

**WYTYCZNE POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNEGO
U CHORYCH NA NOWOTWORY NEUROENDOKRYNNE
UKŁADU POKARMOWEGO
PODSUMOWANIE ZALECEŃ**

Zalecenie	Siła zalecenia*
1. Diagnostyka	
1.1. Minimalny zakres badań biochemicznych	
1.1.1. U chorych z rozpoznaym NEN, oznaczenie CgA jest przydatne w monitorowaniu przebiegu choroby.	IV, 2B
1.1.2. Badanie stężeń hormonów i substancji specyficznych dla danego zespołu, zależnie od występujących u pacjenta objawów klinicznych.	-
1.1.3. W przypadku podejrzenia MEN-1 wskazane jest oznaczenie stężenia wapnia zjonizowanego, parathormonu (PTH), hormonów przysadki (głównie prolaktyny) oraz należy rozważyć wykonanie badań genetycznych.	IV, 2A
1.2. Minimalny zakres badań patomorfologicznych	
1.2.1. W diagnostyce patomorfologicznej małej biopsji (wycinki ze zmiany) zaleca się ustalenie rozpoznania typu nowotworu, wysokorozóżnicowanego — NET, niskorozóżnicowanego — NEC lub mieszanego — MINEN (mixe neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasm) i stopnia dojrzałości nowotworu (G1, G2, G3 w przypadkach NET). Wielkość materiału biopsyjnego może być jednak zbyt mała i niereprezentatywna dla całego guza. W diagnostyce materiałów operacyjnych oraz polipów z utkaniem NEN lub biopsji z wątroby, przy znanym punkcie wyjścia guza lub przy uzupełnieniu danych z badań obrazowych, rekomenduje się ocenę stopnia zaawansowania nowotworu według klasyfikacji TNM. Klinicznie przydatną cechą jest ocena marginesów odcięcia polipa utkaniem NET po jego endoskopowym wycięciu (obowiązkowo w przypadku NET jelita grubego) lub marginesów chirurgicznych w materiale operacyjnym. Rozpoznanie patomorfologiczne NEN należy w każdym przypadku potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi z oceną ekspresji CgA, synaptofizyny i aktywności proliferacyjnej Ki-67 z przeciwciałem MIB1. W przypadku oceny stopnia dojrzałości (cechy G) zaleca się precyzyjne określenie liczbą procentu komórek z ekspresją przeciwciała MIB1.	-
1.2.2. Minimalny raport histopatologiczny materiału operacyjnego z NEN powinien zawierać następujące dane: — dane kliniczne: miejsce lokalizacji anatomicznej, objawy kliniczne w przypadkach nowotworów czynnych hormonalnie oraz nazwę procedury endoskopowej lub chirurgicznej; — cechy makroskopowe: opis guza z określeniem jego lokalizacji, wielkości, wyglądu na przekroju, stosunku do tkanek otaczających i marginesów chirurgicznych zgodnie z wytycznymi narządowymi; — cechy mikroskopowe: określenie typu histologicznego z opisem struktur histoformatywnych guza i typu komórki, ocena indeksu proliferacyjnego Ki-67/MIB1 oraz liczby figur podziału badanego w obszarach o najwyższej aktywności (hot spot) według systemu ENETS/WHO (G1–G3) oraz określenie stopnia histologicznej dojrzałości (cecha G) z dokładnym określeniem liczbą procentu komórek MIB1(+); — opis histopatologicznych parametrów inwazyjności nowotworu: angiolimfoinwazji, naciekania nerwów, obecności martwicy, naciekania torebki (pseudotorebki) guza oraz określenie głębokości naciekania narządu oraz przylegających tkanek, narządów;	-

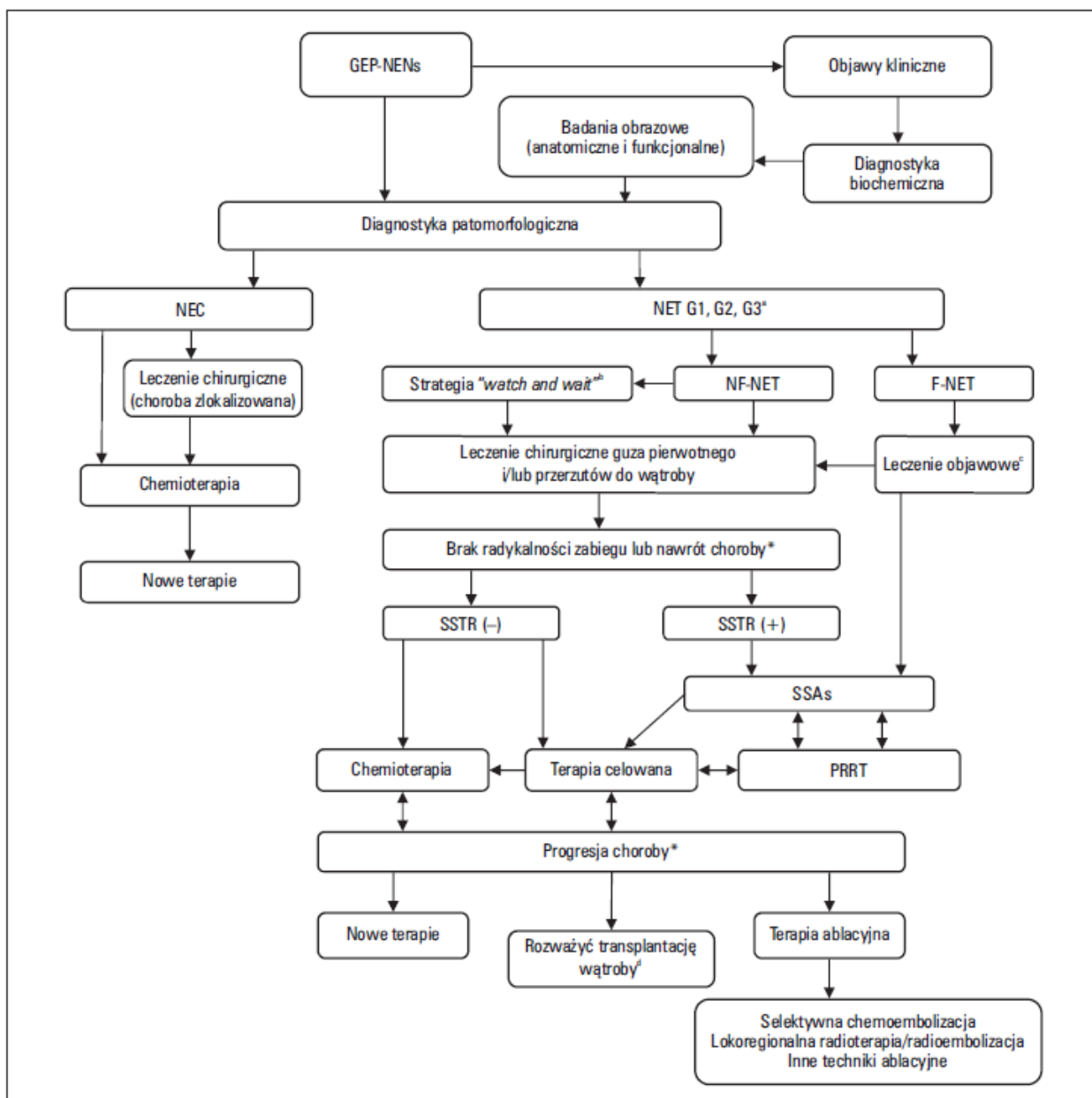
<ul style="list-style-type: none"> – określenie ekspresji immunohistochemicznej: obowiązkowo CgA, synaptofizyny i Ki-67 z użyciem przeciwciała MIB1 oraz warunkowo, na zlecenie klinicystów, innych markerów hormonalnych; – opis przerzutów nowotworu, jeśli są obecne; – opis marginesów chirurgicznych; – opis dodatkowych parametrów, jeśli są obecne, takich jak zapalenie, innej komponenty nowotworowej; – rozpoznanie (diagnoza patomorfologiczna). 	
<p>1.2.3. Raport histopatologiczny powinien być zakończony diagnozą zawierającą następujące parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> – obowiązkowo typ nowotworu według klasyfikacji WHO z 2019 roku; – obowiązkowo stopień histologicznej dojrzałości (G) według wytycznych WHO z 2019 roku; – obowiązkowo stopień patologicznego zaawansowania pTNM według kryteriów ENETS i/lub TNM AJCC/UICC (American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control) z określeniem roku edycji; – ocena marginesów polipektomii lub marginesów chirurgicznych; – warunkowo ocenę typu dominującej komórki; – poziom przedoperacyjny w przypadkach wydzielania insuliny, gastryny, serotoniny; – sugestię punktu wyjścia nowotworu w przypadkach guzów wątroby lub przerzutów do węzłów chłonnych przy nieznanym punkcie wyjścia NEN 	I, 1
1.3. Minimalny zakres badań obrazowych	
1.3.1. Wybór badania obrazowego zależy od lokalizacji ogniska pierwotnego i stopnia zaawansowania choroby: badania USG, CT, MRI, endoskopia.	V, 2A
1.3.2. Radioizotopowe obrazowanie receptorów somatostatynowych SRI (preferowane techniką PET/CT) wraz z obrazowaniem anatomicznym (CT/MRI) w poszukiwaniu zmiany pierwotnej i ustalenia oceny stopnia zaawansowania choroby, efektów leczenia oraz kwalifikacji do leczenia PRRT/antyproliferacyjnego SSA.	II, 2A
1.3.3. [18F]FDG-PET/CT dla NET G2, NET G3 i NEC oraz w kwalifikacji do leczenia radioizotopowego (PRRT).	III, 2A
2. Leczenie	
2.1. Minimalny zakres badań dotyczący postępowania chirurgicznego	
2.1.1. Leczeniem z wyboru większości GEP-NETs G1/G2 zaawansowanych miejscowo i lokoregionalnie jest postępowanie chirurgiczne, którego zakres zależy od stanu ogólnego pacjenta oraz lokalizacji i specyfiki (biologii) nowotworu.	IV, 1
2.1.2. Wielkość guza jest jednym z głównych kryteriów w procesie podejmowania decyzji o leczeniu nieczynnych hormonalnie GEP-NETs G1/G2. Małe zmiany mogą być obserwowane, leczone zachowawczo, natomiast większe guzy powinny być usuwane małoinwazyjnie (np. endoskopowo) lub chirurgicznie.	IV, 2A
2.1.3. Objawowe i czynne hormonalnie guzy powinny być resektowane niezależnie od rozmiaru zmiany.	IV, 1
2.1.4. W przypadku GEP-NETs G1/G2 z cechą M1 w wątrobie resekcja radykalna guza pierwotnego i przerzutu z wątroby jest najlepszą opcją terapeutyczną. Resekcji powinno towarzyszyć regionalne usunięcie węzłów chłonnych.	IV, 2A
2.1.5. W przypadku NET G3 z wysokim Ki-67 i NEC stosuje się takie zasady postępowania onkologicznego jak w stosunku do innych nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego. W przypadku	IV, 2A

NEC z zaawansowaną chorobą przerzutową nie zaleca się resekcji, cytoredukcji ani ablacji przerzutów do wątroby. Metod tych nie wyklucza się w leczeniu NET G3	
2.1.6. Cytoredukcję przerzutów w wątrobie należy rozważyć w wybranych przypadkach u pacjentów z guzami G1 i G2 czynnymi hormonalnie i niekontrolowanymi objawami oraz u pacjentów z guzami nieczynnymi hormonalnie i objawami związanymi z obecnością guza, jeśli masa guza może być zmniejszona o > 70%. W przypadku braku możliwości resekcji przerzutów rozważa się zastosowanie technik ablacyjnych i embolizację.	IV, 2A
2.1.7. Formą leczenia paliatywnego guzów NETs G1/G2 jest leczenie cytoredukcyjne polegające na redukcji masy guza pierwotnego w celu zmniejszenia występujących objawów oraz uzyskania lepszej skuteczności leczenia systemowego. Jest ono wskazane jeśli masa guza może być zmniejszona o > 90%.	IV, 2A
2.1.8. Transplantację wątroby należy rozważyć u wybranych chorych, u których stwierdza się nieresekcyjne guzy typu GEP-NET G1 lub G2 (Ki-67 < 20%) w wątrobie przy jednoczesnym braku przerzutów o lokalizacji pozawątrobowej	IV, 2A
2.2. Minimalny zakres dotyczący leczenia endoskopowego	
2.2.1. W wybranych sytuacjach klinicznych (wysokozróżnicowany NET żołądka, dwunastnicy i odbytnicy w stopniu G1 i T1 w klasyfikacji TNM) metody endoskopowe, jak na przykład zmodyfikowana endoskopowa resekcja błony śluzowej (mEMR) i dyssekcja podśluzówkowa (ESD) oraz pełnościenna resekcja endoskopowa (EFTR), mogą stanowić korzystną alternatywę dla leczenia chirurgicznego. EUS pozwala na dokładną ocenę ściany przewodu pokarmowego i jej poszczególnych warstw wraz z otaczającymi strukturami i właściwe kwalifikowanie chorych do zabiegów endoskopowych bądź operacyjnych.	-
2.2.2. Endoskopia stwarza również możliwości leczenia paliatywnego żółtaczki mechanicznej spowodowanej uciskiem na drogi żółciowe, niedrożności i krwawienia z przewodu pokarmowego, dolegliwości bólowych (neuroлиза splotu trzewnego pod kontrolą EUS) i — w wyjątkowych sytuacjach — ablacji guzów hormonalnie czynnych powodujących objawy kliniczne.	V, 2A
2.3. Leczenie systemowe	
2.3.1. Minimalny zakres leczenia analogami somatostatyny	
2.3.1.1. Leczenie SSA jest leczeniem z wyboru u chorych z GEP-NENs czynnymi i nieczynnymi hormonalnie, w okresie stabilizacji albo progresji choroby, najlepiej u chorych z niższym indeksem proliferacyjnym Ki-67 < 10%.	I, 1
2.3.1.2. U chorych z progresją NET (szczególnie przy Ki-67 ≤ 10%) w czasie terapii SSA, stosowanej co 4 tygodnie należy rozważyć zwiększanie częstotliwości dawkowania lanreotydu do 120 mg co 2 tygodnie przed zastosowaniem kolejnych linii leczenia.	I, 1
2.3.2. Minimalny zakres leczenia systemowego chemioterapii	
2.3.2.1. U chorych z NET G1/G2 chemioterapia może być rozważana wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby, a jej miejsce zależy od charakterystyki histologicznej NET (stopnia zróżnicowania nowotworu), jego pierwotnego umiejscowienia, dynamiki (z istotną progresją choroby w okresie ≤ 6–12 miesięcy) oraz stanu ogólnego chorego (WHO 0–2) i chorób współistniejących. Głównym kryterium kwalifikacji do chemioterapii jest objawowy charakter choroby lub znaczna dynamika jej progresji, szczególnie w NET G2 lub NEN bez ekspresji SSTR	II, 1

2.3.2.2. W zaawansowanym NET G1/G2/G3 trzustki stosuje się leczenie zindywidualizowane, w zależności od frakcji proliferacyjnej i objawów choroby. Chemioterapia nie jest podstawowym leczeniem pierwszego rzutu (u chorych z Ki-67 < 10% — do rozważenia przy progresji w trakcie leczenia analogiem somatostatyny lub po niepowodzeniu terapii lekami celowanymi — ewerolimus lub sunitynib)	II, 1
2.3.2.3. W razie choroby zagrażającej wydolności narządowej lub silnych, trudnych do opanowania objawów zaleca się zastosowanie schematu dwulekowego, optymalnie opartego na streptozocynie. Aktualnie lek jest niedostępny w Polsce; można rozważyć stosowanie schematu w opartego na temozolomidzie i kapecytabinie (CAPTEM).	II, 1
2.3.2.4. W NETs jelita cienkiego w większości przypadków nie zaleca się chemioterapii. W tej sytuacji, a także w nowotworach innych części układu pokarmowego i o nieznanym ognisku pierwotnym, może być ona rozważana po wyczerpaniu wszystkich innych opcji terapeutycznych i stosowana wyłącznie w celu łagodzenia objawów choroby.	V, 2B
2.3.2.5. W przypadku NET G3 i NEC (Ki-67 < 55%) można rozważyć STZ ± 5-FU ± ADM lub alternatywnie kapecytabinę i temozolomid (CAPTEM).	II, 1
2.3.2.6. Podstawą leczenia NEC jest chemioterapia oparta na cisplatynie i etopozydzie jako leczenie pierwszego rzutu szczególnie przy wysokim Ki-67 > 55%.	III, 1
2.3.3. Minimalny zakres leczenia celowanego	
2.3.3.1. Leczenie celowane (ewerolimus lub sunitynib) można rozważyć wyłącznie w postępowaniu paliatywnym w zaawansowanym stadium choroby, w wysokozróżnicowanych NETs G1/G2 trzustki.	I, 1
2.3.3.2. Głównym kryterium kwalifikacji do leczenia celowanego jest progresja podczas stosowania SSA lub PRRT lub chemioterapii (umiarkowana lub powolna dynamika progresji). Terapia jest zarejestrowana i dostępna w Polsce w ramach programu lekowego NFZ.	-
2.3.3.3. Standardowym postępowaniem w hormonalnie czynnych NENs jest łączenie leków celowanych z SSA celem uzyskania efektu antyproliferacyjnego oraz w celu poprawy kontroli zespołu zaburzeń hormonalnych, na przykład nawracających hipoglikemii w przebiegu przerzutowego guza o typie insulinoma	II, 2A
2.3.3.4. Leczenie celowane ewerolimusem w nieczynnych hormonalnie NENs przewodu pokarmowego o lokalizacji 2.3.3.5. pozatrzustkowej (NENs jelita cienkiego, jelita grubego, przerzuty do wątroby z nieznanego ogniska pierwotnego) może być rozważane po wyczerpaniu innych opcji terapeutycznych w drugim i trzecim rzucie (nieskuteczne leczenie SSA lub progresja po terapii PRRT. W Polsce i Unii Europejskiej terapia w tym wskazaniu jest zarejestrowana, ale w Polsce nierefundowana.	I, 1
2.3.3.6. Obecnie brakuje dowodów potwierdzających skuteczność leczenia celowanego w NETs G3 i NECs.	-
2.3.3.7. Obecnie nie ma uzasadnienia dla leczenia celowanego o charakterze adjuwantowym (uzupełniającym) w NENs.	-
2.3.4. Leczenie systemowe - podsumowanie	

2.3.4.1. W celu opanowania i kontroli objawów towarzyszących NETs oraz w celu kontroli wzrostu guza powinno się stosować terapię systemową	I, 1
2.3.4.2. Stosowanie SSAs stanowi standardową terapię pierwszego rzutu u chorych z objawami zespołu rakowiaka oraz w wybranych czynnych hormonalnie PanNETs, na przykład vipoma, glukagonoma	I, 1
2.3.4.3. U chorych z oporną na leczenie biegunką w przebiegu zespołu rakowiaka rekomenduje się dołączenie do SSA telotristatu	I, 1
2.3.4.4. W przypadkach obecności opornych na leczenie objawów zespołu rakowiaka dopuszcza się zwiększenie standardowej dawki SSA	IV, 2B
2.3.4.5. Wybór leczenia antyproliferacyjnego zależy od lokalizacji guza, cech patomorfologicznych i klinicznych, dynamiki choroby i obecności SSTR.	-
2.3.4.6. Strategię „obserwuj i czekaj” można rozważyć u chorych z niskim Ki-67 (< 2%), powolnym przebiegiem choroby i stabilnym stanem klinicznym najczęściej w SINETs.	IV, 1
2.3.4.7. SSA (lanreotyd i oktreotyd) mogą być zalecane jako terapia pierwszego rzutu w celu kontroli wzrostu guza w zaawansowanych, wolno rosnących, SSTR pozytywnych GI i PanNETs, z Ki-67 do 10%.	I, 1
2.3.4.8. Ewerolimus został zaaprobowany przez EMA do leczenia progresywnych PanNETs G1/G2 (leczonych lub nieleczonych chemioterapią), GI-NETs oraz NETs płuc. W przypadku GI-NETs powinien być stosowany u chorych z wyraźnie postępującą chorobą.	I, 1
2.3.4.9. Zastosowanie ewerolimusu po leczeniu PRRT jest rekomendowane w NETs jelita cienkiego, jednak sekwencja stosowanych terapii wymaga dalszych badań.	V, 1
2.3.4.10. Nie rekomenduje się łączonej terapii antyproliferacyjnej SSA i ewerolimusem	II, 3
2.3.4.11. Sunitynib stanowi jedną z opcji terapeutycznych w zaawansowanych, progresywnych PanNETs.	-
2.4. Minimalny zakres stosowania terapii znakowanymi izotopowo analogami somatostatyn	
2.4.1. PRRT jest wskazana w przypadku progresji choroby u pacjentów z rozszanym lub nieresekcyjnym NET w szczególności wywodzącym się ze środkowego odcinka prajelita oraz indywidualnie w NET innych lokalizacji z potwierdzoną zwiększoną, ekspresją receptorów somatostatynowych w badaniu SRI, optymalnie w stopniu 3/4 w skali Krenninga.	I, 2A
2.4.2. PRRT można rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozszanym lub nieresekcyjnym NET w szczególności wywodzącym się ze środkowego odcinka prajelita oraz indywidualnie w NET innych lokalizacji z potwierdzoną zwiększoną, ekspresją receptorów somatostatynowych w badaniu SRI, optymalnie w stopniu 3/4 w skali Krenninga.	III, 3
2.4.4. W wyselekcjonowanych przypadkach leczenie chorych z nieresekcyjnymi GEP-NENs może być prowadzone z zastosowaniem [131I]mIBG, po uprzednim potwierdzeniu gromadzenia znakowanego radioizotopowo analogu amin biogennych w badaniu diagnostycznym.	III, 3
2.5. Minimalny zakres stosowania radioterapii	
2.5.1. Zastosowanie radioterapii można rozważać indywidualnie jako alternatywę leczenia chirurgicznego w nieoperacyjnych guzach	IV, 2A lub 2B

przewodu pokarmowego lub uzupełniającego pooperacyjnego po resekcjach R1 w przypadku guzów przewodu pokarmowego i płuc (SBRT).	
2.5.2. Radioterapię paliatywną zaleca się w przypadku zmian przerzutowych do kości i do mózgu	IV, 2A
3. Monitorowanie leczenia	
3.1. Obserwacja chorych powinna obejmować monitorowanie objawów klinicznych, parametrów biochemicznych oraz metody obrazowe – konwencjonalne oraz również obrazowanie SSTR.	V, 2A
3.2. U pacjentów z NETs G1/G2 po resekcji guza R0/R1 zaleca się wykonywanie badań obrazowych (CT lub MRI) co 3–6 miesięcy, a w NECs co 2–3 miesięcy	V, 2B
3.3. Obserwacja chorych powinna trwać całe życie, przy czym interwały czasowe można wydłużyć od jednego do 2 lat wraz ze zwiększaniem się czasu obserwacji (> 5 lat).	-
3.4. Małe guzy (< 1 cm) NETs G1 zlokalizowane w wyrostku robaczkowym lub odbytnicy po skutecznej resekcji R0 (przy braku niekorzystnych cech histopatologicznych) nie wymagają żadnej kontroli.	IV, 1
<i>*Klasyfikacja siły zaleceń dostępna w pełnej wersji wytycznych</i>	



Rycina 1 Proponowany algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NENs) [1, 4].

NET (neuroendocrine tumor) — nowotwór neuroendokryny; F-NET (functioning neuroendocrine tumor) — NET czynny hormonalnie; NF-NET (nonfunctioning neuroendocrine tumour) — NET nieczynny hormonalnie
 SSTR (+) (somatostatin receptor positive) — obecność receptorów somatostatynowych; SSTR (-) (somatostatin receptor negative) — brak receptorów somatostatynowych; SSAs (somatostatin analogs) — analogi somatostatyny; PRRT (peptide receptor radionuclide therapy) — leczenie znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny;

^awięcej szczegółów dotyczących postępowania w NET G3 wewnątrz artykułu; ^bstrategia „watch and wait” w bezobjawowych, nieczynnych hormonalnie NETs ≤ 2 cm, więcej szczegółów w treści artykułu; ^cpoza analogami somatostatyny inne leczenie farmakologiczne w zależności od wydzielanych hormonów, więcej szczegółów w treści artykułu; ^dwskazania do transplantacji wątroby, więcej szczegółów w treści artykułu; *rozważyć leczenie chirurgiczne w przypadku nawrotu choroby lub w przypadku przerzutów do wątroby oraz leczenie lokoregionalne