

*DARIUSZ WÓJCICKI¹, SZYMON GŁOWACKI¹, KAROL ŁUKASIAK¹, TOMASZ POKŁADOWSKI¹,
ZBIGNIEW SUWAŁA¹, MICHAŁ KWIATKOWSKI²

Niedrożność przewodu pokarmowego spowodowana rakiem neuroendokrynnym okrężnicy – opis przypadku

Colon obstruction caused by neuroendocrine carcinoma – case review

¹Oddział Chirurgiczny, Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej, Sierpc

Kierownik Oddziału: dr n. med. Szymon Głowacki

²Zakład Patomorfologii, Wojewódzki Szpital Zespolony, Płock

Kierownik Zakładu: lek. Michał Kwiatkowski

Summary

Neuroendocrine neoplasms (NEN) comprise a rare pathology of the colon. Despite different etiology, their macroscopic appearance and clinical course in advanced stages present no difference when compared to adenocarcinoma. However, characteristic morphology of early stage NEN's gives rise to suspicion towards this entity. The usual size of NEN's at the time of discovery is 5 cm, thus becoming a possible cause for colon obstruction. The authors wish to present a case of 62 years old male patient operated on in the acute care settings due to colon obstruction and perforation caused by Neuroendocrine Carcinoma. The operation involved right hemicolectomy with ileostomy. The postoperative period was uneventful, the patient was discharged on the tenth day with further instructions for oncological treatment. Histopathology results revealed large cell neuroendocrine carcinoma G3 with a 10% component of adenocarcinoma.

Conclusions. 1. Due to a noncharacteristic course of illness, colonic NEN's are diagnosed in a highly advanced stage of the disease. 2. The necessity for additional staining methods renders the intraoperative specimen examination equivocal. 3. Suspicion for NEN intraoperatively does not change the treatment modality and it requires the same operative course as in the case of adenocarcinoma.

Keywords

neuroendocrine neoplasms,
obstruction, perforation

WSTĘP

Nowotwory neuroendokrynnie (ang. *neuroendocrine neoplasms* – NEN) rozwijają się z komórek układu endokrynnego, zlokalizowanych w całym organizmie, najczęściej z przewodu pokarmowego oraz trzustki, i należą do jednej grupy nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (ang. *gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms* – GEP-NEN). Częstość występowania GEP-NEN wynosi od 2 do 5/100 000/rok (1, 2). Uważa się, że wartość ta jest niedoszacowana ze względu na wciąż małe rozpowszechnienie przesiewowych badań endoskopowych.

NEN według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO) z 2010 roku sklasyfikowano ze względu na stopień histologicznej dojrzałości na guzy neuroendokrynnie (ang. *neuroendocrine tumors* – NET) G1 i G2 oraz raki neuroendokrynnie (ang. *neuroendocrine carcinoma* – NEC) G3 (3).

Najgorsze rokowanie ze wszystkich GEP-NEN mają zmiany zlokalizowane w okrężnicy. W chwili rozpoznania średnia wielkość guza pierwotnego wynosi 5 cm, a przerzuty odległe stwierdza się nawet u 40% chorych (1). Związane jest to prawdopodobnie z faktem, że NEN jelita grubego dają mało charakterystyczne objawy i dopiero późne objawy, takie jak niedokrwistość lub niedrożność przewodu pokarmowego skłaniają chorego do wizyty u lekarza.

OPIS PRZYPADKU

Autorzy przedstawiają przypadek perforacji kątnicy z kałowym zapaleniem otrzewnej w przebiegu niedrożności przewodu pokarmowego spowodowanej rakiem neuroendokrynnym okrężnicy.

62-letni mężczyzna chorujący na cukrzycę typu 2 oraz nadciśnienie tętnicze został przyjęty na Oddział Chirurgiczny w stanie ciężkim z powodu ostrych dolegliwości bólowych

brzucha oraz objawów zapalenia otrzewnej. Badania laboratoryjne wykazały podwyższone wykładniki stanu zapalnego oraz podwyższony poziom antygenu rakowo-płodowego (ang. *carcino-embryonic antigen* – CEA). Na podstawie obrazu klinicznego i badań obrazowych rozpoznano perforację przewodu pokarmowego i podjęto decyzję o laparotomii w trybie pilnym.

Śródoperacyjnie stwierdzono kałowe zapalenie otrzewnej w przebiegu perforacji przedniej ściany kątnicy oraz guz wielkości około 10 cm w obrębie zagięcia wątrobowego. Wykonano hemikolektomię prawostronną. Ze względu na niedrożność przewodu pokarmowego oraz zakażenie jamy otrzewnej zdecydowano o wyłonieniu ileostomii końcowej w prawym podżebrzu. Przebieg pooperacyjny był niepowikłany. Pacjent został wypisany ze szpitala w 10. dobie.

Wynik badania histopatologicznego

Badanie histopatologiczne wykazało słabo odgraniczony guz naciekający całą ścianę jelita grubego na długości 8 cm i zwężający jego światło. W badaniu mikroskopowym rozpoznano NEC G3 z dużych komórek. Guz poza utkaniem NEC zawierał również komponent klasycznego raka gruczołowego, zajmujący < 10% powierzchni przekrojów. Przerzuty raka stwierdzono w 7 z 18 pobranych węzłów chłonnych. Po wstępnej diagnozie NEC rozpoznanie potwierdziło badanie immunohistochemiczne, w którym uwidoczniono obecność synaptofizyny (ang. *synaptophysin* – SYN) w komórkach. Nie uwidoczniono obecności chromatrograniny A (ang. *chromatogranin A* – CgA). Pacjent został skierowany do dalszego leczenia onkologicznego.

DYSKUSJA

Rozlany układ endokrynnny to zespół kilkunastu typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonych w całym organizmie. Układ ten odpowiada za regulację pracy wielu organów, produkując różnorodne aminy biogenne i hormony.

Nowotwory wywodzące się z komórek rozlanego układu endokrynnego występują stosunkowo rzadko. Najczęściej, bo w około 70% przypadków zlokalizowane są w przewodzie pokarmowym oraz trzustce i nazywane są GEP-NENs (1). Do 2010 roku nazywane były guzami neuroendokrynnymi (NET). W 2010 roku WHO zaproponowała nowy system nazewnictwa nowotworów z tej grupy. Nowy podział miał nieść ze sobą konsekwencje kliniczne. Nowotwory podzielono ze względu na stopień histologicznej dojrzałości na guzy neuroendokrynnne (NET), o stopniach zróżnicowania G1 i G2, oraz raki neuroendokrynnne (NEC) określone jako G3 – nisko zróżnicowane. Stopnie dojrzałości dzielimy zależnie od aktywności proliferacyjnej komórek guza lub indeksu Ki-67. Klasyfikacja wyróżnia również raki mieszane gruczolako-neuroendokrynnne MANEC (ang. *mixed adenoneuroendocrine carcinoma*) – utkanie histologiczne stanowią komórki raka neuroendokrynnego i gruczołowego, każdego po minimum 30% powierzchni przekrojów – oraz zmiany przednowotworowe i hiperplastyczne (3).

Częstość występowania GEP-NEN zgodnie z programem Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) prowadzonego przez National Cancer Institute w Stanach Zjednoczonych wynosi 3,65/100 000 przypadków na rok (4). Częstość ta znacząco wzrosła w ciągu ostatnich kilku lat, co prawdo-

podobnie ma duży związek ze zwiększającą się ilością przesiewowych badań endoskopowych. W Niemczech narodowy program badań skriningowych pod kątem raka jelita grubego rozpoczął się w 2002 roku. Zapadalność na GEP-NEN (liczba przypadków na rok na 100 000 ludności) w Niemczech wzrosła z 0,45 w 1976 roku do 2,53 w 2006 roku (5). Badania populacji amerykańskiej również ukazują wzrost zachorowalności z 1,1/100 000/rok w 1973 roku do 6,2/100 000/rok w 2005 roku (4). Ze względu na coraz większą powszechność i dostępność kolonoskopii również liczba rozpoznawanych przypadków NEN jelita grubego będzie się zwiększać (6).

Szczyt zachorowalności na GEP-NEN to 6.-7. dekada życia (1, 7). Średni wiek rozpoznania NEN okrężnicy wynosi 55-65 lat, a zmian zlokalizowanych w odbytnicy – 55 lat (8). Kobiety i mężczyźni chorują z podobną częstością (1, 7).

Nowotwory neuroendokrynnne mogą występować w całym przewodzie pokarmowym. Większa część GEP-NEN zlokalizowana jest w jelicie cienkim (30,8%), najczęściej w dwunastnicy. Odbytnica stanowi 26,3% wszystkich lokalizacji GEP-NEN, okrężnica 17,6% (częściej prawa połowa, najczęściej kątnica), trzustka 12,1%, żołądek 8,9%, wyrostek robaczkowy 5,7%, inne lokalizacje 4,3% (1, 9).

W prezentowanym przypadku wiek pacjenta odpowiadał średniej wieku występowania GEP-NEN. Lokalizacja guza w prawej części okrężnicy również jest typowa dla NEN tego narządu. Chory nie korzystał z przesiewowych badań endoskopowych w przeszłości.

Najgorsze rokowanie spośród wszystkich GEP-NEN mają zmiany zlokalizowane w okrężnicy, a przerzuty odległe w chwili rozpoznania stwierdza się u 40% chorych (1). Takie stadium choroby wynika z faktu, że nowotwory neuroendokrynnne okrężnicy zazwyczaj objawiają się mało charakterystycznymi dolegliwościami, często w znacznym zaawansowaniu choroby. Pacjenci najczęściej skarżą się na bóle brzucha, okresowe krwawienia do dolnego odcinka przewodu pokarmowego, zmianę rytmu wypróżnień oraz spadek masy ciała. Rzadkim objawem NEN jelita grubego jest zespół rakowiaka, związany z produkcją serotoniny przez komórki nowotworowe. Zespół ten występuje rzadziej niż w 5% przypadków NEN okrężnicy i w około 1/1000 przypadków NEN odbytnicy (10). Najczęściej objawia się: napadowymi zaczerwienieniami skóry twarzy, szyi i górnej połowy klatki piersiowej (90% przypadków), biegunką (70%), dolegliwościami bólowymi brzucha (40%). Może również powodować teleangiektazje skóry twarzy (25%), nadmierne pocenie się (15%), zajęcie serca (prawej połowy 30%, lewej 10%) (11). Pojawianie się objawów związane jest z obecnością w krążeniu ogólnym produkowanej przez nowotwór serotoniny. Większość serotoniny krążącej w surowicy metabolizowana jest przez hepatocyty, więc do ujawnienia się zespołu predysponuje obecność przerzutów odległych omijających krążenie wątrobowe (12, 13).

Najczęstsze lokalizacje przerzutów GEP-NEN to wątroba (42%), węzły chłonne (10%), otrzewna (7%), kości (5%) i płuca (5%) (14).

Obecność GEP-NEN związana jest ze zwiększonym ryzykiem drugiego niezależnego źródła nowotworu. Badanie na populacji niemieckiej pokazuje występowanie drugiego nowotworu w 14,8% przypadków GEP-NEN, trzeciego w 1,7%, a występowanie jednocześnie czterech źródeł nowotworzenia

w 0,2%. Najczęstszymi lokalizacjami kolejnych ognisk nowotworów są: przewód pokarmowy (28%), kobiece narządy rozrodcze (12%), skóra (12%), sutek (7%) i męskie narządy rozrodcze (7%) (5). W przypadku NEN okrężnicy obecność drugiego nieneuroendokrynnego nowotworu jest szacowana na 20% przypadków (1).

Z uwagi na mało charakterystyczny przebieg choroby NEN jelita grubego diagnozowane są w znacznym stadium zaawansowania, co miało też miejsce w przedstawionym przypadku, gdyż pacjent zgłosił się z objawami perforacji przewodu pokarmowego spowodowanej guzem, a w badaniu histopatologicznym stwierdzono przerzuty w węzłach chłonnych, co świadczy o dużym zaawansowaniu choroby. Badania pokazują, że średnica NEN zlokalizowanego w odbytnicy w chwili rozpoznania wynosi około 1 cm, natomiast średnia wielkość guzów okrężnicy to 5 cm (10, 15, 16).

Autorzy chcieliby podkreślić fakt, że w prezentowanym przypadku opisywana wielkość guza wynosi 8 cm, a mimo prawie całkowitego zamknięcia światła jelita pacjent nie zgłaszał wcześniejszej zmiany rytmu wypróżnień czy epizodów krwawienia do dolnego odcinka przewodu pokarmowego. W chwili przyjęcia do szpitala badania laboratoryjne również nie wykazały niedokrwiłości. Badaniem sugerującym obecność nowotworu był podwyższony poziom CEA. Nieprawidłowość tego badania nie wskazuje jednak na uzyskane rozpoznanie histopatologiczne, ponieważ w wielu opisywanych przypadkach NEN jelita grubego, a nawet MANEC, nie występował podwyższony poziom CEA (17, 18). Odnotowano inne przypadki NEN jelita grubego z podwyższonymi poziomami tego markera (19, 20).

W diagnostyce NEN jelita grubego podstawową rolę odgrywa kolonoskopia z pobraniem materiału do badania histopatologicznego (21). Charakterystyczne makroskopowe cechy morfologiczne pozwalają wykonującemu badanie endoskopowe na postawienie prawidłowego rozpoznania nawet w połowie przypadków (22). NEN odbytnicy to w 80% guzki na szerokiej podstawie i gładkiej powierzchni, pokryte niezmienną błoną śluzową lub lekko zabarwioną na żółtobiałą. W przypadku NEN o wielkości powyżej 1 cm często zmiany mają cechy nietypowe. Zazwyczaj są półuszypułowane, z zaczerwienioną błoną śluzową, centralnym zagłębieniem lub owrzodzeniem. To ostatnie wiąże się ze złym rokowaniem (21). NEN okrężnicy we wczesnych stadiach przypomina polipa lub zmianę podśluzówkową, bardziej zaawansowane stadia to guzy wyglądające makroskopowo jak nacieki raka gruczołowego jelita grubego (23).

Badanie endoskopowe w przypadku podejrzenia NEN powinno być uzupełnione badaniem ultrasonografii endoskopowej (ang. *endoscopic ultrasonography* – EUS), ponieważ pozwala dokładnie określić wielkość zmiany, stopień lokalnego zaawansowania oraz ocenić stan przyodbytniczych węzłów chłonnych, co niesie ze sobą konsekwencje w wyborze dalszego leczenia (21).

Biopsja endoskopowa jest skuteczną metodą w rozpoznawaniu NEN, mimo że zmiany zlokalizowane są podśluzówkowo. Pozwala postawić prawidłowe rozpoznanie w około 83% przypadków (22).

Podstawą potwierdzenia rozpoznania GEP-NEN jest badanie histopatologiczne rozszerzone o badanie immunohistochemiczne. Komórki NEN wykazują ekspresję chromograniny

A (CgA) oraz synaptofizyny (SYN), co jest wykorzystywane do ustalenia ostatecznego rozpoznania. W przypadku NEC G3 obserwuje się obniżoną ekspresję CgA, przy silnej reakcji SYN (21). Ponadto badanie histopatologiczne określa stopień aktywności mitotycznej oraz indeks proliferacyjny Ki-67 oznaczany przeciwciałem anti-Ki-67 (MIB-1). Służą one do określenia stopnia zróżnicowania NEN i są podstawą aktualnej klasyfikacji GEP-NEN wg WHO z 2010 roku. Wysoko zróżnicowane guzy neuroendokrynnego NET G1 charakteryzuje poniżej 2 figur podziału w 10 polach widzenia przy powiększeniu 400 razy (2/10 HPF) i/lub indeks Ki-67 $\leq 2\%$, NET G2 między 2 a 20/10 HPF i/lub Ki-67 3–20%, natomiast raki neuroendokrynnego NEC G3 więcej niż 20/10 HPF i/lub Ki-67 powyżej 20% (HPF – ang. *high power fields*) (3).

W postawieniu prawidłowego rozpoznania wykorzystywane są również metody biochemiczne. Podstawowym badaniem mogącym potwierdzić obecność NEN jest oznaczenie CgA w surowicy. Nie jest to marker specyficzny i jest uwalniany przez NEN z różnych lokalizacji, ale stężenie CgA koreluje z nasileniem procesu nowotworowego (6, 21, 24). Wartości przekraczające 100–1000 razy poziom normy obserwowane są w zespole rakowiaka, jednak najbardziej użytecznym badaniem w diagnostyce wstępnej tego zespołu jest oznaczenie stężenia kwasu 5-hydroksyindolooctowego (ang. *5-hydroxy-indoleacetic acid* – 5-HIAA) w moczu (25, 26).

Tomografia komputerowa (TK) jest podstawowym narzędziem w ocenie stopnia zaawansowania, jednak można użyć jej również w poszukiwaniu zmiany pierwotnej (wirtualna kolonoskopia TK) (21, 27). Wyższą czułość w wykrywaniu przerzutów do wątroby ma rezonans magnetyczny (6, 21). Z pozostałych badań obrazowych pozwalających ocenić rozsiew procesu nowotworowego należy wymienić pozytonową tomografię emisyjną (ang. *positron emission tomography* – PET) oraz OctreoScan (scyntygrafia z użyciem $^{111}\text{In-DTPA}^{\circ}$ oktreotydu) (DTPA – ang. *diethylenetriaminepentaacetic acid*, kwas dietylenotriaminopentaoctowy). Badanie PET z wykorzystaniem analogów somatostatyny znakowanych galem ^{68}Ga jest pomocne w diagnostyce zmian wysokozróżnicowanych, natomiast ^{18}F FDG (fluorodeoksyglukoza, ang. *fluorodeoxyglucose* – FDG) używa się w obrazowaniu niskozróżnicowanych NEN (21).

Postępowaniem z wyboru w przypadku NEN jelita grubego jest leczenie chirurgiczne. NEN okrężnicy powinny być traktowane podobnie jak rak gruczołowy (21). Zmiany o małym zaawansowaniu miejscowym, to jest do 2 cm średnicy, zaleca się wycięć endoskopowo (standardowa polipektomia lub endoskopowa resekcja śluzówki). Natomiast w przypadku guzów wielkości większej niż 2 cm, nieradikalnego zabiegu endoskopowego lub niskiego stopnia zróżnicowania raka (NEC G3) preferuje się postępowanie jak w przypadku zaawansowanego raka gruczołowego jelita grubego (8). Leczeniem z wyboru jest resekcja radykalna odpowiedniej części jelita wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi (21). W przypadku wysoko zróżnicowanych NET z przerzutami odległymi (w szczególności do wątroby) zaleca się maksymalną cytoredukcję guza (28). Brak dowodów na korzyści chemioterapii uzupełniającej po resekcji R0 lub R1 guzów wysoko zróżnicowanych G1 lub G2 (29, 30). Podobnie jak w raku gruczołowym, nacieki na sąsiednie narządy wiąże się z koniecznością wielonarządowego wycięcia

w bloku oraz rozległych resekcji okrężnicy adekwatnie do rozległości spływu chłonnego (31). Zaleca się śródoperacyjne badanie USG wątroby z ewentualną biopsją, ponieważ ryzyko przerzutów do wątroby jest większe niż w przypadku raka gruczołowego (21).

NEN odbytnicy mogą być leczone endoskopowo w przypadku zmian do 2 cm (8, 32-35). Preferowanymi metodami wycięcia NEN są dyssekcja podśluzówkowa i transanalna endoskopowa mikrochirurgia (21). Należy liczyć się z koniecznością radykalizacji leczenia w przypadkach niepełnego usunięcia nowotworu, co szczególnie często (w 17-43%) zdarzało się nawet w doświadczonych ośrodkach przy zastosowaniu standardowej polipektomii lub resekcji śluzówkowej (21, 36, 37). Guzy nisko zróżnicowane (NEC G3), zmiany przekraczające wielkość 2 cm, a także guzy z zajęciem lokalnych węzłów chłonnych należy traktować jak raka gruczołowego (8, 34, 35).

W celu łagodzenia objawów zespołu rakowiaka zaleca się leczenie analogami somatostatyny. Preferowana jest postać długodziałająca stosowana raz na 4 tygodnie (20-30 mg oktreotydu domięśniowo lub 90-120 mg lanreotydu podskórnie) (29).

Badanie PROMID potwierdziło działanie antyproliferacyjne analogów somatostatyny w przypadku wysoko zróżnicowanych NET zlokalizowanych w środkowej części jelita (29, 38). Szacowano stabilizację postępu choroby w 50-60% przypadków. Zaleca się stosowanie użytego w badaniu oktreotydu w dawce 30 mg co 4 tygodnie w przypadku NET G1 (29). W opinii ekspertów, mimo braku jednoznacznych dowodów na skuteczność terapii w przypadku NET pozostałej części okrężnicy i odbytnicy powinna być stosowana w przypadkach NET G1 (29). W sytuacji braku skuteczności oktreotydu należy rozważyć zastosowanie interferonu-alfa (29, 39).

Chemioterapia systemowa NEN jelita grubego jest wskazana w przypadku NEC G3 (29). Zaleca się terapię wielolekową z użyciem streptozocyny, 5-fluorouracylu, doksorubicyny, cisplatyny i jej pochodnymi (21). W postaciach niskozróżnicowanych NEC preferowane są cisplatyna i etopozyd (29, 40).

W terapii NEN jelita grubego zastosowanie ma również radioizotopia z użyciem analogów somatostatyny znako-

wanych izotopami emitującymi promieniowanie beta (^{90}Y , ^{177}Lu) (21). Leczenia wymagają chorzy z obecnością rozsie- nych ognisk przerzutowych oraz w przypadku zmian nie- operacyjnych (6, 29, 41). Przed rozpoczęciem terapii należy potwierdzić ekspresję receptorów somatostatynowych przez komórki nowotworowe przy użyciu scyntygrafii, badania PET lub metod immunohistochemicznych (21).

Monitorowanie po leczeniu należy przeprowadzać raz w roku u chorych po wycięciu NEC G3 mniejszych niż 1 cm oraz wszystkich zmian wielkości od 1 do 2 cm, podobnie jak u chorych po usunięciu polipów gruczołowych jelita grube- go. Chorzy ze zmianami powyżej 2 cm wymagają bardziej intensywnego nadzoru, w tym badań endoskopowych, obra- zowych (TK, MR) oraz oznaczania stężenia CgA w surowicy. W przypadkach wysoko zróżnicowanych NET G1 i G2 zaleca się wykonywać wymienione badania w ciągu 12 miesięcy od zabiegu, natomiast w przypadkach NEC G3 od 4 do 6 miesięcy od zabiegu, a następnie raz w roku. Nie zaleca się monitoro- wania chorych po wycięciu NET jelita grubego G1 i G2 o wiel- kości poniżej 1 cm, braku przerzutów do węzłów chłonnych i naciekania warstwy mięśniowej jelita (8).

NEN okrężnicy ma najgorsze rokowanie ze wszystkich NEN. W chwili rozpoznania ok. 40% chorych ma przerzuty odległe. Według Modlina 5-letnie przeżycia chorych ze zmia- nami lokalnymi dotyczą 76% pacjentów, w przypadku choroby rozsianej – 30%. Nieco lepiej rokuje NEN odbytnicy: 5 lat od chwili rozpoznania dożywa 90,8% pacjentów w przypadku zmian lokalnych i 32,3% chorych z przerzutami odległymi (1).

WNIOSKI

Z uwagi na mało charakterystyczny przebieg choroby, NEN jelita grubego diagnozowane są w znacznym stadium zaawansowania.

Konieczność stosowania dodatkowych metod immuno- chemicznych powoduje, że patomorfolog nie jest w stanie jednoznacznie rozpoznać NEN w badaniu śródoperacyjnym.

Podjęcie NEN w badaniu śródoperacyjnym nie zmienia postępowania i podczas zabiegu operacyjnego nowotwory te należy traktować jak raka gruczołowego.

Adres do korespondencji

*Dariusz Wójcicki
Oddział Chirurgiczny
SPZZOZ w Sierpcu
ul. Słowackiego 32, 09-200 Sierpc
tel.: +48 664-654-090
e-mail: dariusz.wojcicki87@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Modlin IM, Lye KD, Kidd M: A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003 Feb 15; 97(4): 934-959.
2. Modlin IM, Oberg K, Chung DC et al.: Gastroenteropan- creatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61-72.
3. Rindi G, Arnold R, Bosman FT: Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the diges- tive system. [In:] Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al. (eds.): WHO classification of tumors of the digestive system. IARC 2010.
4. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A et al.: The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 1-18.
5. Scherübl H, Streller B, Stabenow R et al.: Clinically detected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are on the rise: epidemiological changes in Germany. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 9012-9019.
6. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS), European Neuroendocrine Tumour Society. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 394-424.
7. O'Connor JM, Marmissolle F, Bestani C et al.: Observational study of pa- tients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors in Argentina: results from the large database of a multidisciplinary group clinical multicenter study. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 673-684.
8. Caplin M, Sundin A, Nilsson O et al.: ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms:

colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 88-97. **9.** Frilling A, Akerström G, Falconi M et al.: Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: 163-185. **10.** Rosenberg JM, Welch JP: Carcinoid tumors of the colon: a study of 72 patients. *Am J Surg* 1985; 149: 775-779. **11.** Massironi S, Sciola V, Peracchi M et al.: Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5377-5384. **12.** Pinchot SN, Hohen K, Sippel RS et al.: Carcinoid Tumors. *Oncologist* 2008; 13: 1255-1269. **13.** Robertson RG, Geiger WJ, Davis NB: Carcinoid tumors. *Am Fam Physician* 2006; 74: 429-434. **14.** Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G et al.: Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010; 21: 1794-1803. **15.** Spread C, Berkel H, Jewell L et al.: Colon carcinoid tumors: a population-based study. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 482-491. **16.** Weinstock B, Ward SC, Harpaz N et al.: Clinical and Prognostic Features of Rectal Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2013; 98: 180-187. **17.** Minocha V, Shuja S, Ali R et al.: Large cell neuroendocrine carcinoma of the rectum presenting with extensive metastatic disease. *Case Rep Oncol Med* 2014; 2014: 386379. **18.** Gurzu S, Kadar Z, Bara T et al.: Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of gastrointestinal tract: report of two cases. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1329-1333. **19.** Liu XJ, Feng JS, Xiang WY et al.: Clinicopathological features of an ascending colon mixed adenoneuroendocrine carcinoma with clinical serosal invasion. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 6395-6398. **20.** Ito H, Kudo A, Matsumura S et al.: Mixed Adenoneuroendocrine Carcinoma of the Colon Progressed Rapidly After Hepatic Rupture: Report of a Case. *Int Surg* 2014; 99: 40-44. **21.** Starzyńska T, Szawłowski A, Kos-Kudła B et al.: Guzy neuroendokrynnego jelita grubego (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). *Endokrynol Pol* 2008; 59: 97-104. **22.** Shim KN, Yang SK, Myung SJ et al.: Atypical endoscopic features of rectal carcinoids. *Endoscopy* 2004; 36: 313-316. **23.** Soga J: Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. *Cancer* 2005; 103: 1587-1595. **24.** Díez M, Teulé A, Salazar R: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: diagnosis and treatment. *Ann Gastroenterol* 2013; 26: 29-36. **25.** Kos-Kudła B, Bolanowski M, Handkiewicz-Junak D et al.: Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). *Endokrynol Pol* 2008; 59: 41-56. **26.** Feldman JM: Urinary serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Clin Chem* 1986; 32: 840-844. **27.** Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R et al.: Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 31-39. **28.** Vogelsang H, Siewert JR: Endocrine tumours of the hindgut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 739-751. **29.** Pavel M, Baudin E, Couvelard A et al.: ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 157-176. **30.** Maire F, Hammel P, Kianmanesh R et al.: Is adjuvant therapy with streptozotocin and 5-fluorouracil useful after resection of liver metastases from digestive endocrine tumors? *Surgery* 2009; 145: 69-75. **31.** Romeo S, Berardi MD: Carcinoid tumors of the colon (exclusive of the rectum): review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1972; 15: 383-391. **32.** Kwaan MR, Goldberg JE, Bleday R: Rectal carcinoid tumors: review of results after endoscopic and surgical therapy. *Arch Surg* 2008; 143: 471-475. **33.** Onozato Y, Kakizaki S, Lizuka H et al.: Endoscopic treatment of rectal carcinoid tumors. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 169-176. **34.** Shields CJ, Tíret E, Winter DC et al.: Carcinoid tumors of the rectum: a multi-institutional international collaboration. *Ann Surg* 2010; 252: 750-755. **35.** Sauven P, Ridge JA, Quan SH et al.: Anorectal carcinoid tumors. Is aggressive surgery warranted? *Ann Surg* 1990; 211: 67-71. **36.** Kobayashi K, Katsumata T, Yoshizawa S et al.: Indications of endoscopic polypectomy for rectal carcinoid tumors and clinical usefulness of endoscopic ultrasonography. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 285-291. **37.** Ono A, Fujii T, Saito Y et al.: Endoscopic submucosal resection of rectal carcinoid tumors with a ligation device. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 583-587. **38.** Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C et al.: Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656-4663. **39.** Faiss S, Pape UF, Böhmig M et al.: Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors – the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2689-2696. **40.** Pavel M, Hainsworth JD, Baudin E et al.: Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378: 2005-2012. **41.** Esser JP, Krenning EP, Teunissen JJ et al.: Comparison of ((177)Lu-DOTA(0),Tyr(3))octreotate and ((177)Lu-DOTA(0),Tyr(3))octreotide: which peptide is preferable for PRRT? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 1346-1351.

nadesłano: 19.08.2015

zaakceptowano do druku: 28.09.2015