gastrinomas*) [7, 9].

### Typ 3

Są to guzy występujące sporadycznie (14–25%), bez wyraźnych czynników predysponujących. Często występują u mężczyzn po 50. roku życia, zlokalizowane są w dnie i trzonie żołądka. Zaliczane są do raków neuroendokrynych (grupa 2 lub 3 wg WHO) [7]. W 50–70% dają przerzuty do węzłów chłonnych i wątroby. Zależne od NET zgony zdarzają się od 25–30% do 75–87% przypadków, w zależności od stopnia jego zróżnicowania i obecności przerzutów [5–7].

## 1.2. Guzy endokryne dwunastnicy

Stanowią 2–3% (wg statystyk amerykańskich) wszystkich guzów układu pokarmowego [9, 10], chociaż ich częstość w innych krajach może być różna [3]. W 50–70% należą do wysoko zróżnicowanych NET (grupa 1 i 2 wg WHO) [10].

Wyróżnia się 5 typów guzów neuroendokrynych dwunastnicy. Zalicza się do nich guzy typu *gastrinoma* (27–58%), guzy nieczynne hormonalnie, produkujące somatostatynę (SST, *somatostatin*) (23–75%), serotoninę (średnio 27,6%), kalcytoninę (średnio 9%), nisko zróżnicowane raki dwunastnicy oraz rzadko występujące guzy typu przyzwójaka gangliocytowego. Niektórzy wyłączają z tej grupy NET (ok. 20%) zlokalizowane w brodawce Vatera i jej okolicy, które przebiegiem klinicznym bardziej przypominają guzy trzustki [9, 11].

**Gastrinoma.** Przyjmuje się, że *gastrinoma* zlokalizowane w dwunastnicy stanowią mniej niż 20% guzów tego typu. Guz może występować sporadycznie (75–80%) lub towarzyszy zespołowi MEN1 [10–12] i daje objawy ZES (choć nie zawsze). Są to niewielkie guzy, o średniej wielkości 1,2–1,5 cm, zlokalizowane przede wszystkim w górnym i środkowym odcinku (opuszka, część zstępująca), często ograniczone do śluzówki (grupa 1A wg WHO), jednak w 40–60% przypadków dają przerzuty do lokalnych węzłów chłonnych. Około 1/4 guzów wykazuje agresywny wzrost (wysoko zróżnicowane raki endokryne) i daje przerzuty do wątroby [10, 11]. Guzy często wydzielają wiele peptydów, takich jak polipeptyd trzustkowy (PP, *pancreatic polypeptide*), motylinę, neurotensynę, peptyd uwalniający gastrynę (GRP, *gastrin releasing peptide*), rzadziej insulinę, glukagon czy somatoliberynę [10].

U około 10% ± 3% chorych występują objawy ekotopowego wydzielania gastryny z klinicznymi objawami ZES. U 10–15% chorych współistnieją objawy MEN1, wśród których około 25% MEN nie występuje rodzinnie.

**Guzy z ekspresją SST.** Guzy występują najczęściej w okolicy opuszki dwunastnicy i często u osób z nerwiakowłókniakowatością typu 1 (NF1, *neurofibromatosis type 1*) znaną pod nazwą choroba von Recklinghausena [10]. W odróżnieniu od *somatostatinoma* zlokalizowanych w trzustce, nie wykazują czynności hormonalnej, tylko ekspresję neuropeptydu w komórkach, dlatego zwykle rozpoznaje się je immunocytochemicznie (*silent somatostatinoma*). Jeśli naciekają mięśniówkę — często dają przerzuty do węzłów okołodwunastniczych. Podobnie zachowują się guzy wykazujące obecność kalcytoniny i większość guzów zawierających serotoninę.

**Guzy z objawami zespołu rakowiaka.** Należą do rzadko występujących guzów neuroendokrynych dwunastnicy (2–4%), z przewagą wydzielania histaminy i nietypowym obrazem klinicznym [1].

## 2. Charakterystyka kliniczna

### 2.1. Guzy endokryne żołądka

Typ 1 guzów nie ma charakterystycznego obrazu klinicznego. Wykrywa się je zazwyczaj podczas gastroskopii wykonywanej z powodu objawów dyspeptycznych. Guzy typu 2 żołądka, jeśli towarzyszą zespołowi MEN1 dają objawy ZES, opisanego przy *gastrinoma*.

Guzy wysoko i nisko zróżnicowane typu 3 (rak neuroendokryny) żołądka klinicznie manifestują się bólami brzucha, niedokrwistością niedobarwliwą i utratą masy ciała.

Należy wspomnieć, że guzy neuroendokryne żołądka bardzo rzadko (< 1%), zwykle przy przerzutach do wątroby (a więc wysoko zróżnicowane raki żołądka, typ 2), mogą dawać objawy atypowego rakowiaka. Napadowe zaczerwienienie twarzy trwa dłużej, łączy się ze łzawieniem, często ze spadkiem ciśnienia tętniczego. W odróżnieniu od zespołu typowego, nadmiar histaminy może powodować przerost skóry twarzy („twarz lwia”) i jej zasinienie. Zdarza się także uszkodzenie wsierdza lewego przedsionka [1].

### 2.2. Guzy neuroendokryne dwunastnicy

#### 2.2.1. Gastrinoma

U około 10% ± 3% chorych występują objawy ekotopowego wydzielania gastryny z klinicznymi objawami ZES [10]. Pojawiają się około 40.–45. roku życia. Dominującym objawem zespołu w NET dwunastnicy jest ból, trudny do odróżnienia od bólu w chorobie wrzodowej (co niekiedy opóźnia rozpoznanie zespołu). Zespół Zollingera-Ellisona należy podejrzewać u chorych

z mnogimi owrzodzeniami, z nietypową ich lokalizacją, nawrotami po leczeniu oraz współistnieniem ciężkiego zapalenia przełyku. Obecnie zwykle stwierdza się pojedyncze owrzodzenie dwunastnicy, często z powikłaniami i chorobę refluksową przełyku. Najczęstszymi objawami są uporczywe bóle żołądka, wymioty, biegunka tłuszczowa, utrata masy ciała, krwawienia z przewodu pokarmowego, brak reakcji na typowe dla choroby wrzodowej leczenie. Ogólnie objawy nie różnią się od spotykanych w trzustkowej lokalizacji *gastrinoma* [10, 11].

#### 2.2.2. Inne guzy neuroendokryne dwunastnicy

Objawy kliniczne innych NET dwunastnicy są różnorodne — bóle brzucha (od 9–64% chorych), krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (11–28%), żółtaczka (7–32%), niedokrwistość (11–28%), wymioty (4% ± 8%) i zwężenie dwunastnicy (1%). Żółtaczka, poszerzenie dróg żółciowych, wymioty i biegunka często towarzyszą guzom zlokalizowanym w okolicy brodawki Vatera. Guzy zlokalizowane w opuszcze często współistnieją z NF1 [7, 10, 13]. Guzy neuroendokryne dwunastnicy, jeśli dają objawy zespołu rakowiaka (w przypadku przerzutów do wątroby), to najczęściej jest to zespół nietypowy [1], opisany przy rakowiakach żołądka. Przyzwojak nie ma specyficznych objawów. W statystyce obejmującej 51 przypadków najczęściej występował ból, następnie smoliste stolce, objawy zwężenia jelit i dróg żółciowych [10, 14].

**Guzy z ektopowym wydzielaniem hormonów.** W piśmiennictwie istnieją dane mówiące o przypadkach guzów neuroendokrynych dwunastnicy przebiegających z zespołem Cushinga (5–15% pacjentów z zaawansowanymi przerzutami i złym rokowaniem), akromegalią (ektopia GRH), objawami *insulinoma* i *glukagonoma* [10].

#### 2.2.3. Nieczynne hormonalnie guzy neuroendokryne dwunastnicy

Nie dają objawów klinicznych ani zwiększonych stężeń hormonów we krwi, chociaż w badaniach immunocytochemicznych stwierdza się obecność gastryny, serotoniny, kalcytoniny i SST. Stanowią 70–98% guzów tej okolicy.

**Przyzwojaki gangliocytoze.** Lokalizują się w okolicy okołoopuszkowej. Są to zwykle duże guzy i chociaż naciekają warstwę mięśniową — ich przebieg jest łagodny.

## 3. Diagnostyka

### 3.1. Diagnostyka biochemiczna

#### 3.1.1. Guzy endokryne żołądka

Diagnostyka biochemiczna w guzach typu 1: — zwiększone stężenia chromograniny A (CgA, *chromogranin A*) w surowicy;

- wysokie stężenie gastryny w warunkach podstawowych [1];
- zwiększone stężenia kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA, *5-hydroksyindoloacetic acid*) w moczu ( $> 0,05$  mmol/24 h), oznaczane po wyłączeniu z diety między innymi bananów, śliwek, ananasów, awokado, orzechów laskowych;
- stężenia serotoniny w surowicy mogą być prawidłowe (norma  $2 \mu\text{mol/l}$ , tj.  $400 \text{ ng/l}$ ).

Zespół rakowiaka przebiega bez zwiększonych stężeń serotoniny w surowicy, natomiast z dużymi stężeniami 5-hydroksytryptofanu (brak dekarboksylazy DOPA w guzie), który po konwersji w nerkach daje umiarkowanie zwiększone stężenia 5-HIAA w moczu [9, 10, 15].

Pomocne w rozpoznaniu może być oznaczanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej  $\beta$  ( $\beta$ -hCG, *human chorionic gonadotropin*) (obecność w ziarnistościach komórek guza, możliwość wydzielania ektopowego) [7].

W diagnostyce biochemicznej w guzach typu 2, aby potwierdzić rozpoznanie ZES, należy wykonać:

- oznaczenie pH treści żołądka ( $< 2$ ), w sytuacjach wątpliwych, dotyczących różnicowania przyczyn hipergastrynemii wtórnej;
- stężenia gastryny w surowicy w warunkach podstawowych ( $> 10$  razy ponad normę). Przed oznaczeniem stężenia gastryny konieczne jest odstawienie inhibitorów pompy protonowej (PPI, *proton pump inhibitors*) co najmniej na 7 dni przed badaniem;
- test z sekretyną ( $2 \text{ j/kg}$  masy ciała *i.v.*) w przypadkach wątpliwych. Zwiększenie stężeń gastryny powyżej  $200 \text{ pg/ml}$  ponad wartość przed podaniem sekretyny potwierdza rozpoznanie [9, 11].

Inne:

- oznaczenie stężenia CgA w surowicy;
- oznaczenie stężeń wapnia zjonizowanego, fosforanów, parathormonu (PTH, *parathyroid hormone*) metodą immunoradiometryczną (IRMA, *immunoradiometric assay*) i hormonów przysadkowych w surowicy należy wykonać w przypadku podejrzenia zespołu MEN. Współistnienie zespołu wymaga badań genetycznych [16].

### Diagnostyka biochemiczna w guzach typu 3:

- poleca się oznaczenie CgA w surowicy;
- pomocne może być oznaczenie  $\alpha$ -fetoproteiny (AFP,  *$\alpha$ -fetoprotein*), antygenu karcinoembrionalnego (CEA, *carcinoembryonic antigen*).

### 3.1.2. Guzy neuroendokryne dwunastnicy

#### Guzy z ektopowym wydzielaniem hormonów

W przypadku podejrzenia tych guzów, oprócz CgA w surowicy, należy oznaczyć stężenia hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) i kortyzolu, insuliny i peptydu C oraz glukagonu, insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF 1,

*insulin-like growth factor 1*) i hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*), często w testach czynnościowych.

## 3.2. Diagnostyka patomorfologiczna

### 3.2.1. Nowotwory endokryne żołądka NET

Dla rozpoznania NET żołądka kluczowe jest odróżnienie dwóch pierwszych typów od trzeciego. Czynniki predykcyjnymi związanymi z poszczególnymi wariantami wymienionej grupy guzów żołądka jest akumulacja białka TP53: w typie 1 —  $< 20\%$ , typie 2 —  $50\%$ , typie 3 —  $80\%$  oraz podwyższone stężenie gastryny w 1 i 2 typie guza [17]. Podstawą do określenia rozpoznania histopatologicznego NET żołądka jest klasyfikacja WHO z 2000 roku [1, 16] oraz jej modyfikacja według Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynych (ENETS, *The European Neuroendocrine Tumor Society*) [18]. Klasyfikacja NET żołądka w modyfikacji ENETS [1, 18]:

1. Wysoko zróżnicowany guz neuroendokryny (grupa 1 wg WHO):
  - 1A. — łagodny: o wysokim stopniu zróżnicowania histologicznego,  $\leq 1 \text{ cm}$  średnicy, ograniczony do błony śluzowej i podśluzowej, bez angioinwazji, indeks Ki-67  $\leq 2\%$ ;
  - 1B. — o niepewnym rokowaniu: wysoki stopień zróżnicowania histologicznego, ograniczony do błony śluzowej i podśluzowej, indeks Ki-67  $\leq 2\%$ :
    - $< 1 \text{ cm}$  średnicy z angioinwazją,
    - $1\text{--}2 \text{ cm}$  średnicy bez angioinwazji.
2. Wysoko zróżnicowany rak neuroendokryny (grupa 2 wg WHO) o wysokim stopniu zróżnicowania histologicznego, inwazja poza błonę podśluzową, indeks Ki-67 =  $3\text{--}20\%$ , obecne są przerzuty:
  - $1\text{--}2 \text{ cm}$  średnicy z angioinwazją,
  - $> 2 \text{ cm}$  średnicy bez angioinwazji.
3. Nisko zróżnicowany rak neuroendokryny (grupa 3 wg WHO) o niskim stopniu zróżnicowania histologicznego, inwazja poza błonę podśluzową, obecne są przerzuty, angioinwazja, indeks Ki-67  $> 20\%$ .

Większość przypadków NET żołądka typu 1 i 2 to nowotwory wysoko zróżnicowane o typowym obrazie histologicznym i niskiej aktywności mitotycznej [19]. Według klasyfikacji WHO zalicza się je do grupy 1A lub 1B. Powstają w sekwencji: rozrost komórek dokrewnych — dysplazja — NET. Rozrost komórek dokrewnych może mieć charakter prosty, linijny, drobnoguzkowy i adenomatyczny. Termin „dysplazja” w odniesieniu do komórek dokrewnych oznacza obecność atypowych komórek tworzących mikroguzki, które się powiększają, zlewają lub dają początkową inwazję podścieliska. Wartość  $0,5 \text{ mm}$  stanowi granicę, poniżej której zmianę klasyfikuje się jako *in situ* [20–22].

W wielu przypadkach wysoko zróżnicowanych NET jedynym kryterium pozwalającym zaliczyć guz do

Tabela I. Ocena stopnia histologicznej dojrzałości nowotworów neuroendokrynych żołądka

Table I. Grading system for gastric endocrine tumors

Stopień histologicznej dojrzałości	Aktywność mitotyczna	Indeks Ki-67
G1	< 2	≤ 2
G2	2–20	3–20
G3	> 20	> 20

grupy 2 według WHO jest obecność przerzutów do węzłów chłonnych lub wątroby. Typ 3 NET żołądka, zwany sporadycznym, jest bardziej agresywny niż dwa wcześniej wymienione. Za pomocą badania histopatologicznego rozpoznaje się go jako grupę 2 lub 3 według WHO. Utkanie mikroskopowe często jest lite, trabekularne lub mniej uporządkowane. Komórki wykazują cechy polimorfizmu, powiększone jąderka, wysoki indeks Ki-67 i liczne (również atypowe) figury podziału. Mogą być obecne ogniska martwicy [23].

Nisko zróżnicowane raki neuroendokryne żołądka (grupa 3 wg WHO) są wyjątkowo rzadkie, a histologicznie odpowiadają rakom drobnokomórkowym oskrzela. Ich przebieg kliniczny jest bardzo agresywny [24, 25].

Ocena stopnia histologicznej dojrzałości (G — *grading*) nowotworów neuroendokrynych opiera się na ocenie aktywności mitotycznej (na 10 dużych pól widzenia) oraz aktywności proliferacyjnej mierzonej za pomocą indeksu Ki-67 [26] (tab. I).

Materiał do badania histologicznego stanowi wycinek z guza pobrany podczas badania gastroscopowego (NET żołądka typu 3), nowotwór usunięty w trakcie polipektomii endoskopowej (NET żołądka typu 1 i 2) lub preparat operacyjny (najczęściej NET żołądka typ 3, sporadyczny). W przypadku stwierdzenia zmian mnogich celowe jest badanie histologiczne błony śluzowej żołądka poza zmianami, pod kątem obecności lub braku zapalenia zanikowego. Ze względu na fakt, że makroskopowy wygląd polipa mogą przyjmować i inne niż NET żołądka zmiany patologiczne (polipy zapalne, hiperplastyczne, gruczolaki, raki) należy poddać badaniu histologicznemu liczne wycinki.

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa jest dobrą metodą w ocenie stopnia klinicznego zaawansowania choroby (diagnostyka przerzutów nowotworowych w węzłach chłonnych i wątrobie). Rozmazy cytologiczne mogą być również wykorzystane do badań immunocytochemicznych. Raport histopatologiczny z oceny materiału operacyjnego nowotworów neuroendokrynych żołądka:

#### A. Opis makroskopowy:

1. Wymiary przesłanego do badania fragmentu żołądka z opisem położenia guza w stosunku do marginesów resekcji.

2. Wymiary guza (jeśli to możliwe w 3 wymiarach). Stan błony śluzowej na wysokości guza (owrzodziała/nieowrzodziała). Stosunek guza do poszczególnych warstw ściany żołądka; obraz guza na przekrojach z uwzględnieniem obszarów martwicy i wylewów krwi.
3. Liczba i wielkość węzłów chłonnych.
4. Obraz błony śluzowej w pozostałej części preparatu (wszystkie stwierdzone zmiany należy poddać badaniu histopatologicznemu).
5. Obecność innych zmian w ścianie żołądka.
6. Szerokość marginesów operacyjnych.
7. Zmiany w błonie śluzowej żołądka poza guzem:
  - obecność/brak zanikowego zapalenia;
  - obecność rozrostu komórek ECL;
  - pozostałe zmiany.
8. Obecność/brak przerzutów w węzłach chłonnych (należy podać liczbę zajętych węzłów chłonnych oraz liczbę wszystkich węzłów znalezionych w preparacie; naciekanie torebki węzłów; tkanki okołowężłowej, zatory w naczyniach).
9. Stopień zaawansowania pTNM.

#### B. Opis mikroskopowy:

1. Rozpoznanie histopatologiczne (z uwzględnieniem wszystkich parametrów zawartych w klasyfikacji):
  - stopień histologicznej dojrzałości (G — *grading*);
  - aktywność proliferacyjna mierzona za pomocą indeksu Ki-67;
  - aktywność mitotyczna mierzona na 10 HPF;
  - obecność/brak cech angioinwazji.
2. Ocena właściwości neuroendokrynych nowotworu w badaniu immunohistochemicznym (należy podać natężenie i równomierność reakcji oraz ewentualnie zaznaczyć producenta użytych odczynników):
  - CgA, synaptofizyna (SYN, *synaptophysin*) (we wszystkich przypadkach);
  - gastryna, serotonina, SST, PP (dodatkowo) [27, 28].
3. Stosunek guza do anatomicznych warstw ściany żołądka (głębokość nacieku).

#### Klasyfikacja TNM NET żołądka [26]:

##### T — guz pierwotny

TX — pierwotny guz nie może być oceniony

T0 — nie stwierdzono obecności guza pierwotnego

Tis — nowotwór *in situ*/dysplazja (< 0,5 cm)

T1 — nowotwór nacieka blaszkę właściwą lub błonę podśluzową i ≤ 1 cm średnicy

T2 — nowotwór nacieka błonę mięśniową lub podsurowiczkową lub > 1 cm średnicy

T3 — nowotwór przekracza błonę surowiczą

T4 — nowotwór nacieka przylegające struktury

(dla każdego T należy dodać „m” przy zmianach mnogich)

N — regionalne węzły chłonne

**Tabela II. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego nowotworu żołądka (staging)****Table II. Disease staging for gastric endocrine tumors**

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
IIIa	T4	N0	M0
III	Każda	N1	M0
IV	Każda	Każda	M1

NX — regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione

N0 — brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych

N1 — obecne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych

M — odległe przerzuty

MX — odległe przerzuty nie mogą być ocenione

M0 — brak odległych przerzutów

M1 — obecne przerzuty odległe

Klasyfikację zaawansowania klinicznego nowotworu (staging) przedstawiono w tabeli II.

### 3.2.2. Nowotwory endokryne dwunastnicy

Nowotwory endokryne dwunastnicy są zmianami rzadkimi i stanowią około 1–3% pierwotnych nowotworów tego narządu. Ponad 90% NET lokalizuje się w bliższej części dwunastnicy, a około 20% w okolicy brodawki Vatera [29, 30]. Nowotwory te są z reguły zmianami małymi (do 2 cm średnicy), pojedynczymi, ograniczonymi do błony śluzowej i podśluzowej. Opisano również guzy zlokalizowane śródściennie, rozległe naciekające, o wymiarach nawet do 5 cm [31, 32]. Zmiany mnogie, stwierdzone w około 10% przypadków, sugerują obecność zespołu MEN1. W 40–60% przypadków stwierdza się przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych, a w wątrobie poniżej 10% [30, 33–35].

Klasyfikacja WHO w modyfikacji ENETS [9, 36]:

1. Wysoko zróżnicowany guz neuroendokryny:

1A — łagodny — nieczynny hormonalnie, ograniczony do błony śluzowej i podśluzowej, bez angioinwazji,  $\leq 1$  cm średnicy, indeks Ki-67  $\leq 2\%$ :

— produkujący gastrynę,

— produkujący serotoninę,

— przyzwojak gangliocytowy (niezależnie od wielkości i zasięgu);

1B — o niepewnym rokowaniu — ograniczony do błony śluzowej i podśluzowej, z angioinwazją  $< 1$  cm średnicy lub bez angioinwazji 1–2 cm, indeks Ki-67  $\leq 2\%$ :

— hormonalnie czynny guz produkujący gastrynę sporadyczny lub z zespołem MEN,

— hormonalnie nieczynny guz produkujący SST z zespołem NF-1 lub bez,

— hormonalnie nieczynny guz produkujący serotoninę w zespole NF-1.

2. Wysoko zróżnicowany rak neuroendokryny o niskim stopniu złośliwości: z angioinwazją 1–2 cm średnicy lub bez angioinwazji  $> 2$  cm, indeks Ki-67 = 3–20%, inwazja poza błonę śluzową i podśluzową albo obecność przerzutów:

— hormonalnie czynny rak produkujący gastrynę, sporadyczny lub w zespole MEN;

— hormonalnie nieczynny rak produkujący SST z zespołem NF-1 lub bez;

— hormonalnie nieczynny lub czynny rak produkujący serotoninę (z zespołem rakowiaka lub bez);

— złośliwy przyzwojak gangliocytowy.

3. Nisko zróżnicowany rak neuroendokryny o wysokim stopniu złośliwości, inwazja poza błonę podśluzową, obecne są przerzuty, angioinwazja, indeks Ki-67  $> 20\%$ .

W badaniu histopatologicznym większość dwunastniczych NET wykazuje typowe utkanie nowotworu neuroendokrynego. W części przypadków można wykazać produkcję śluzu przez komórki nowotworowe [37–39]. Komórki z reguły wykazują argyrofilie (barwienie metodą Grimeliusa), a w 75–100% przypadków ekspresję CgA i neuronospecyficjnej enolazy (NSE, *neuron specific enolase*). Ponad 85% dwunastniczych NET syntetyzuje hormony układu pokarmowego, głównie gastrynę, SST, serotoninę, rzadko natomiast insulinę, PP i glukagon [13, 31, 34, 39, 40].

*Somatostatinoma* zlokalizowane w dwunastnicy występują w okolicy brodawki Vatera i w swoim utkaniu zawierają często ciała piaszczakowate, co w połączeniu z obecnością struktur gruczołowych może imitować raka gruczołowego o wysokim stopniu zróżnicowania (barwienie metodą Grimeliusa i odczyn immunohistochemiczny w kierunku ekspresji CgA mogą być ujemne) [31, 33, 39].

Przyzwojaki gangliocytowe lokalizują się w okolicy brodawki Vatera. Mogą osiągać duże rozmiary i naciekać błonę mięśniową, jednak ich przebieg kliniczny jest na ogół łagodny. Histologicznie stwierdza się obecność komórek nabłonkowych (z komórkami PP i somatostatynowymi), zwojowych i wrzecionowatych. Immunohistochemicznie wykazują ekspresję białka S-100, NSE, SYN, PP, serotoniny, CgA oraz (rzadko) kalcytoniny, gastryny i ACTH [14, 30, 41].

Nisko zróżnicowane nieczynne raki neuroendokryne dwunastnicy wykazują agresywny przebieg, z naciekaniem błony mięśniowej, przerzutami do węzłów chłonnych i odległymi, a ich obraz histologiczny odpowiada rakom drobnokomórkowym oskrzela [42].

*Gastrinoma* w dwunastnicy lokalizują się przede wszystkim w jej pierwszej części, łącznie z opuszką,

Tabela III. Ocena dojrzałości histologicznej (*grading*) nowotworów neuroendokrynych dwunastnicy

Table III. Grading system for duodenal neuro-endocrine tumors

Stopień dojrzałości histologicznej	Aktywność mitotyczna	Indeks Ki-67
G1	< 2	≤ 2
G2	2–20	3–20
G3	> 20	> 20

w większości przypadków nie przekraczają średnicy 1 cm i rzadko następują ich przerzuty do wątroby. Ich obraz histologiczny odpowiada typowemu nowotworowi neuroendokrynnemu, w większości przypadków o wysokim stopniu zróżnicowania, którego komórki w badaniu immunohistochemicznym wykazują ekspresję gastryny. Około 50% *gastrinoma* może również produkować inne hormony (PP, glukagon, insulina, SST) niż gastryna [43–46].

Oceny dojrzałości histologicznej (*grading*) nowotworów neuroendokrynych dokonuje się na podstawie oceny aktywności mitotycznej (na 10 dużych pól widzenia) oraz aktywności proliferacyjnej mierzonej za pomocą indeksu Ki-67 (tab. III).

Raport histopatologiczny z oceny materiału operacyjnego nowotworów neuroendokrynych dwunastnicy:

#### A. Opis makroskopowy:

1. Wymiary przesłanego do badania fragmentu dwunastnicy z opisem położenia guza w stosunku do marginesów resekcji i tkanek otaczających.
2. Wymiary guza (jeśli to możliwe w 3 wymiarach). Stan błony śluzowej na wysokości guza (owrzodzenia/nieowrzodzenia). Stosunek guza do poszczególnych warstw ściany dwunastnicy i sąsiadujących tkanek; obraz guza na przekrojach z uwzględnieniem obszarów martwicy i wylewów krwi.
3. Liczba i wielkość węzłów chłonnych.
4. Obraz błony śluzowej w pozostałej części preparatu (wszystkie stwierdzone zmiany należy poddać badaniu histopatologicznemu).
5. Obecność innych zmian w ścianie dwunastnicy.
6. Obecność/brak przerzutów w węzłach chłonnych (należy podać liczbę zajętych węzłów chłonnych oraz liczbę wszystkich węzłów znalezionych w preparacie; naciekanie torebki węzłów; tkanki okołowęzłowej, zatory w naczyniach).
7. Stopień zaawansowania pTNM.

#### B. Opis mikroskopowy:

1. Rozpoznanie histopatologiczne (z uwzględnieniem wszystkich cech zawartych w klasyfikacji):
  - stopień histologicznej dojrzałości (G — *grading*);

- aktywność proliferacyjna mierzona za pomocą indeksu Ki-67;
- aktywność mitotyczna mierzona na 10 HPF;
- obecność/brak cech angioinwazji.

2. Ocena właściwości neuroendokrynych nowotworu w badaniu immunohistochemicznym (należy podać natężenie i równomierność reakcji oraz ewentualnie zaznaczyć producenta użytych odczynników, u pacjentów z zespołem MEN1 i *gastrinoma* zlokalizowanym w dwunastnicy należy dokonać oceny immunohistochemicznej ekspresji gastryny i innych hormonów, zarówno w guzie pierwotnym, jak i w ogniskach przerzutowych):

- CgA, SYN;
- gastryna, serotonina, SST (dodatkowo PP, kalcytonina, insulina, glukagon)
- S-100, NSE (w przypadku przyzwojaka gangliocytowego).

3. Stosunek guza do anatomicznych warstw ściany dwunastnicy i tkanek sąsiadujących (głębokość nacieku).

4. Szerokość marginesów operacyjnych.

5. Zmiany w błonie śluzowej dwunastnicy poza guzem.

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa jest dobrą metodą w ocenie stopnia klinicznego zaawansowania choroby (diagnostyka przerzutów nowotworowych w węzłach chłonnych i wątrobie). Rozmazy cytologiczne można również wykorzystać do badań immunocytochemicznych.

Klasyfikacja TNM nowotworów neuroendokrynych dwunastnicy [26]:

T — guz pierwotny

TX — pierwotny guz nie może być oceniony

T0 — nie stwierdzono obecności guza pierwotnego

T1 — nowotwór nacieka blaszkę właściwą lub błonę podśluzową i ≤ 1 cm średnicy (nowotwór ograniczony do brodawki Vatera dla przyzwojaka gangliocytowego)

T2 — nowotwór nacieka błonę mięśniową lub > 1 cm średnicy

T3 — nowotwór nacieka trzustkę lub przestrzeń zaotrzewnową

T4 — nowotwór nacieka otrzewną lub inne narządy (dla każdego T należy dodać „m” przy zmianach mnogich)

N — regionalne węzły chłonne

NX — regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione

N0 — brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych

N1 — obecne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych

M — odległe przerzuty

MX — odległe przerzuty nie mogą być ocenione

Tabela IV. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego nowotworu neuroendokrynnego dwunastnicy (staging)

Table IV. Disease staging for duodenal neuroendocrine tumors

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
I	T1	N0	M0
IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
IIIa	T4	N0	M0
III	każda	N1	M0
IV	każda	każda	M1

M0 — brak odległych przerzutów

M1 — obecne przerzuty odległe

Klasyfikację zaawansowania klinicznego nowotworu (staging) przedstawiono w tabeli IV.

### 3.3. Diagnostyka lokalizacyjna guzów endokrynnych żołądka i dwunastnicy

#### 3.3.1. Guzy endokrynne żołądka

Guzy endokrynne żołądka typ 1:

- należy wykonać badanie endoskopowe z biopsją i/lub usunięciem drobnej zmiany w całości — do badania histopatologicznego; w przypadkach większych zmian i/lub mnogich, natomiast ultrasonografię endoskopową (EUS, *endoscopic ultrasonography*) w celu oceny rozległości nacieku śródściennego zmian;
- w przypadku potwierdzenia w badaniu patologicznym obecności zmiany grupa 1B według WHO (NET wysoko zróżnicowany o niezdeterminowanym przebiegu) lub grupa 2 według WHO (rak neuroendokrynnego wysoko zróżnicowany [ $< 10\%$  przypadków], najczęściej z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych) w dalszej kolejności należy wykonać:
  - tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) 3-fazową po podaniu *i.v.* środka kontrastowego, w celu oceny stadium zaawansowania choroby jako badanie wstępne (wyjściowe) oraz jako badanie kontrolne podczas klinicznej obserwacji choroby, zwykle co 6 miesięcy lub w zależności od objawów klinicznych [18, 47, 48].

Guzy endokrynne żołądka typ 2:

- podobnie jak w przypadku typu 1, należy wykonać badanie endoskopowe z biopsją i/lub usunięciem drobnej zmiany w całości — do badania histopatologicznego, w przypadkach większych zmian i/lub mnogich, natomiast badanie EUS w celu oceny rozległości nacieku śródściennego zmian;
- w przypadku potwierdzenia w badaniu patologicznym obecności zmiany grupa 1B według WHO (NET wysoko zróżnicowany o niezdeterminowa-

nym przebiegu), aby wykluczyć przerzuty w dalszej kolejności należy wykonać:

- CT 3-fazową po podaniu *i.v.* środka kontrastowego, w celu oceny stadium zaawansowania choroby jako badanie wstępne (wyjściowe) oraz jako badanie kontrolne podczas klinicznej obserwacji choroby, zwykle co 6 miesięcy lub w zależności od objawów klinicznych;
- badanie SRS w celu oceny stadium zaawansowania choroby, podczas klinicznej obserwacji choroby, zwykle co 9–12 miesięcy lub w zależności od objawów klinicznych, braku zgodności badań klinicznych biochemicznych i strukturalnych. Jest to badanie konieczne do wykonania przed rozpoczęciem leczenia analogami SST („zimnymi” i „gorącymi”) [18, 47, 48].

Stwierdzenie przerzutów w badaniach obrazowych, a szczególnie w SRS, pozwala na rozpoznanie wysoko zróżnicowanego raka neuroendokrynnego (grupa 2 wg WHO).

Guzy endokrynne żołądka typ 3 sporadyczne:

- należy wykonać badanie endoskopowe z biopsją w celu ustalenia diagnozy, potwierdzenia rozpoznania klinicznego przy symptomach choroby znanej i/lub zaawansowanej;
- CT 3-fazową po podaniu *i.v.* środka kontrastowego należy wykonać każdorazowo w celu oceny stadium zaawansowania choroby jako badanie wstępne (wyjściowe) oraz jako badanie kontrolne podczas klinicznej obserwacji choroby, zwykle co 3–6 miesięcy lub w zależności od objawów klinicznych;
- rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance*) jamy brzusznej przed i po podaniu *i.v.* środka kontrastowego należy wykonać w przypadku braku możliwości wykonania CT (uczulenie na środki jodowe);
- rezonans magnetyczny kręgosłupa lub scyntyografię kości należy wykonać w przypadku podejrzenia przerzutów do kości widocznych w badaniach CT. Przy obecnych licznych przerzutach do kości należy przeprowadzić badanie scyntygraficzne  $^{99m}\text{Tc}$  MDP w celu oceny możliwości paliatywnej terapii radioizotopowej [49, 50];
- ultrasonografię (USG, *ultrasonography*) jamy brzusznej należy wykonać jako badanie wstępne/kontrolne (identyfikacja przerzutów do węzłów chłonnych, przy optymalnych warunkach badania jamy brzusznej), częściej węzłów chłonnych leżących powierzchownie lub innych tkanek powierzchownych zajętych przez proces nowotworowy, możliwość pobrania materiału do badań patologicznych (BAC).

#### 3.3.2. Guzy endokrynne dwunastnicy

1. Należy wykonać badanie endoskopowe z biopsją i/lub usunięciem drobnej zmiany w całości — do badania histopatologicznego.



2. Badanie EUS należy wykonać w przypadkach większych zmian, przy braku możliwości oceny rozległości nacieku śródściennego, oraz w każdym przypadku niediagnostycznego badania endoskopowego.
3. W przypadku potwierdzenia w badaniu patologicznym obecności zmiany — grupa 1B według WHO (NET wysoko zróżnicowany o niezdeterminowanym przebiegu) lub WHO grupa 2 (rak neuroendokrynny wysoko zróżnicowany) należy dokonać oceny w kierunku stopnia zaawansowania.
4. Tomografię komputerową 3-fazową po podaniu *i.v.* środka kontrastowego należy wykonać w celu oceny stadium zaawansowania choroby jako badanie wstępne (wyjściowe) oraz jako badanie kontrolne podczas klinicznej obserwacji choroby, zwykle co 6 miesięcy lub w zależności od objawów klinicznych.
5. Badanie SRS należy wykonać w celu oceny stadium zaawansowania choroby, w trakcie klinicznej obserwacji choroby, zwykle co 9–12 miesięcy lub w zależności od objawów klinicznych, braku zgodności badań klinicznych biochemicznych i strukturalnych. Konieczne trzeba przeprowadzić badanie przed rozpoczęciem leczenia analogami SST („zimnymi” i „gorącymi”).
6. W przypadku braku uwidocznienia guzów neuroendokrynych dwunastnicy w badaniach strukturalnych i czynnościowych oraz w przypadku guza hormonalnie czynnego badaniem z wyboru jest śródoperacyjne badanie SRS i/lub śródoperacyjne badanie USG.
7. Rezonans magnetyczny kręgosłupa lub scyntyografię kości należy wykonać w przypadku podejrzenia przerzutów do kości widocznych w badaniach CT czy SRS.

## 4. Leczenie

### 4.1. Leczenie endoskopowe i chirurgiczne

#### 4.1.1. Guzy endokryne żołądka (typ 1–3)

1. Guzy wysoko zróżnicowane poniżej 1 cm: obserwacja, badanie endoskopowe co roku.
2. Guzy wysoko zróżnicowane powyżej 1 cm, nienaciekające mięśniówki właściwej (ocena w EUS): usunięcie endoskopowe lub resekcja chirurgiczna uzasadniona sytuacją kliniczną.
3. Guzy naciekające głębiej ścianę żołądka: wycięcie chirurgiczne.
4. Guzy o wysokim stopniu złośliwości, z cechami inwazji, nisko zróżnicowane (G3): zakres leczenia chirurgicznego jak w raku gruczołowym żołądka [1, 16, 18].

#### 4.1.2. Guzy neuroendokryne dwunastnicy

Powinno się dążyć do usunięcia wszystkich zmian w dwunastnicy, o ile nie dały jeszcze przerzutów.

1. Guzy poniżej 1 cm, bez cech naciekania mięśniówki (badanie EUS), bez przerzutów: jeśli to możliwe technicznie to można wykonać usunięcie endoskopowe w wyspecjalizowanym ośrodku, ewentualnie miejscowe wycięcie chirurgiczne.
2. Guzy powyżej 2 cm i wszystkie guzy z przerzutami do węzłów chłonnych niezależnie od rozmiaru: radykalny zabieg chirurgiczny.
3. Guzy 1–2 cm:
  - bez przerzutów do węzłów: wycięcie miejscowe;
  - z przerzutami do węzłów: zabieg radykalny.
4. Guzy z przerzutami do wątroby: jeśli jest możliwość usunięcia przerzutów z wątroby za pomocą zabiegu chirurgicznego lub termoablacji (RFA, *radiofrequency thermoablation*) — radykalny zabieg chirurgiczny w obrębie dwunastnicy [16, 18].

#### 4.1.3. Gastrinoma

Sporadyczny *gastrinoma*:

- jeśli nie ma rozsiewu nowotworu, to przy lokalizacji zmiany w dystalnej części trzustki należy wykonać dystalną pankreatektomię;
- przy lokalizacji w głowie trzustki — jeśli to technicznie możliwe należy wykonać wyluszczenie guza, rzadziej pankreatoduodenektomię;
- przy lokalizacji w ścianie dwunastnicy koniecznie należy wykonać duodenektomię i wycięcie guza, ewentualnie limfadenektomię.

*Gastrinoma* w MEN1 (z reguły mnogi) — rzadko jest możliwe radykalne leczenie. Można podjąć próbę zabiegu resekcyjnego, jeśli wydaje się, że choroba jest ograniczona [11].

## 4.2. Leczenie farmakologiczne

### 4.2.2. Guzy endokryne żołądka

#### Guzy endokryne żołądka typu 1

Analogi SST nie są rekomendowane [16]. Niekiedy podejmuje się indywidualne próby leczenia, ponieważ hamują hipergastrynemię i zapobiegają rozrostowi komórek ECL [1, 7].

#### Guzy endokryne żołądka typu 2

##### Zespół Zollinger-Ellisona

Podstawowymi celami są wyleczenie owrzodzeń żołądka i opanowanie hipergastrynemii. Skuteczne opanowanie hipersekcji kwasu solnego (< 10 mEq/h) uzyskuje się, podając PPI (dla omeprazolu — 2 razy dziennie w dawkach 60–120 mg/d.). Blokery receptora histaminowego H<sub>2</sub> nie są rekomendowane (są mniej skuteczne i należy podawać je w wyższych niż konwencjonalnie dawkach). W ciężkich przypadkach PPI należy podawać dożylnie. W przypadkach przebiegających z MEN1, chirurgiczna korekta nadczynności

przyczyną objawy hipersekcji kwasu solnego [10]. Analogi SST stosuje się w przypadku mnogich guzów, towarzyszących zespołowi MEN1. W przypadku przerzutów można podjąć próbę leczenia INF- $\alpha$  albo skojarzoną bioterapię (analogi SST i INF- $\alpha$ ) [51, 52].

### Guzy endokryne żołądka typu 3

Nie ma swoistego leczenia farmakologicznego. Leczenia analogami SST i bioterapii nie zaleca się w przypadku guzów typu 3. Chemioterapię (w zależności od zróżnicowania guza) można zastosować przede wszystkim w przypadku przerzutów, podobnie jak leczenie radioizotopowe znakowanymi analogami SST, kiedy wyczerpano inne metody leczenia (w rzadkich przypadkach guzów wykazujących ekspresję receptorów somatostatynowych) [1, 18].

**Zespół rakowiaka**, rzadko występujący w NET żołądka, leczy się farmakologicznie analogami SST (początkowo oktreotyd [300 ug/d.]), a następnie analogami długodziałającymi (oktreotyd Sandostatin LAR), 20–30 mg raz w miesiącu, lanreotyd SR 30 mg co 2 tygodnie, lanreotyd autożel 1 raz na 4–6 tygodni [1, 7, 9, 51]. W przypadku biegunek można podawać loperamid (2 mg 3 razy dziennie).

#### 4.2.3. Guzy endokryne dwunastnicy

Leczenie farmakologiczne guzów hormonalnie czynnych (*gastrinoma*, zespół rakowiaka) opisano wcześniej. W guzach z ekotopowym wydzielaniem innych hormonów peptydowych stosuje się analogi SST. U pacjentów z zaawansowanymi przerzutami i progresją choroby stosuje się cytostatyki (5-fluorouracyl z doksorubicyną lub cisplatynę/karboplatinę z etopozydem w zależności od stopnia proliferacji) [51, 52]. Ostatecznie stosuje się leczenie radioizotopowe znakowanymi analogami SST w wyspecjalizowanych ośrodkach [10].

### 4.3. Leczenie radioizotopowe

#### 4.3.1. Guzy endokryne żołądka i dwunastnicy

Celowana terapia radioizotopowa, za pomocą znakowanych  $^{90}\text{Y}$  i/lub  $^{177}\text{Lu}$  analogów SST jest wskazana u chorych z aktywnym receptorem somatostatynowym potwierdzonym w badaniu SRS ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$  TOC — Tektrotyd,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  TATE lub  $^{111}\text{In}$  Octreoscan®) [1, 9, 16, 53, 54]. Przede wszystkim terapię tę stosuje się u chorych z guzami grupy 2 według WHO oraz w przypadku dodatnich receptorowo guzów grupy 3 według WHO [16, 55]. Leczenie tego typu przeprowadza się wówczas, gdy nie ma możliwości leczenia chirurgicznego z powodu zaawansowania, przy nieoperacyjności wznowy i/lub progresji, mimo leczenia konwencjonalnego. Ponadto istnieje możliwość wykorzystania tego typu leczenia w przypadku czynnego hormonalnie łagodnego NET grupy 1 według WHO, gdy wyczerpano inne metody terapii [16].

Brak reakcji na leczenie „zimnymi” analogami SST nie stanowi przeciwwskazania do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami SST [16, 55].

W przypadku raków nisko zróżnicowanych (grupa 3 wg WHO) przy zachowanym receptorze (co zdarza się bardzo rzadko) celowaną terapię radioizotopową można zastosować po próbie leczenia chemicznego i/lub dalszej progresji choroby i/lub braku tolerancji na tego typu leczenie. Względny przeciwwskazaniem do celowanej terapii radioizotopowej z użyciem analogów SST jest niewydolność nerek oraz depresja szpiku kostnego [54, 56].

Schemat leczenia i dawki ustala się indywidualnie, zwykle prowadzi się 2–4 cykli terapii w odstępach co 8–12 tygodni. Odpowiedź guza na leczenie zwykle jest znacznie opóźniona. Kontrolne badanie CT wykonuje się po 4–6 miesiącach od momentu zakończenia leczenia i następnie co 6 miesięcy w celu oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie (kryteria *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* [RECIST] lub WHO). Badania kliniczne, obrazowe oraz ocenę parametrów biochemicznych wykonuje się zwykle co 1–2 miesięcy [16, 53–56].

#### \*Uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu

Ewa Bar-Andziak, Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii AM, Warszawa; Marek Bolanowski, Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM, Wrocław; Józef Dzielicki, Klinika Chirurgii Wad Rozwojowych Dzieci i Traumatologii SUM, Zabrze; Massimo Falconi, Department of Surgery, Verona University, Verona (Włochy); Wanda Foltyn, Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii SUM, Zabrze; Zbigniew Gaciong, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawa; Daria Handkiewicz-Junak Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Gliwice; Wouter de Herder, Department of Endocrinology, Erasmus MC University, Rotterdam (Holandia); Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Katedra i Klinika Endokrynologii, Pracownia Medycyny Nuklearnej, CMUJ, Kraków; Barbara Jarząb, Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Gliwice; Arkadiusz Jeziorski, Klinika Chirurgii Onkologicznej i Ginekologii, Łódź; Aldona Kowalska, Dział Endokrynologii ŚCO, Kielce; Leszek Królicki, Zakład Medycyny Nuklearnej SP CSK, Warszawa; Bożena Kryszalowicz, Klinika Chorób Wewnętrznych, Hematologii i Endokrynologii CSK MSWiA, Warszawa; Larry Kvols, Department of Oncology, South Florida University, Tampa, Fla (Stany Zjednoczone); Dermot O'Toole, Department of Gastroenterology, St. James Hospital, Dublin (Irlandia); Jolanta Kunikowska, Zakład Medycyny Nuklearnej SP CSK, Warszawa; Paweł Lampe, Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego SUM, Katowice; Violetta Matyja, Klinika Endokrynologii SUM, Zabrze; Gabriela Meleń-Mucha, Klinika Endokrynologii Katedry Endokrynologii UM, Łódź; Andrzej Milewicz, Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM, Wrocław; Andrzej Nowak, Klinika Gastroenterologii SUM, Katowice; Ewa Nowakowska-Dułała, Klinika Gastroenterologii SUM, Katowice; Joanna Omyła-Staszewska, Klinika Onkologii, Hematologii i Chorób Wewnętrznych CSK MSWiA, Warszawa; Jacek Pająk, Zakład Patomorfologii SUM, Katowice; Sławomir Rudzki, I Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplan-

tacyjnej, Lublin; Jerzy Sowiński, Klinika Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii AM, Poznań; Teresa Starzyńska, Katedra Gastroenterologii AM, Szczecin; Janusz Strzelczyk, Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii SUM, Zabrze; Krzysztof Sworzak, Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych AMG, Gdańsk; Anhelli Syrenicz, Klinika Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Przemiany Materii, Szczecin; Dorota Waśko-Czopnik, Klinika Gastroenterologii i Hepatologii AM, Wrocław; Marek Wroński, Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Żywnienia AM, Warszawa; Wojciech Zajęcki, Katedra i Zakład Patomorfologii SUM, Zabrze; Anna Zemczak, Klinika Endokrynologii SUM, Zabrze; Wojciech Zgliczyński, Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

## Piśmiennictwo

- Ruszniewski P, Delle Fave G, Cadiot G i wsp. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 158–164.
- Schot M, Sagert C, Willenberg HS i wsp. Carcinogenic hypergastrinemia: signet-ring cell carcinoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1 with Zollinger-Ellison's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3378–3382.
- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934–959.
- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoid: small tumor or large problem? *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 23–32.
- Hodgson N, Konaris LG, Livingstone AS i wsp. Endocrine tumours of the stomach. A temporal increase with proton pump introduction. *Surg Endosc* 2005; 19: 1610–1612.
- Solcia E, Fiocca R, Villani L i wsp. Hyperplastic, dysplastic and neoplastic enterochromaffin-like-cell proliferation on the gastrin mucosa. *Am J Surg Pathol* 1995; 19 (supl. 1): S1–S7.
- Delle Fave G, Capurso G, Milione M i wsp. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 659–673.
- Klöppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol & Metabolism* 2007; 21: 15–31.
- Jensen RT, Rindi G, Arbold R i wsp. Well-differentiated duodenal tumor/carcinoma (excluding gastrinomas). *Neuroendocrinology* 2006; 84: 165–172.
- Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT. Duodenal neuroendocrine tumors: Classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 675–697.
- Jensen RT, Niederle B, Mitry E i wsp. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84: 173–182.
- Gibril F, Schumann M, Pace A i wsp. Multiple Endocrine Neoplasia type I and Zollinger-Ellison syndrome. A prospective study of 107 cases and comparison with 1009 patients from literature. *Medicine* 2004; 83: 43–83.
- Soga J, Yakuwa Y. Endocarcinomas (carcinomas and their variants) of the duodenum. An evaluation of 927 cases. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22: 349–363.
- Burke AP, Helwig EB. Gangliocytic paraganglioma. *Am J Clin Pathol* 1985; 92: 1–9.
- de Herder WW. Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 33–41.
- Kos-Kudła B. Polskie zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (GEP NET) *Endokrynol Pol* 2006; 57: 267–272.
- Nasierowska-Guttmejer A. Patomorfologia guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego. *Onkologia po Dyplomie 2005; wydanie specjalne (sierpień): 24–30.*
- Plöckinger 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.
- Johnson LA, Lavin P, Moertel CG i wsp. Carcinoids: the association of histologic growth pattern and survival. *Cancer* 1983; 51: 882–889.
- Solcia E, Bordi C, Creutzfeldt W i wsp. Histopathological classification of nonantral gastric endocrine growths in man. *Digestion* 1988; 41: 185–200.
- Annibale B, Azzoni C, Corleto VD i wsp. Atrophic body gastritis patients with enterochromaffin-like cell dysplasia are at increased risk for the development of type I gastric carcinoid. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1449–1456.
- Bordi C, Yu JY, Baggi MT i wsp. Gastric carcinoids and their precursor lesions. A histologic and immunohistochemical study of 23 cases. *Cancer* 1991; 67: 663–672.
- Sweeney EC, McDonnell L. Atypical gastric carcinoids. *Histopathology* 1980; 4: 215–224.
- Rindi G, Azzoni C, Larosa S i wsp. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology* 1999; 116: 532–542.
- Matsui K, Kitagawa M, Miwa A i wsp. Small cell carcinoma of the stomach: a clinicopathologic study of 17 cases. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1167–1174.
- Rindi G, Kloppel G, Alhman H i wsp. TNM classification of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395–401.
- Sundler F, Eriksson B, Grimelius L i wsp. Histamine in gastric carcinoid tumors: immunocytochemical evidence. *Endocr Pathol* 1992; 3: 23–27.
- Al-Khafaji B, Noffsinger AE, Miller MA i wsp. Immunohistochemical analysis of gastrointestinal and pulmonary carcinoid tumors. *Hum Pathol* 1998; 29: 992–999.
- Hofmann JW, Fox PS, Wilson SD. Duodenal wall tumors and the Zollinger-Ellison syndrome. Surgical management. *Arch Surg* 1973; 107: 334–339.
- Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT. Duodenal neuroendocrine tumors: classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 675–697.
- Capella C, Riva C, Rindi G i wsp. Histopathology, hormone products and clinicopathologic profile of endocrine tumors of the upper small intestine. A study of 44 cases. *Endocr Pathol* 1991; 2: 92–110.
- Makridis C, Rastad J, Oberg K i wsp. Progression of metastases and symptom improvement from laparotomy in midgut carcinoid tumors. *World J Surg* 1996; 20: 900–906.
- Burke AP, Sobin LH, Federspiel BH i wsp. Carcinoid tumors of the duodenum. A clinicopathologic study of 99 cases. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 700–704.
- Witzigmann H, Loracher C, Geissler F i wsp. Neuroendocrine tumours of the duodenum: clinical aspects, pathomorphology and therapy. *Langenbecks Arch* 2002; 386: 525–533.
- Rindi G, Klöppel G. Endocrine tumors of the gut and pancreas: tumor biology and classification. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 12–15.
- Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1014: 13–27.
- Soga J, Yakuwa Y. Duodenal carcinoids: a statistical evaluation of 635 cases collected from the literature. *J Exp Clin Cancer Res* 1996; 15: 3–10.
- Stamm B, Hedinger CE, Saremaslani P. Duodenal and ampullary carcinoid tumors. A report of 12 cases with pathological characteristics, polypeptide content and relation to MEN-1 syndrome and von Recklinghausen's disease (neurofibromatosis). *Virchows Arch [A]* 1986; 408: 475–489.
- Dayal Y, Tallberg KA, Nunnemacher G i wsp. Duodenal carcinoids in patients with and without neurofibromatosis. A comparative study. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 348–357.
- Burke AP, Federspiel BH, Sobin LH i wsp. Carcinoids of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 65 tumors. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 828–837.
- Altavilla G, Chiarelli S, Fassina A. Duodenal periampullary gangliocytic paraganglioma: report of two cases with immunohistochemical and ultrastructural study. *Ultrastruct Pathol* 2001; 25: 137–145.
- Sata N, Tsukahara M, Koizumi M i wsp. Primary small-cell neuroendocrine carcinoma of the duodenum: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2004; 2: 28–32.
- Donow C, Pipeleers MM, Schroder S i wsp. Surgical pathology of gastrinoma. Site, size, multicentricity, association with multiple endocrine neoplasia type 1 and malignancy. *Cancer* 1991; 68: 1329–1334.
- Thom AK, Norton JA, Axiotis CA i wsp. Location, incidence and malignant potential of duodenal gastrinoma. *Surgery* 1991; 110: 1086–1093.
- Pipeleers-Marichal M, Donow C, Heitz PU i wsp. Pathologic aspects of gastrinomas in patients with Zollinger-Ellison syndrome with and without multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg* 1993; 17: 481–488.
- Jensen RT. Gastrinomas: advances in diagnosis and management. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 23–27.
- Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of neuroendocrine tumours. *Endocr Rev* 2004; 25: 458–511.
- Caplin ME, Wiedenmann B. The management of patients with neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2003; 80 (supl.): 425–426.
- Ricke J, Klose KJ. Imaging procedures in neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000; 62 (supl. 1): 39–44.
- Reinig JW, Dwyer AJ, Miller DL i wsp. Liver metastasis detection: comparative sensitivities of MR imaging and CT scanning. *Radiology* 1987; 162: 43–47.
- Plöckinger U, Wiedenmann B. Biotherapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 145–162.
- Toumpanakis Ch, Meyer T, Caplin ME. Cytotoxic treatment including embolization/chemoembolization for neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 131–144.
- Waldherr C, Pless M, Maecke H i wsp. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90Y)-DOTATOC. *J Nucl Med* 2002; 43: 610–616.
- Baum RP, Söldner J, Schmücking M i wsp. Intravenous and Intra-arterial Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) Using Y-90-DOTA-TYR3-OCTREOTATE (Y-90 DOTA-TATE) in Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors *Europ J Nucl Med Mol Imag* 2004; 31: S238.
- Ćwikła JB. Celowana terapia radioizotopowa guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego za pomocą znakowanych analogów receptora somatostatynowego. *Onkologia po Dyplomie 2005; wyd. spec. 2005; 52–54.*
- Ćwikła JB, Walecki J. Diagnostyka obrazowa guzów neuroendokrynnych trzustki z elementami leczenia radioizotopowego. *Przegl Gastroenterol* 2006; 1: 29–44.