



# Aktualne poglądy na diagnostykę i leczenie niskozróżnicowanych raków neuroendokrynnych przewodu pokarmowego

Current concepts in the diagnosis and management of poorly differentiated gastrointestinal neuroendocrine carcinomas

Anna Koumarianou<sup>1</sup>, Eleftherios Chatzellis<sup>2</sup>, Georgios Boutzios<sup>2</sup>, Nikolaos Tsavaris<sup>2</sup>, Gregory Kaltsas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Second Department of Internal Medicine Propaedeutic and Research Institute, Attikon University Hospital, Ateny Grecja

<sup>2</sup>Department of Pathophysiology, National University of Athens, Ateny, Grecja

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2013; 64 (1): 60–72

## Streszczenie

Niskozróżnicowane raki neuroendokrynnie (PDNEC, *poorly differentiated neuroendocrine carcinomas*) to rzadkie nowotwory, które mogą wywodzić się z dowolnego miejsca w przewodzie pokarmowym, cechując się ogólnie agresywnym przebiegiem uzależnionym od stopnia nasilenia proliferacji komórek nowotworowych. Większość przypadków PDNEC w momencie rozpoznania stanowią nowotwory miejscowo zaawansowane lub przerzutowe i rzadko towarzyszą im zespoły chorobowe związane z wydzielanymi przez te nowotwory hormonami. PDNEC cechują się agresywnym obrazem histopatologicznym (duża liczba figur podziału, wysoki wskaźnik aktywności proliferacyjnej Ki67 i obecność martwicy) i wyróżnia się wśród nich dwie podgrupy morfologiczne — odmianę drobnokomórkową i wielkokomórkową. Ponieważ w PDNEC rzadziej stwierdza się ekspresję receptorów somatostatynowych, scyntygrafia receptorów somatostatynowych zwykle daje negatywne wyniki, natomiast pozytonowa tomografia emisyjna z 18F-fluorodeoksyglukozą wydaje się być najlepszą metodą do oceny rozległości choroby i pomocną przy podejmowaniu decyzji dotyczących dalszego leczenia. PDNEC zwykle leczą się podobnie do drobnokomórkowego raka płuca, choć nowotwory te wykazują szereg różnic klinicznych i histopatologicznych. U pacjentów z chorobą uogólnioną stosuje się układową chemioterapię pierwszego rzutu obejmującą pochodną platyny i etopozyd. Odstępek odpowiedzi na leczenie jest różny, a sama odpowiedź utrzymuje się względnie krótko. U pacjentów z chorobą lokoregionalną zaleca się stosowanie sekwencyjnej lub jednoczasowej chemioradioterapii. U pacjentów z chorobą zlokalizowaną stosuje się radykalne leczenie chirurgiczne z chemo- lub chemioradioterapią uzupełniającą. Nie ustalono dotychczas roli chemioterapii neoadiuwantowej. Schematy leczenia drugiego rzutu na razie ewoluują; obiecujący wydaje się być temozolomid. Wartość większości danych dotyczących PDNEC jest jednak ograniczona niezbyt dużą liczbą przypadków oraz ich retrospektywnym charakterem. Dlatego też tak ważne byłoby przeprowadzenie wieloośrodkowych badań kooperacyjnych. (**Endokrymol Pol 2013; 64 (zeszyt edukacyjny II): 8–21**)

**Słowa kluczowe:** przewód pokarmowy, niskozróżnicowane raki neuroendokrynnie (PDNEC), wskaźnik aktywności proliferacyjnej Ki67, etopozyd, cisplatyna, temozolomid

## Abstract

Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (PDNEC) are rare tumours that can originate from any site of the gastrointestinal tract exhibiting an overall aggressive behaviour that may vary between tumours according to the degree of cellular proliferation. The majority of PDNEC are locally advanced or metastatic at presentation, and are only infrequently associated with secretory hormonal syndromes. PDNEC exhibit aggressive histological features (high mitotic rate, high Ki67 labelling index and presence of necrosis) and are further subdivided into two morphological subgroups, small and large cell variants. As PDNEC express somatostatin receptors less frequently, somatostatin receptor scintigraphy is usually negative, whereas 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography appears to be the best method of evaluating disease spread and guiding further treatment. PDNEC have traditionally been treated similarly to small cell lung carcinoma, although they show a number of different clinical and histopathologic features. First line systemic chemotherapy with a platinum-based agent and etoposide is used for patients with metastatic disease, leading to variable response rates that are often of relative short duration. Sequential or concurrent chemoradiation is recommended for patients with locoregional disease. In patients with localised disease, complete surgical resection should be offered followed by adjuvant treatment (chemotherapy with or without radiotherapy); the value of neoadjuvant chemotherapy has not been evaluated as yet. The role of second line therapies is evolving, with temozolomide being a promising agent. However, the majority of data regarding PDNEC is hampered by the small number of series and their retrospective nature, making it important that multicentre co-operative studies be performed. (**Endokrymol Pol 2013; 64 (education supplement II) 8–21**)

**Key words:** gastrointestinal (GI), poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (PDNEC), Ki67 labelling index, etoposide, cisplatin, Temozolomide



Gregory Kaltsas, Second Department of Internal Medicine Propaedeutic and Research Institute, Attikon University Hospital, Mikras Asiai 75 11527, Athens, Greece, tel.: +30 210 746 25 13, faks: +30 210 746 26 64, e-mail: gkaltsas@endo.gr

Niskoźródnicowane raki neuroendokrynne (PDNEC, *poorly differentiated neuroendocrine carcinomas*) przewodu pokarmowego (GI-PDNEC, *gastrointestinal PDNEC*) to rzadkie nowotwory złożone z cechujących się wysokim stopniem atypii, małych lub średnich komórek nowotworowych z towarzyszącą martwicą, nasiloną inwazją naczyń i/lub zajęciem nerwa [1]. Tradycyjnie, rak drobnokomórkowy płuca (SCLC, *small cell lung carcinoma*) oraz rzadziej występujący rak wielkokomórkowy płuca (LCLC, *large cell lung carcinoma*) to najczęstsze PDNEC; jednak według najnowszych systemów klasyfikacji raki o wyraźnym zróżnicowaniu neuroendokrynnym można spotkać we wszystkich tkankach [2]. Przewód pokarmowy to najczęstsza lokalizacja pozapłucnych PDNEC — GI-PDNEC stanowią 35–55% wszystkich pozapłucnych PDNEC, a ich najczęstsze lokalizacje to przełyk, żołądek, trzustka i jelito grube. Jednak nawet w 30% przypadków GI-PDNEC nie jest możliwe zidentyfikowanie ogniska pierwotnego [3, 4]. W najnowszym systemie klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) oraz w innych systemach klasyfikacji, na przykład systemie opracowanym przez Europejskie Towarzystwo Guzów Neuroendokrynnych (ENETS, *European Neuroendocrine Tumour Society*), podkreśla się wyraźnie odmienny charakter tych nowotworów oraz potrzebę odróżnienia ich od nowotworów mieszanych egzokrynno-endokrynnych i nowotworów egzokrynnych, które zawierają niewielką liczbę komórek endokrynnych [1, 4, 5]. Rokowanie w GI-PDNEC jest niekorzystne w porównaniu z wysokoźródnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi układu pokarmowego (WDNET, *well differentiated neuroendocrine tumours*), które cechują się wysokimi odsetkami przeżyć 5- i 10-letnich nawet w przypadku choroby w fazie uogólnienia [6]. W najnowszych badaniach wykazano jednak, że nawet w obrębie grupy PDNEC obraz kliniczny, odpowiedź na leczenie i rokowanie, choć niekorzystne, mogą się znacznie różnić w zależności od typu nowotworu [1, 3, 7–9].

Ze względu na rzadkie występowanie GI-PDNEC przeprowadzono niewiele szeroko zakrojonych badań dotyczących epidemiologii, obrazu klinicznego, uwarunkowań genetycznych, histopatologii, rozwoju i leczenia tych nowotworów [1, 3, 8–12]. Stosunkowo niedawno w kompleksowym, wielośrodkowym badaniu retrospektywnym uzyskano dane potwierdzające złe rokowanie w tych nowotworach oraz zweryfikowano ich heterogenność [7].

Celem niniejszej pracy przeglądowej jest zaprezentowanie aktualnych dostępnych danych dotyczących GI-PDNEC, w tym — jeśli jest to tylko możliwe — informacji zgodnych z zasadami medycyny opartej na

dowodach, a także stworzenie podstawy dla rejestrowania tych nowotworów.

## Epidemiologia i cechy histopatologiczne

### Epidemiologia

Pozapłucne PDNEC to rzadkie nowotwory, które mogą wywodzić się z dowolnego miejsca w przewodzie pokarmowym i wykazują predylekcję do okolic pokrytych nabłonkiem płaskim, takich jak przełyk czy odbył [13]; w jelicie czczym i krętym nowotwory te stanowią jedynie 1% wszystkich NET [13]. Przed wprowadzeniem niedawno opracowanych systemów klasyfikacji, w poprzednich badaniach pozapłucne raki drobnokomórkowe uważano za rzadkie nowotwory złośliwe o częstości występowania rzędu 0,1–0,4% w Stanach Zjednoczonych, stanowiące 2,5–5,0% wszystkich raków drobnokomórkowych [3, 11]. W oparciu o poprzednie klasyfikacje, w starszej szeroko zakrojonej pracy przeglądowej zgłoszono i przeanalizowano około 544 przypadki [3, 14]. W nowszej analizie bazy danych SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) częstość występowania GI-PDNEC oceniono na 2/10<sup>6</sup> osób na rok [7, 8]. W badaniach tych uwzględniono również guzy mieszane z komponentą neuroendokrynną, bez prospektywnej obserwacji tych nowotworów. W szeroko zakrojonym, wielośrodkowym badaniu prospektywnym przeprowadzonym we Włoszech, z zastosowaniem najnowszych systemów klasyfikacyjnych, oceniano wybrane parametry kliniczno-patologiczne u 297 pacjentów z NET trzustki (pNET), potwierdzając, że PDNEC trzustki to rzadko występujące nowotwory, stanowiące jedynie 7,7% wszystkich przypadków pNET [15]. W tej samej kohorcie pacjentów większość PDNEC trzustki było nowotworami niewydzielającymi (95%) i, co wynika z ich agresywności, było rozpoznawanych w zaawansowanym stadium (39% przypadków w III oraz 61% w IV stopniu zaawansowania) [15]. Co więcej, w badaniach obejmujących większą liczebność pacjentów stwierdzono, że różnice w rokowaniu i odpowiedzi na leczenie w tych nowotworach najprawdopodobniej wiążą się z odrębnymi cechami kliniczno-patologicznymi, takimi jak lokalizacja ogniska pierwotnego, wartość wskaźnika aktywności proliferacyjnej Ki67 (Ki67 LI, *Ki67 labelling index*) i ekspresja receptorów somatostatynowych (SSTR, *somatostatin receptors*) [7, 16].

Początkowo nowotwory te, ze względu na rzadkie występowanie, uważano za podobne do SCLC, gdyż wykazują one wspólne cechy histopatologiczne i cechują się agresywnym przebiegiem [10, 13]. W kilku przeprowadzonych badaniach wykazano różnice na poziomie molekularnym, a szczególnie poziom ekspresji markera apoptozy Bcl-2 — nadekspresję tego markera stwierdzono u 75–95% pacjentów z SCLC i 33%

z GI-PDNEC [3]. Ponadto w PDNEC o lokalizacji pozapłucnej — w przeciwieństwie do SCLC — stwierdza się zachowanie obu ramion chromosomu 3 [12]. Ponieważ wymienione dwie grupy nowotworów różnią się pod względem cytogenetycznym, nie jest wykluczone, że mogą istnieć znaczne różnice w obrazie klinicznym i wynikach leczenia w przypadku zastosowania tej samej metody [1, 9]. W kilku badaniach próbowano dokonać bezpośredniego porównania kilku cech płucnych i pozapłucnych PDNEC, wykazując specyficzne różnice [3, 11, 14] (tab. I).

## Cechy histopatologiczne i genetyczne

Niskozróżnicowane raki neuroendokrynne definowano poprzednio jako niskozróżnicowane raki endokrynne, aby podkreślić ich odmienność od większości GEP-NET, które są nowotworami wysokozróżnicowanymi i powolnie wzrastającymi [6]. Koncepcja stopnia zróżnicowania oparta jest na ocenie stopnia złośliwości histologicznej (G, *grading*) nowotworów, choć pomiędzy wymienionymi wyżej dwiema cechami istnieją subtelne różnice [2]. Stopień zróżnicowania odnosi się do stopnia, w jakim komórki nowotworowe przypominają swoich nienowotworowych odpowiedników; dla WDNET charakterystyczne są struktury w postaci litych gniazd, układów beleczkowych i labiryntowych [1, 2, 9]. Komórki są względnie jednolite i wytwarzają obficie ziarnistości neurosekrecyjne, o czym świadczy silnie wyrażona i rozproszona immunоекспресja markerów neuroendokrynnych, takich jak chromogranina A (CgA) czy synaptofizyna [1, 9] (ryc. 1). Z kolei PDNEC cechują się bardziej rozproszoną architekturą, nieregularnego kształtu jądrami komórkowymi z mniejszą ilością ziarnistości w cytoplazmie oraz ograniczoną immunоекспресją markerów neuroendokrynnych [1, 9] (ryc. 2). Stopień złośliwości histologicznej to wskaźnik agresywności biologicznej nowotworu oceniany na podstawie liczby figur podziału, obecności martwicy i/lub Ki67 LI, przy czym wszystkie PDNEC uważane są za nowotwory o wysokim stopniu złośliwości histologicznej (G3) i niezwykle agresywnym przebiegu, podczas gdy nowotwory o pośrednim stopniu złośliwości histologicznej (G2) cechują się mniej przewidywalnym przebiegiem (tab. III i ryc. 3). Sugeruje się, że nowotwory należące do tej samej grupy złośliwości histologicznej mogą mieć odmienny przebieg kliniczny, odpowiedź na leczenie i rokowanie. Hipoteza ta sprawdza się szczególnie w przypadku nowotworów G2 o wysokich wartościach Ki67 LI i nowotworów G3 z wartościami Ki67 LI zbliżonymi do 20-procentowej wartości granicznej w porównaniu z nowotworami o wyższych wartościach, szczególnie wówczas, gdy wartości Ki67

przekraczają 60% [2, 17] (tab. II). Potwierdzono to niedawno w kilku badaniach, w których oceniano odpowiedź GI-PDNEC na leczenie i ogólne rokowanie na podstawie parametrów, głównie Ki67 LI [7, 8, 18]. Podobnie jak w WDNET, gdzie dla ogólnego rokowania znaczenie ma punkt wyjścia w obrębie przewodu pokarmowego, istnieją dowody, że może to również mieć zastosowanie w PDNEC [7, 8].

Wyróżnia się dwa warianty PDNEC — drobnokomórkowy i wielkokomórkowy; opisuje się też postaci mieszane z elementami raka nieneuroendokrynego (w większości przypadków z elementami raka gruczolakowego i płaskonabłonkowego). Nie przeprowadzono jednak badań, które wykazałyby, że takie rozróżnienie ma znaczenie kliniczne [7]. Niskozróżnicowane raki neuroendokrynne składają się z komórek nowotworowych o małej lub średniej wielkości rozrastających się w postaci litych płatów i wykazują wyraźną angioginazję i/lub zajęcie węzłów chłonnych/przerzuty odległe [19]. Komórki nowotworowe wykazują silną dodatnią reakcję na cytozolowe markery różnicowania neuroendokrynego, na przykład swoistą enolazę neuronalną (NSE, *neuron-specific enolase*) i białko PGP 9.5, jednak reakcja na CgA nie występuje lub jest słabo wyrażona [20]. Dodatkowo barwienie na CgA wskazuje na większą dojrzałość nowotworu, a obecność zarówno synaptofizyny, jak i CgA uważana jest za względnie korzystną cechę rokowniczą [8, 21].

W niedawno przeprowadzonym badaniu wykazano jednak, że cecha ta nie ma znaczenia klinicznego [7]. Pod względem histopatologicznym raka drobnokomórkowego (SCC, *small-cell carcinoma*) przewodu pokarmowego (GI-SCC, *gastrointestinal SCC*) nie da się odróżnić od SCC płuca z małymi komórkami nowotworowymi, których wielkość odpowiada w przybliżeniu wielkości trzech limfocytów, z małą ilością cytoplazmy i okrągłymi lub wrzecionowatymi jądrami komórkowymi wykazującymi modelowanie [9]. W typowych przypadkach GI-SCC stwierdza się ponad 10 figur podziału w 10 polach widzenia przy powiększeniu 400x (średnio 40–50), inwazję naczyń chłonnych oraz Ki67 LI przekraczającą 20% (zwykle ponad 75%) [3, 8]. Analogicznie, wielkokomórkowy wariant GI-PDNEC składa się z większych komórek z obfitą cytoplazmą i wykazuje podobieństwa do SCLC przy czym ekspresja czynnika transkrypcyjnego CDX2 jest obniżona z dużym stopniem niestabilności mikrosatelitarnej [9]. W analizie 44 przypadków wielkokomórkowego PDNEC, która obejmowała 13 pacjentów z GI-PDNEC i 15 pacjentów z nowotworem o nieznanym punkcie wyjścia, markerami niekorzystnego rokowania były: duża liczba figur podziału, niski poziom ekspresji markerów neuroendokrynnych oraz stosunek Bcl-2/Bax przekraczający 1 [21]. W nowszym badaniu, w którym analiza histopatolo-

Tabela I. Różnice między PDNEC w lokalizacji płucnej i pozapłucnej

Table I. Differences between pulmonary and extrapulmonary PDNEC

	Pozapłucne PDNEC	Rak drobnokomórkowy	Rak wielkokomórkowy
Mediana wieku w momencie rozpoznania	62 lata [3, 7, 10]	60 lat [60]	60 lat [61]
Płeć	U mężczyzn częściej [3, 7, 10]	U mężczyzn częściej, choć obecna tendencja do wyrównania częstości występowania [62]	U mężczyzn częściej [63]
Wywiad, w tym wywiad rodzinny	Brak żadnych powiązań	Mogą być obecne inne choroby serca lub płuc związane z paleniem tytoniu. Brak czynników dziedzicznych.	Brak żadnych powiązań
Objawy	Najczęściej zmniejszenie masy ciała, ból brzucha i objawy niedrożności [3]	Duszność, kaszel, zespół żyły głównej górnej, chrypka, świst krtaniowy, dysfagia [64]	Krwioplucie, ból w klatce piersiowej, duszność i kaszel [64]
Zespół paraneoplastyczny	Zwykle nie występuje	Zespół Cushinga, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego, zespół miasteniczny Lamberta-Eatona [64]	Nie występuje [65]
Alkohol/palenie tytoniu	Wywiad w kierunku palenia tytoniu ujemny	Palenie tytoniu to najczęstsza ze zidentyfikowanych przyczyn [66]	Palenie tytoniu [61]
Obowiązująca klasyfikacja stopnia zaawansowania	TNM [64]	TNM, wyd. VII, choroba ograniczona/rozległa [64], IASLC [64]	TNM, wyd. VII <i>Edge</i> [64]
Badania diagnostyczne	CT całego ciała, scyntygrafia układu kostnego, <sup>18</sup> F-FDG PET [13]	CT całego ciała, scyntygrafia układu kostnego, wyjściowe badania laboratoryjne [64]	CT całego ciała, scyntygrafia układu kostnego, wyjściowe badania laboratoryjne, <sup>18</sup> F-FDG PET [64]
Punkt wyjścia nowotworu	Dowolne miejsce w przewodzie pokarmowym	Lokalizacja centralna [64]	Lokalizacja obwodowa [61]
Profil genetyczny	Nieprawidłowa ekspresja p53, Rb, Bcl-2, p27 [24, 67]	Nieprawidłowa ekspresja genów supresorowych (np. p53) i protoonkogenów (np. Bcl-1, IGF-1R) [68]	Aktywacja szlaku c-met [69]
Diagnostyka histopatologiczna	Wymagana biopsja. Polimorfizm komórkowy, martwica w tkance nowotworowej, duża liczba figur podziału i wysoka wartość Ki67 [70]	Postawienie rozpoznania na podstawie badania wycinków tkankowych w mikroskopie świetlnym nie jest łatwe. Wynik badania immunohistochemicznego może być dodatni dla markerów cytokeratyny AE1/AE3, CD56, chromograniny i synaptofizyny. TTF-1 dodatni w 70–80%, Ki67 dodatni w 80–100% [64]	Wymagana biopsja. Utkanie neuroendokrynne nie zawsze jest obecne i wówczas konieczne jest wykonanie badania immunohistochemicznego w kierunku synaptofizyny, chromograniny, NCAM i CD56. TTF-1 dodatni w 41–75%, Ki67 dodatni w 50–100%. [61] Dodatni wynik badania w kierunku keratyny 7 i 18, E- i P-kadheryny, betakateniny, wiliny 1, białka Rb, c-met oraz alfa-enolazy [71]
Leczenie chirurgiczne	Duża rola w chorobie ograniczonej	Nie ma zastosowania w chorobie ograniczonej, chyba że jest to choroba bardzo ograniczona do T1/T2 N0 [72]. Konieczna ocena węzłów chłonnych metodami obrazowymi, np. PET-CT, bądź metodą mediastinoskopii lub przezoskrzelowej biopsji aspiracyjnej pod kontrolą USG [73]	Rola leczenia chirurgicznego nie została w pełni oceniona. Odsetek przeżyć 5-letnich waha się 13–57% [74]
Chemioterapia, uzupełniająca/pierwszego rzutu	Pochodne platyny i etopozyd [46, 47]	Cisplatyna i etopozyd [75]	Cisplatyna i etopozyd w leczeniu uzupełniającym [76] i leczeniu pierwszego rzutu [77]
Chemioterapia drugiego rzutu	Irynotekan, topotekan [78]	Topotekan dożylnie, topotekan doustnie, irynotekan, CAV dożylnie (cyklofosamid, adriamycyna, winkrystyna) [64]	Brak danych w piśmiennictwie z wyjątkiem pojedynczych doniesień o uzyskaniu odpowiedzi po ponownym włączeniu pochodnej platyny i etopozydu [79]
Radioterapia	Rak odbytnicy [13]	W chorobie ograniczonej profilaktyczne napromienianie klatki piersiowej i czaszki [80]	Dane ubogie, jednak wytyczne National Comprehensive Cancer Network zalecają jej stosowanie jak w niedrobnokomórkowym raku płuca [81]
Leczenie radioizotopowe ukierunkowane na receptory peptydowe	Zwykle brak ekspresji receptorów somatostatynowych	Nie ma zastosowania, gdyż są to guzy o wysokim stopniu złośliwości histologicznej	Brak danych w piśmiennictwie

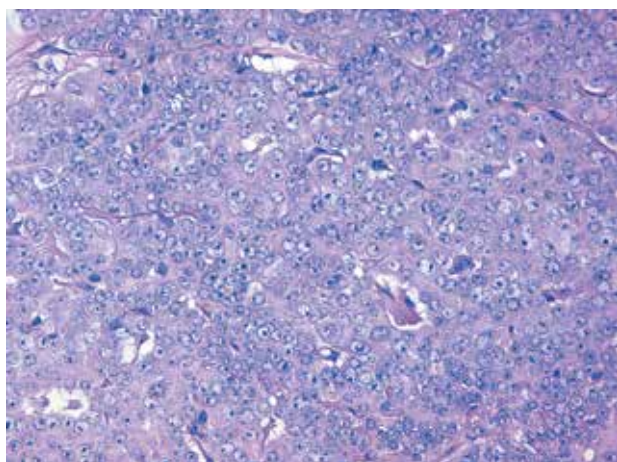
cd. →

Tabela I (cd.). Różnice między PDNEC w lokalizacji płucnej i pozapłucnej

Table I (cd.). Differences between pulmonary and extrapulmonary PDNEC

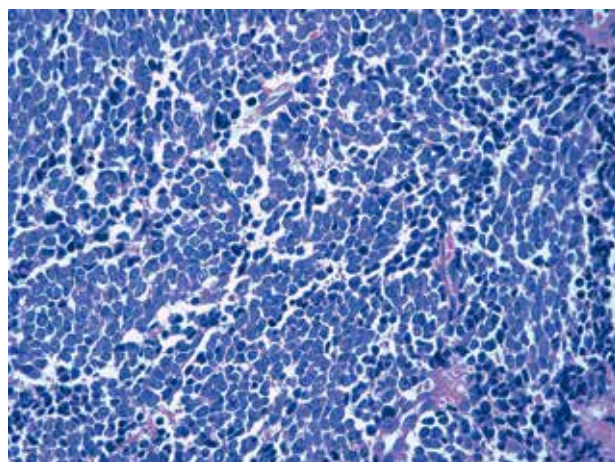
Analogi somatostatyny	Nie mają zastosowania, gdyż w komórkach nowotworowych nie dochodzi do ekspresji receptorów somatostatynowych. Odgrywają rolę w zespołach wydzielania.	Nie ma zastosowania, gdyż są to guzy o wysokim stopniu złośliwości histologicznej i nie wykazują ekspresji receptorów somatostatynowych.	Nie opublikowano wyników żadnego badania, choć wyniki badania, w którym stosowano <sup>68</sup> Ga-DOTATATE — nowy wybiórczy ligand receptora somatostatynowego 2, były negatywne [82]
Leczenie celowane	Brak danych	Charakter doświadczalny. Obiecujące dane dotyczące inhibitorów IGF-1R [83]	Charakter doświadczalny. Obiecujące dane dotyczące inhibitorów met [84]
Odpowiedź na leczenie	67% [46]	55–73% [85]	50–68% [86]
Odsetek przeżyć 5-letnich ogółem	W zależności od punktu wyjścia nowotworu, stopnia zaawansowania klinicznego i zastosowanego leczenia, ale generalnie bardzo niski [7, 87]	6% ( <a href="http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/CancerFactsFigures/cancer-facts-andfigures-2010">http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/CancerFactsFigures/cancer-facts-andfigures-2010</a> )	13% [74]

PDNEC (*poorly differentiated neuroendocrine carcinomas*) — niskozróżnicowane raki neuroendokrynne; <sup>18</sup>F-FDG PET (*<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna z użyciem <sup>18</sup>F-fluorodeoksyglukozy; CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa



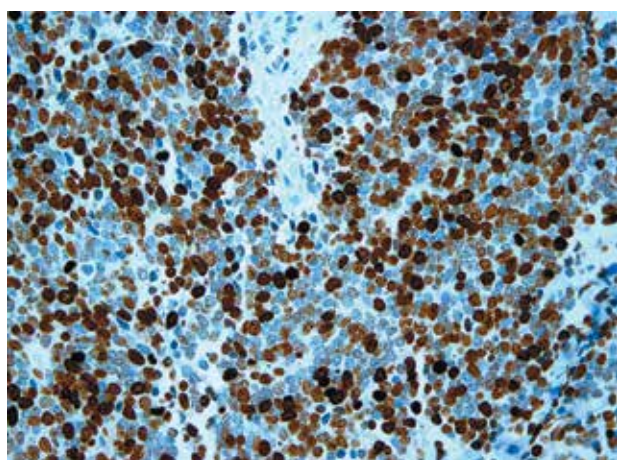
Rycina 1. Wysokozróżnicowane nowotwory neuroendokrynne

Figure 1. Well-differentiated neuroendocrine tumour



Rycina 2. Niskozróżnicowane raki neuroendokrynne

Figure 2. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma



Rycina 3. Wskaźnik aktywności proliferacyjnej Ki67 w niskozróżnicowanych rakach neuroendokrynnych

Figure 3. Ki67 labelling index in poorly differentiated neuroendocrine carcinoma

logiczna dostępna była u 305 pacjentów z GI-PDNEC, u 115 pacjentów stwierdzono morfologię drobnokomórkową głównie w nowotworach przełyku i odbytnicy, a u 148 pacjentów morfologię niedrobnokomórkową głównie w ogniskach pierwotnych zlokalizowanych w obrębie jelita grubego [7]. W tym samym badaniu wykazano, że Ki67 LI wynosi ponad 55% głównie w pierwotnych nowotworach jelit, podczas gdy niższe wartości tego parametru stwierdzane są w PDNEC trzustki, przy czym nie wykazano różnic w immunobarwieniu ani w kierunku Ki67, ani w kierunku CgA pomiędzy drobnokomórkowymi a niedrobnokomórkowymi (wielkokomórkowymi) PDNEC [7]. Ponieważ większość tych nowotworów nie wiąże się z żadnymi wyraźnie odrębnymi zespołami klinicznymi, komórki nowotworowe nie wykazują immunopozytywności w kierunku substancji hormonalnych [1, 9].

Tabela II. Tradycyjna i aktualna klasyfikacja nowotworów neuroendokrynych

Table II. Neuroendocrine classification: traditional versus current

Liczba figur podziału w 10 dużych polach widzenia*	Wskaźnik Ki67 (%)**	Klasyfikacja tradycyjna	Klasyfikacja ENETS/WHO
< 2	≤ 2	Rakowiak, wyspiak, nowotwór (neuro) endokryny trzustki	Nowotwór neuroendokryny G1
2–20	3–20	Rakowiak, rakowiak atypowy***, wyspiak, nowotwór (neuro)endokryny trzustki	Nowotwór neuroendokryny G2
> 20	> 20	Rak drobnokomórkowy Wielkokomórkowy rak neuroendokryny	Rak neuroendokryny, G3, drobnokomórkowy Rak neuroendokryny, G3, wielkokomórkowy

ENETS — *European Neuroendocrine Tumour Society*; \*duże pole widzenia = 2 mm<sup>2</sup>; co najmniej 40 pól (w powiększeniu X) w obszarach o największej gęstości mitoz. Wartości odcięcia zaczerpnięto z podręcznika AJCC dotyczącego klasyfikacji stopni zaawansowania (wyd. VII); \*\*przeciwciała MIB1; odsetek wyliczony na podstawie 2000 komórek nowotworowych w obszarach o najsilniejszym wybarwieniu się jąder komórkowych. Wartości odcięcia zaczerpnięto z podręcznika AJCC dotyczącego klasyfikacji stopni zaawansowania (wyd. VII); \*\*\*określenie rakowiak atypowy odnosi się wyłącznie do nowotworu neuroendokryny płuca o pośrednim stopniu złośliwości

Tabela III. Nowotwory neuroendokryne płuc i nowotwory neuroendokryne układu pokarmowego (GEP-NET)

Table III. Lung versus gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs) classification system

Stopień złośliwości histologicznej	Nowotwory neuroendokryne płuc i grasicy (WHO)	GEP-NET (ENETS)	GEP-NET (WHO)	Nowotwory neuroendokryne płuc i grasicy	Nowotwory neuroendokryne trzustki
Mały	Rakowiak	Nowotwór neuroendokryny, G1	Nowotwór neuroendokryny, G1	Rak neuroendokryny, G1	Wysokozróżnicowany nowotwór endokryny, mały stopień złośliwości
Pośredni	Rakowiak atypowy	Nowotwór neuroendokryny, G2	Nowotwór neuroendokryny, G2	Rak neuroendokryny, G1	Wysokozróżnicowany nowotwór endokryny, pośredni stopień złośliwości
Duży	Rak drobnokomórkowy Wielkokomórkowy rak neuroendokryny	Rak neuroendokryny, G3, drobnokomórkowy Rak neuroendokryny, G3, wielkokomórkowy	Rak neuroendokryny, G3, drobnokomórkowy Rak neuroendokryny, G3, wielkokomórkowy	Rak neuroendokryny, G3, drobnokomórkowy Rak neuroendokryny, G3, wielkokomórkowy	Niskozróżnicowany rak endokryny, drobnokomórkowy Niskozróżnicowany rak endokryny, wielkokomórkowy

Zmodyfikowano na podstawie: Kimistra D i wsp., *Pancreas*, 2010; 39: 707–712

Oprócz immunoreaktywności w kierunku CgA i synaptofizyny, PDNEC mogą też dawać dodatnią reakcję w kierunku antygenu karcynoembrionalnego (CEA) [9]. Ekspresja keratyny jest wyraźna, co odróżnia te nowotwory od SCLC. W 85–100% przypadków SCLC stwierdza się bowiem obecność tarczycowego czynnika transkrypcyjnego 1 (TTF-1), który w GI-PDNEC występuje jedynie sporadycznie w około 17% przypadków [22]. Choć nie jest znana dokładna etiologia tych nowotworów, stwierdzono w nich kilka aberracji molekularnych, takich jak nadekspresja p53, aktywacja telomerazy czy utrata genu siatkowczaka (genu *Rb*) [9, 23, 24]. Z najnowszych danych wynika też, że nowotwory te z większym prawdopodobieństwem rozwijają się w wyniku niestabilności chromosomalnej aniżeli w wyniku niestabilności mikrosatelitarnej [25].

Ze względu na późne wprowadzenie w PDNEC systemu TNM wcześniejsze badania opierały się na klasyfikacji AJCC, która wyróżnia dwie kategorie stopnia zaawansowania — *chorobę miejscową* (nowotwór

ograniczony do zlokalizowanej okolicy anatomicznej bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych lub z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych) oraz *chorobę uogólnioną* (nowotwór wychodzący poza granice zajęcia lokoregionalnego) [3, 26].

### Obraz kliniczny w zależności od lokalizacji nowotworu i punktu wyjścia

U pacjentów z PDNEC nowotwór może mieć zasięg lokalny (*local disease*), regionalny (*regional disease*) lub dawać przerzuty odległe (*distant disease*), przy czym u większości pacjentów przy rozpoznaniu stwierdza się chorobę uogólnioną [3, 7, 9, 13]. Ponieważ znaczna większość tych nowotworów nie wiąże się z żadnym konkretnym zespołem klinicznym, obraz kliniczny jest determinowany przez miejscowy wpływ nowotworu oraz na przylegające tkanki [3, 7]. W szeroko zakrojonym badaniu obejmującym 305 pacjentów jedynie w 3% przypadków chorych stwierdzano cechy wy-

dzielania hormonalnego [7]. Kolejną charakterystyką pozapłucnych PDNEC jest mała — w porównaniu z SCLC — skłonność do przerzutowania do mózgu [1, 3, 9, 14].

**PDNEC żołądka.** Te nowotwory stanowią około 6% NET żołądka, a średnia wieku w momencie rozpoznania wynosi 64 lata [27, 28]. Większość tych nowotworów ma postać zmian pojedynczych równomiernie rozmieszczonych w obrębie żołądka, przy czym przeciętna średnica tych nowotworów to 4,2–6,3 cm [29, 30]. Częstymi objawami, z którymi pacjent zgłasza się do lekarza, są bóle brzucha, krwawienie z przewodu pokarmowego oraz dyskomfort w nadbrzuszu. PDNEC żołądka mogą zawierać dodatkową komponentę gruczolakorakową bądź płaskonabłonkową [29].

**PDNEC dwunastnicy.** Są to rzadkie nowotwory, z których większość zlokalizowana jest w brodawce Vatera [31]; PDNEC brodawki Vatera stanowią 2–3% wszystkich nowotworów występujących w tej strukturze anatomicznej [32]. Większość pacjentów zgłasza się do lekarza z żółtaczką i bólem brzucha; średnia wielkość nowotworu wynosi 2,5 cm i jego obecność może w 50% przypadków wiązać się z obecnością gruczolaków w przylegającej śluzówce [33].

**PDNEC trzustki.** Nowotwory te stanowią 1% wszystkich nowotworów złośliwych trzustki, lokalizują się przede wszystkim w głowie trzustki, mają średnicę 4 cm, rozprzestrzeniają się do przyległych narządów i/lub dają przerzuty odległe [34]. Częstymi objawami, z którymi pacjent zgłasza się do lekarza, są: żółtaczka, utrata masy ciała, ból brzucha oraz — choć rzadziej — objawy związane z nadprodukcją hormonów, takie jak zespół Cushinga czy zespół rakowiaka [1].

**PDNEC okrężnicy i odbytnicy.** Dostępnych jest niewiele informacji na temat występowania PDNEC w tych okolicach anatomicznych, choć stwierdzenie PDNEC w tej lokalizacji może wiązać się z gorszym rokowaniem [7, 9]. Mimo że rozpowszechnienie rakowiaków odbytnicy uległo zwiększeniu, głównie w wyniku poprawy diagnostyki, to liczba przypadków PDNEC utrzymała się na niskim poziomie [9]. Może to być również związane z faktem, że niektóre nowotwory przed wprowadzeniem nowych systemów klasyfikacji były błędnie rozpoznawane jako gruczolakoraki. Przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych ogólnokrajowe badanie SEER dotyczące rzadkich nowotworów okrężnicy i odbytnicy wykazało znamienny wzrost liczby przypadków nowotworów o utkaniu NET w minionym dziesięcioleciu, nie rozróżniając jednak pomiędzy odmianami drobnokomórkowymi i wielkokomórkowymi [35]. Nadal jednak brak jest danych na temat faktycznej częstości występowania PDNEC względem raków zróżnicowanych w kierunku neuroendokrynnym [35].

**PDNEC o nieznanym punkcie wyjścia i zlokalizowane w węzłach chłonnych.** W znacznej liczbie przypadków PDNEC punkt wyjścia nowotworu może być niemożliwy do ustalenia [3, 7, 9]. Większość PDNEC pozapłucnych wywodzi się z przewodu pokarmowego, więc możliwe jest, że większość z nich to najprawdopodobniej GI-PDNEC. W jednym z przeprowadzonych badań zastanawiano się, czy PDNEC zlokalizowane wyłącznie w węzłach chłonnych nie stanowią odrębnej jednostki klinicznej [11]. Autorzy tego badania zidentyfikowali bowiem 28 pacjentów, u których stwierdzono lepsze wyniki leczenia niż u pacjentów z płucnymi i pozapłucnymi postaciami PDNEC [11]. U większości tych pacjentów (75%) stwierdzono chorobę ograniczoną zlokalizowaną wyłącznie w węzłach chłonnych. Chorzy ci wykazywali dobrą reakcję na leczenie chirurgiczne, chemioterapię lub radioterapię, a 3-letni odsetek przeżyć całkowitych wyniósł u nich 79% [11]. Konieczne są dalsze badania w celu stwierdzenia, czy nowotwory te faktycznie stanowią odrębną jednostkę kliniczną, choć w badaniu oceniającym wielkokomórkowego PDNEC wykazano, że pacjenci, u których występowanie tego nowotworu ogranicza się do jednego węzła chłonnego, cechują się dużo lepszymi wynikami leczenia [21].

## Diagnostyka

Po postawieniu rozpoznania PDNEC bardzo ważne jest wykluczenie ogniska pierwotnego w płucu oraz ustalenie stopnia zaawansowania choroby. Badania diagnostyczne skupiają się na zajętych przez nowotwór okolicach anatomicznych i w badaniach tych wykorzystywane są takie techniki, jak endoskopia i obrazowanie, a także inne procedury zmierzające do oceny stopnia zaawansowania nowotworu. Nie ma żadnych konkretnych różnic w wykonywaniu endoskopii górnego i/lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego czy też w stosowaniu innych konwencjonalnych technik obrazowania w celu identyfikacji tych nowotworów w porównaniu z innymi GEP-NET, które to niedawno w sposób wyczerpujący opisało ENETS [36, 37].

## Obrazowanie

W celu ustalenia rozległości nowotworu, szczególnie w wątrobie i układzie kostnym, stosuje się tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) i rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) [13]. Brak jednak badań porównawczych, które oceniałyby dokładność diagnostyczną tych dwóch technik obrazowania. W przeciwieństwie do WDNET, w przypadku których do postawienia rozpoznania i oceny stopnia zaawansowania stosowana jest scyntygrafia SSTR (SRS) z użyciem oktrotetydu znakowanego  $^{111}\text{In}$  albo — od niedawna —  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATE/TOC, ta technika

diagnostyczna nie jest tak samo przydatna w PDNEC, gdyż w większości tych nowotworów nie dochodzi do ekspresji SSTR [13, 16]. Nowotwory te cechują się intensywnym metabolizmem, co odzwierciedla ich aktywność proliferacyjną, w związku z czym do wyjściowej oceny stopnia zaawansowania oraz do monitorowania odpowiedzi na leczenie wykorzystuje się pozytonową tomografię emisyjną z użyciem  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoksyglukozy ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET,  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxygluc ose positron emission tomography) [13, 16]. Wykazano to w niedawno przeprowadzonym badaniu prospektywnym z udziałem 96 pacjentów głównie z rozpoznaniem GEP-NET ( $n = 13$ ; Ki67 LI > 15%), u których wykonano badania obrazowe techniką  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, SRS i scyntygrafii z użyciem  $^{123}\text{I}$ -MIBG (metajodobenzyloguanidyna), uzyskując czułość wynoszącą odpowiednio: 92%, 69% i 46% [16]. Pojawia się coraz więcej danych świadczących o tym, że SRS może dawać dodatnie wyniki, choć o mniejszej intensywności, nawet u 60% pacjentów z PDNEC [8, 16, 21]. W przeprowadzonym niedawno badaniu, w którym SRS wykonywano w dużej grupie pacjentów z GI-PDNEC, wysoki poziom wychwytu stwierdzano głównie w pierwotnych guzach trzustki; w badaniu tym SRS wykonywano głównie u pacjentów ze względnie niższymi wartościami Ki67 LI, choć w grupie złośliwości histologicznej G3 [7]. Ekspresja SSTR może wskazywać na mniejszą agresywność nowotworu. Część autorów sugeruje, że SRS można również wykonywać u pacjentów z PDNEC, a uzyskany wynik może być markerem rokowniczym i predykcyjnym odpowiedzi na konkretną chemioterapię (tzn. temozolomid) [38, 39]. Aktualnie nie ma danych dotyczących oceny zastosowania terapii radioizotopowej (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*) [38, 39] u pacjentów z dodatnim wynikiem SRS i ze względnie niską wartością Ki67 LI w PDNEC [40].

### Markery biochemiczne

Uniwersalny marker biochemiczny NET, którym jest chromogranina A (CgA), posiada względnie niską wartość w diagnostyce PDNEC i monitorowaniu odpowiedzi na leczenie. Zostało to stwierdzone w wielu badaniach i jest najprawdopodobniej związane z odróżnicowaniem się tych nowotworów [41]. Większą przydatność diagnostyczną może natomiast mieć NSE [6, 42]. Co istotniejsze, w badaniu oceniającym czułość oznaczenia CgA i NSE w zależności od stopnia złośliwości histologicznej wykazano, że wielkokomórkowe i drobnokomórkowe NET cechują się statystycznie znamienne wyższą czułością oznaczenia NSE w NET o stopniu złośliwości histologicznej G1 i G2, podczas gdy odwrotny efekt stwierdzano w przypadku stężenia CgA [43]. W przeprowadzonym niedawno badaniu retrospektywnym wyniki oznaczenia CgA były dostępne w przypadku 188 na 305 pacjentów z GI-

-PDNEC, a u około dwóch trzecich pacjentów stężenie tego markera było podwyższone [7]. W tym samym badaniu u 94 pacjentów oznaczano stężenie kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) w moczu, stwierdzając podwyższenie tego parametru u 24 pacjentów; u większości chorych nowotwór wykazywał jednak względnie niskie wartości Ki67 LI [7]. Wybór markerów nowotworowych u pacjentów z NET zależy od stopnia złośliwości histologicznej, ale zarówno CgA, jak i NSE mogą być wykorzystywane we wstępnej diagnostyce nowotworu; jeśli wynik jest nieprawidłowy, wówczas kolejne oznaczenia mogą być przydatne w monitorowaniu choroby i odpowiedzi na leczenie [41].

Przedmiotem badań są też nowsze markery. Peptyd uwalniający progastrynę (proGRP, *progastrin-releasing peptide*) jest prekursorem peptydu uwalniającego gastrynę (GRP, bombezyny ssaków), który powszechnie występuje w przewodzie pokarmowym i drogach oddechowych [44]. Wykazano, że stężenia proGRP i fragmenty cytokeratyny (CKfr, CK8, 18, 19) korelują z przeżyciem u pacjentów z SCLC i mogą też być wartościowymi markerami u pacjentów z pozapłucnymi PDNEC [43]. Co więcej, w kompleksowym badaniu porównawczym dotyczącym CgA, NSE, proGRP i fragmentów cytokeratyny prowadzonym z udziałem 280 pacjentów z WDNET, 42 z LCNEC, 251 z SCNEC i 282 pacjentów w grupie kontrolnej stwierdzono, że proGRP wykazuje największą czułość (73%) przy swoistości wynoszącej 95% u pacjentów z SCNEC [43]. W wielowymiarowej analizie przeżyć zarówno CKfr, jak i NSE były związane z czasem przeżycia [43, 44].

### Parametry rokownicze

U pacjentów z PDNEC nowotwór może mieć zasięg lokalny, regionalny lub dawać przerzuty odległe [13] i cechuje się względnie niekorzystnym rokowaniem — mediana czasu przeżycia w przypadku choroby miejscowej wynosi 34 miesiące, w przypadku choroby lokoregionalnej — 14 miesięcy, a w przypadku przerzutów odległych — 5 miesięcy [45]. W poprzednich badaniach wykazano, że rozległość nowotworu (tzn. to, czy choroba jest miejscowa czy uogólniona) oraz stan sprawności pacjenta to silne czynniki predykcyjne czasu przeżycia [3, 7]. Zweryfikowano to niedawno w szeroko zakrojonym badaniu retrospektywnym z udziałem 305 pacjentów z GI-PDNEC [7].

### Leczenie

Zważywszy na pewne podobieństwa PDNEC do SCLC zaleca się stosowanie w PDNEC typowej dla SCLC chemioterapii uzupełniającej obejmującej pochodną platyny — cisplatynę albo karboplatynę, w zależności



**Tabela IV. Zestawienie danych dotyczących odsetka odpowiedzi na leczenie uzyskiwanych u pacjentów z pozapłucnymi niskozróżnicowanymi NET leczonymi wg schematów obejmujących etopozyd i pochodną platyny****Table IV. Summary of response rates obtained in patients with extra-pulmonary poorly differentiated NETs treated with etoposide- and platinum-based regimens**

Leczenie	Liczba pacjentów	Punkt wyjścia nowotworu	Odsetek odpowiedzi	Czas utrzymywania się odpowiedzi	Pozycja piśmiennictwa
Cisplatyna 45 mg/m <sup>2</sup> w 2. i 3. dzień cyklu i etopozyd 130 mg/m <sup>2</sup> w 1., 2. i 3. dzień cyklu	18, choroba zaawansowana	Dowolny	67%	8 mies.	[46]
Cisplatyna 100 mg/m <sup>2</sup> w 2. i 3. dzień cyklu i etopozyd 100 mg/m <sup>2</sup> w 1., 2. i 3. dzień cyklu	53, choroba zaawansowana	Dowolny	41,5%	4,5–23,5 mies. (mediana 9,2)	[47]
Cisplatyna i etopozyd ± paklitaksel	18, choroba zaawansowana	Dowolny	17%	6,3 mies.	[88]
Cisplatyna i etopozyd	8, choroba zaawansowana	Jelito grube	62%	4,5 mies.	[89]
Cisplatyna 80 mg/m <sup>2</sup> w 1. dzień cyklu i etopozyd 100 mg/m <sup>2</sup> w 1., 2. i 3. dzień cyklu	21, choroba zaawansowana	Trzustka i drogi żółciowe	14%	2 mies.	[12]
Cisplatyna albo karboplatyna i etopozyd lub CAV	64, choroba ograniczona i zaawansowana	GI-SCNEC	36%	8 (4–16) mies.	[14]
Cisplatyna albo karboplatyna i etopozyd	252, choroba zaawansowana	GI-NEC	31%	11 mies. mediana czasu przeżycia	[7]
Cisplatyna 45 mg/m <sup>2</sup> w 2. i 3. dzień cyklu i etopozyd 100 mg/m <sup>2</sup> w 1., 2. i 3. dzień cyklu	36, choroba zaawansowana	Dowolny	55–80%	8–11 mies.	[90]
Cisplatyna i irynotekan	22, choroba zaawansowana	Żołądek	75%	7 mies.	[49]
Cisplatyna 60 mg/m <sup>2</sup> w 1. dzień cyklu i etopozyd 60 mg/m <sup>2</sup> w 1., 8. i 15. dzień cyklu	50, choroba ograniczona i zaawansowana	Dowolny	64%	7,3 mies.	[48]

GI-NEC (*gastrointestinal-neuroendocrine carcinoma*) — rak neuroendokryny układu pokarmowego; GI-SCNEC (*gastrointestinal-small cell neuroendocrine carcinoma*) — drobnokomórkowy rak neuroendokryny układu pokarmowego

od chorób towarzyszących — oraz etopozydu (wydane przez National Comprehensive Cancer Network wytyczne dotyczące postępowania klinicznego zatytułowane: „Neuroendocrine Tumours”, dostępne na stronie internetowej [www.nccn.org](http://www.nccn.org)). Podobne kombinacje pochodnych platyny i etopozydu stosuje się też w przerzutowych GI-PDNEC, choć część autorów kwestionuje zasadność takiego postępowania, zważywszy na wiele różnic pomiędzy płucnymi PDNEC a GI-PDNEC [3, 10, 13] (tab. I). W dwóch badaniach prospektywnych oceniano skuteczność tego schematu leczenia u pacjentów z GI-PDNEC. W pierwszym z tych badań leczeniu poddano 18 pacjentów z przerzutowym PDNEC, uzyskując wynoszący 67% odsetek odpowiedzi u pacjentów z uprzednio udokumentowaną progresją choroby, przy czym odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez 8 miesięcy, a mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 19 miesięcy [46]. W drugim ze wspomnianych badań 53 pacjentów (41 z PDNEC, w tym 20 z GI-PDNEC) poddano leczeniu za pomocą tego samego schematu, wykazując odsetek odpowiedzi wynoszący 42%, czas utrzymywania się odpowiedzi wynoszący 9 miesięcy i medianę całkowitego czasu przeżycia wynoszącą 15 miesięcy [47]. Jednak do badań tych włączono nie tylko pacjentów z ogniskiem pierwotnym w przewodzie pokarmo-

wym, ale również pacjentów z innymi pozapłucnymi lokalizacjami ogniska pierwotnego, w związku z czym uzyskanie precyzyjnych danych nie było możliwe [7, 12, 13]. W kilku badaniach retrospektywnych zwalidowano skuteczność wspomnianego schematu leczenia w GI-PDNEC (tab. IV). Schemat ten w większości przypadków obejmuje etopozyd w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w 1., 2. i 3. dniu cyklu leczenia i cisplatynę w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu cyklu leczenia w 2-godzinym wlewie dożylnym — co 21 dni [47]. Najnowsze badania wykazały też, że skojarzone stosowanie cisplatyny z irynotekaniem (4-tygodniowe cykle obejmujące podawanie irynotekanu w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> w 1., 8. i 15. dniu cyklu i cisplatyny w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu cyklu) u 44 pacjentów z różnymi pozapłucnymi PDNEC prowadziły do uzyskania odsetka odpowiedzi na leczenie wynoszącego 64% w przypadku stosowania leczenia pierwszego rzutu oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wynoszącego 7,3 miesiąca, przy czym stwierdzono też znamienne wiązki z podwyższeniem stężenia NSE i krótkim czasem przeżycia [48]. Tę samą kombinację zastosowano u 12 pacjentów z przerzutowym lub nawrotowym PDNEC żołądka, uzyskując odsetek odpowiedzi na leczenie wynoszący 75%, medianę PFS wynoszącą 212 dni i medianę czasu przeżycia wynoszącą 697 dni [49]. Po przeanalizowaniu

dużej liczby pacjentów z GI-PDNEC stało się jasne, że istnieje pewna niejednorodność odpowiedzi na leczenie uzyskiwanych w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego i tempa proliferacji komórek nowotworowych [7]. W poprzednim badaniu retrospektywnym 21 pacjentów z PDNEC wątroby i dróg żółciowych oraz pacjentów z PDNEC trzustki poddawano leczeniu za pomocą cisplatyny w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> podawanej dożylnie w 1. dniu cyklu leczenia oraz etopozydum w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> podawanego dożylnie w 1., 2. i 3. dniu cyklu co 3–4 tygodnie [12]; tylko u 3 pacjentów stwierdzono odpowiedź częściową (14%), przy czym mediana PFS wyniosła 1,8 miesiąca, a mediana całkowitego czasu przeżycia (OS) — 5,8 miesiąca. Nie ustalono, ile powinien wynosić optymalny czas trwania chemioterapii, choć zwykle stosuje się 4–6 cykle leczenia; nie ustalono jednak, czy leczenie obejmujące więcej niż 4 cykle wiąże się z jakimikolwiek korzyściami w aspekcie czasu przeżycia [13]. W przeprowadzonym niedawno wielośrodkowym badaniu po uwzględnieniu morfologii nowotworu, dodatniego badania immunohistochemicznego w kierunku CgA i/lub różnych schematów chemioterapii obejmujących pochodne platyny, to znaczy cisplatynę albo karboplatynę, wykazano brak różnic w odpowiedzi na leczenie [7].

Punktem uchwytu w WDNET jest szlak sygnalizacyjny mTOR, na który oddziałuje jego inhibitor ewerolimus. Niskozróżnicowane raki neuroendokrynne zwykle są wykluczane z badań klinicznych (RADIANT 2, RADIANT 3) z powodu swojego agresywnego charakteru [50, 51], choć z najnowszych danych wynika jednak, że ekspresja mTOR może być stwierdzana we wszystkich NET bez względu na punkt wyjścia i/lub tempo proliferacji definiowane jako Ki67 LI [52]. W związku z powyższym być może będzie należało doprecyzować rolę ewerolimusu w tej podgrupie pacjentów. Po stwierdzeniu, że PDNEC mogą wykazywać dodatni wychwyty w SRS, niedawno przeprowadzone badanie skupiło się na wynikach PRRT prowadzonego za pomocą <sup>177</sup>Lu-DOTA-oktreotydu u 81 pacjentów w aspekcie tempa proliferacji [38]. Odsetek odpowiedzi na leczenie u pacjentów z Ki67 LI nieprzekraczającym 20% sięgał 80% (odpowiedź częściowa i stabilizacja choroby); jednak tylko u 2 z 7 pacjentów z Ki67 LI przekraczającym 20% stwierdzano podobny odsetek odpowiedzi oraz — zgodnie z wynikami poprzednich badań — stwierdzono dodatnią korelację między intensywnością wychwyty a wynikami leczenia [38, 53]. Zważywszy jednak na fakt, że tempo proliferacji może być różne nawet w obrębie tego samego nowotworu, u pacjentów z ewidentnym PDNEC i nasiloną ekspresją SSTR można by rozważyć frakcjonowane leczenie PRRT [39].

### *Choroba zlokalizowana*

Niskozróżnicowane raki neuroendokrynne — nawet w postaci zlokalizowanej — cechują się dużą tendencją do przerzutowania. U prawie każdego pacjenta poddanego leczeniu chirurgicznemu dochodziło bowiem do nawrotu choroby [3, 14]. W kilku badaniach oceniano ogólne wyniki leczenia u pacjentów z PDNEC, których poddawano wyłącznie leczeniu chirurgicznemu z intencją wyleczenia chirurgicznego. Żaden z pacjentów poddanych zabiegowi chirurgicznemu nie przeżył 3 ani 5 lat, podczas gdy odsetek przeżyć 3- i 5-letnich u pacjentów z WDNET poddawanych temu samemu leczeniu chirurgicznemu wyniósł odpowiednio 100% i 85% [54, 55]. Zaproponowano zatem, że nawet w przypadku całkowitej resekcji chirurgicznej nowotworu pacjent powinien zostać poddany radioterapii i/lub chemioterapii uzupełniającej w celu wyeliminowania choroby resztkowej [13]. Ze względu jednak na rzadkie występowanie tych nowotworów brak jest informacji na temat ewentualnej potrzeby stosowania wspomnianego sposobu leczenia u pacjentów ze względnie niskimi wartościami Ki67 pomimo stwierdzenia stopnia złośliwości histologicznej G3.

### *Leczenie drugiego rzutu*

Pomimo uzyskania odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu u znacznej liczby pacjentów dochodzi do progresji choroby. W niewielu badaniach oceniano odsetek odpowiedzi na leczenie drugiego rzutu, a większość danych opiera się na wynikach prac uzyskanych w grupach pacjentów z nawrotowym SCLC cechującym się odsetkiem odpowiedzi w zakresie 0–20% [13]. U pacjentów, u których do nawrotu choroby dochodzi względnie późno (później niż po 3–6 miesiącach), można stosować chemioterapię obejmującą pochodną platyny z etopozydem albo irynotekaniem [13, 48], podczas gdy w przypadku doustnie podawanego topotekanu stwierdzono poprawę o 3 miesiące mediany czasu przeżycia u pacjentów z SCLC [56]. Tęgo rodzaju podejście może być przydatne u pacjentów z GI-PDNEC, szczególnie u chorych we względnie złym stanie sprawności. Z innych cytostatyków, które — na podstawie doświadczeń z SCLC — można stosować, należy wymienić paklitaksel, docetaksel, winorelbina i gemcytabinę [13, 57]. Jeśli jednak po leczeniu pierwszego rzutu dojdzie do progresji, dalszy przebieg choroby jest zwykle bardzo agresywny pomimo stosowania kilku schematów leczenia drugiego rzutu, a czas przeżycia pacjentów jest już względnie krótki [8]. Niedawno wykazano, że odsetek odpowiedzi na leczenie tym samym schematem u 26 pacjentów, u których doszło do progresji choroby, wyniósł 42% (odpowiedź częściowa — 15%, stabilizacja choroby — 27%), podczas gdy odsetek odpowiedzi na chemioterapię drugiego

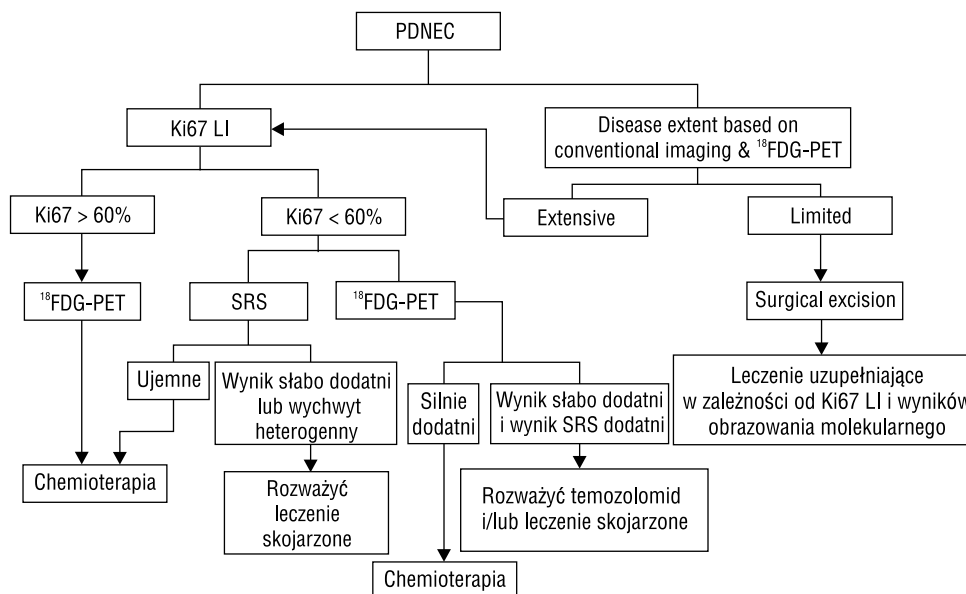
rzutu prowadzoną z użyciem innych cytostatyków u 84 pacjentów wyniósł 51% (odpowiedź częściowa — 18%, stabilizacja choroby — 33%), a po chemioterapii trzeciego rzutu u 29 pacjentów — 41% [7]. Opierając się na stwierdzeniu, że temozolomid może wykazywać aktywność u niewielkiej liczby pacjentów z PDNEC [18] w przeprowadzonym niedawno badaniu retrospektywnym oceniono wpływ temozolomidu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z kapecytabiną albo bewacyzumabem w leczeniu drugiego rzutu u pacjentów, u których w większości przypadków stwierdzono GI-PDNEC. Stwierdzono odsetek odpowiedzi na leczenie wynoszący 33% i medianę czasu utrzymywania się odpowiedzi wynoszącą 19 miesięcy, przy czym u 71% pacjentów uzyskano co najmniej stabilizację choroby, która wcześniej miała status progresji; mediana PFS wyniosła 6 miesięcy, a mediana OS — 22 miesiące [8, 58]. Pacjenci z Ki67 LI poniżej 60%, dodatkowym badaniem immunohistochemicznym w kierunku CgA, dodatnim wynikiem SRS oraz brakiem odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu wydawali się lepiej reagować na podawanie temozolomidu [8]. Dodanie kapecytabiny albo bewacyzumabu do temozolomidu nie wydawało się wywierać żadnego dodatkowego efektu, choć do obserwacji tej należy podchodzić ostrożnie, bowiem liczba pacjentów włączonych do każdej z badanych grup była niewielka [8]. Ocena ekspresji metylotransferazy O6metyloguanidyno-DNA (MGMT) — enzymu, który jeśli występuje, może stanowić czynnik predykcyjny niekorzystnej odpowiedzi na temozolomid — nie wydawała się konieczna dla przewidywania odpowiedzi na leczenie, gdyż enzym ten występował jedynie u 1 z 17 badanych pacjentów [8]. Choć badanie to ma kilka ograniczeń, bowiem tylko pacjenci w dobrym stanie sprawności byli brani pod uwagę jako kandydaci do dalszego leczenia, to dostarcza ono pewnych dowodów uzasadniających stosowanie temozolomidu, szczególnie u pacjentów z niezbyt skrajnie wysokimi wartościami Ki67 LI, którzy najprawdopodobniej są pacjentami niereagującymi na leczenie pierwszego rzutu za pomocą cisplatyny i etopozydu.

### ***Czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie i wydłużenia czasu przeżycia***

W kilku poprzednich badaniach wykazano różnice pomiędzy tymi nowotworami a SCLC [3, 7, 10, 11, 14, 59]. Jednak — podobnie jak w przypadku pacjentów z SCLC — mediana czasu przeżycia u pacjentów niepoddawanych chemioterapii wynosi jedynie miesiąc, co uzasadnia stosowanie agresywnego leczenia za pomocą chemioterapii, podobnego do leczenia stosowanego w SCLC [7]. Choć możemy mieć tu do czynienia z błędem selekcyjnym, bowiem pacjenci ze złym stanem sprawności najczęściej nie byli leczeni,

chemioterapia nadal pozostaje potężnym narzędziem pozwalającym na wydłużenie czasu przeżycia, co stwarza konieczność identyfikowania czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie i wydłużenia czasu przeżycia [3, 7, 13, 55, 57]. W kilku badaniach wykazano, że zaawansowanie choroby i stan sprawności pacjenta to najlepsze czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie [3, 7, 13, 55, 57]. W przeprowadzonym niedawno wielośrodkowym badaniu retrospektywnym uzyskano przydatne informacje dotyczące czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie w dużej kohorcie 305 pacjentów z GI-PDNEC [7]. Ki67 LI okazał się ważnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie. Na podstawie analizy ROC stwierdzono, że najlepszą wartością odcięcia dla Ki67 LI, jeżeli chodzi o odpowiedź na leczenie, jest wartość 55%; odsetek odpowiedzi był niższy, gdy wartość Ki67 LI była poniżej 55% (15% wobec 42%). U pacjentów z gorszym stanem sprawności stwierdzano większy odsetek natychmiastowej progresji choroby niż w przypadku pacjentów z dobrym stanem sprawności (odpowiednio 61% i 26%) [7]. Ponadto, w niedawno przeprowadzonym badaniu prospektywnym oceniano rolę <sup>18</sup>F-FDG PET jako czynnika predykcyjnego wydłużenia czasu przeżycia u 98 pacjentów z GEP-NET. U 14 pacjentów stwierdzano PDNEC, a u 13 z nich wynik <sup>18</sup>F-FDG PET był dodatni. Wykazano, że  $SUV_{max}$  przekraczający 9 oraz wysokie wartości Ki67 LI są istotnymi czynnikami predykcyjnymi wydłużenia OS przy współczynniku ryzyka wynoszącym odpowiednio 8,8 i 2,6; jednak w analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że jedynym czynnikiem predykcyjnym wydłużenia PFS był  $SUV_{max}$  przekraczający 3 [16]. Opierając się na tych danych, można z dużym prawdopodobieństwem stwierdzić, że pomiar  $SUV_{max}$  u pacjentów z PDNEC może okazać się wartościowym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie albo wydłużenia czasu przeżycia [16].

Ki67 LI może też stanowić czynnik predykcyjny wydłużenia czasu przeżycia, bowiem dużo więcej pacjentów z Ki67 poniżej 55% pozostawało przy życiu w porównaniu z jedynie 7% pacjentów z Ki67 powyżej 55% [7]. Ponadto w szeroko zakrojonym badaniu wielośrodkowym u pacjentów z pierwotnymi nowotworami jelita grubego stwierdzano niższe wartości mediany czasu przeżycia w porównaniu z pacjentami z nowotworami trzustki (odpowiednio 8 i 15 miesięcy) [7]. Wynik ten nie miał nic wspólnego ze stosowaniem cisplatyny albo karboplatyny, obrazem histopatologicznym (rak drobnokomórkowy *v.* rak wielkomórkowy) ani intensywnością barwienia immunologicznego w kierunku CgA [7]. Stan sprawności również okazał się silnym czynnikiem predykcyjnym wydłużenia czasu przeżycia, bowiem pacjenci z dobrym stanem sprawności osiągnęli najdłuższe przeżycia [7]. Analiza



**Rycina 4.** Algorytm postępowania w niskozróżnicowanych rakach neuroendokrynych [7, 8, 16]. Disease extent based on conventional imaging & FDG-PET — Rozległość nowotworu w oparciu o obrazowanie konwencjonalne i  $^{18}\text{F}$ -FDG PET. Extensive — Choroba rozległa; Limited — Choroba ograniczona; Surgical excision — Leczenie chirurgiczne

**Figure 4.** Treatment algorithm for poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. Data derived from [7, 8, 16]; PDNEC — poorly differentiated neuroendocrine carcinoma; LI — labelling index; SRS — somatostatin receptor scintigraphy;  $^{18}\text{F}$ -FDG PET —  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography; Chemotherapy — platinum + etoposide or irinotecan

wielowymiarowa wykazała, że oprócz punktu wyjścia ogniska pierwotnego i stanu sprawności również liczba płytek krwi oraz aktywność LDH są silnymi czynnikami predykcyjnymi wydłużenia czasu przeżycia: mediana czasu przeżycia u pacjentów z najlepszym stanem sprawności, prawidłową liczbą płytek krwi i prawidłową aktywnością LDH wyniosła bowiem 26 miesięcy [7].

## Podsumowanie

Niskozróżnicowane raki neuroendokryne (PDNEC) to rzadko występujące nowotwory, które stanowią niejednorodną grupę NEC, cechując się generalnie agresywnym przebiegiem, wiążą się z krótkim czasem przeżycia i tradycyjnie dzielone są pod względem utkania histologicznego na wielkokomórkowe i drobnokomórkowe PDNEC. Większość tych nowotworów rozpoznaje się na etapie choroby uogólnionej, którą najlepiej dokumentuje się za pomocą badania  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, które to badanie może też być wykorzystywane do monitorowania odpowiedzi na leczenie (ryc. 4). Choć SRS nie jest przydatne w ocenie stopnia zaawansowania PDNEC, metoda ta może mieć wartość rokowniczą, odzwierciedlając heterogenność tych nowotworów i konieczność opracowania dodatkowych narzędzi pozwalających na ustalenie biologii każdego z nowotworów w tej grupie. Nie ma obecnie dostępnych idealnych markerów PDNEC, choć CgA może być bardziej przydatne w wielkokomórkowych, a NSE — w drobnokomórko-

wych PDNEC. Wydaje się jednak, że nie ma żadnych różnic pomiędzy wymienionymi dwoma wariantami histologicznymi, jeżeli chodzi o odpowiedź na leczenie czy ogólne rokowanie.

Rokowanie w PDNEC jest uzależnione od rozległości choroby, stanu sprawności pacjenta oraz punktu wyjścia nowotworu, podczas gdy bezwzględna ekspresja Ki67 LI może być czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie i ogólnej biologii nowotworu (ryc. 4). Chemioterapia obejmująca pochodne platyny i etopozyd wydaje się prowadzić do istotnych odpowiedzi na leczenie, poprawy czasu przeżycia w PDNEC i powinna stanowić leczenie pierwszego rzutu. Inne schematy również wykazują większą lub mniejszą aktywność, jednak u większości pacjentów dochodzi do nawrotu choroby, co nakazuje stosowanie dalszego leczenia za pomocą różnych cytostatyków, choć wiąże się to z niższym odsetkiem odpowiedzi. U niektórych pacjentów leczenie drugiego rzutu za pomocą temozolomidu może okazać się rozsądną opcją, choć uzasadnienie takiego postępowania wymaga przeprowadzenia dalszych badań prospektywnych. Większość dostępnych danych klinicznych pochodzi z retrospektywnych opracowań, w związku z czym najnowsze wytyczne kliniczne oparte są na niskim poziomie dowodów naukowych (opinie ekspertów), przez co pilną potrzebą jest przeprowadzenie szerszej zakrojonych badań wielośrodkowych. Niedawno wysunięto hipotezę, że GI-PDNEC nie jest jednolitą

jednostką chorobową, w związku z czym konieczne jest uzyskanie dodatkowych danych klinicznych i molekularnych w celu zidentyfikowania konkretnych podgrup. Ze względu jednak na to, że GI-PDNEC jest heterogenną grupą agresywnych nowotworów, leczenie należy rozpoczynać wczesnie, kiedy jeszcze stan sprawności pacjenta jest względnie dobry, gdyż parametr ten stanowi silny czynnik predykcyjny wydłużenia czasu przeżycia.

## Piśmiennictwo

1. Nilsson O, Van CE, Delle FG i wsp. Poorly differentiated carcinomas of the foregut (gastric, duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84: 212–215.
2. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D i wsp. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010; 39: 707–712.
3. Brenner B, Tang LH, Klimstra DS i wsp. Small-cell carcinomas of the gastrointestinal tract: a review. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2730–2739.
4. Kloppel G, Scherubl H. [Neuroendocrine tumors of the stomach. Risk stratification and therapy]. *Pathologie* 2010; 31: 182–187.
5. Kloppel G, Rindi G, Perren A i wsp. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010; 456: 595–597.
6. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25: 458–511.
7. Sorbye H, Welin S, Langer SW i wsp. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013; 24: 152–160.
8. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S i wsp. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011; 117: 4617–4622.
9. Ahlman H, Nilsson O, McNicol AM i wsp. Poorly-differentiated endocrine carcinomas of midgut and hindgut origin. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 40–46.
10. Brennan SM, Gregory DL, Stillie A i wsp. Should extrapulmonary small cell cancer be managed like small cell lung cancer? *Cancer* 2010; 116: 888–895.
11. Cicin I, Karagol H, Uzunoglu S i wsp. Extrapulmonary small-cell carcinoma compared with small-cell lung carcinoma: a retrospective single-center study. *Cancer* 2007; 110: 1068–1076.
12. Iwasa S, Morizane C, Okusaka T i wsp. Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the hepatobiliary tract and pancreas. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 313–318.
13. Strosberg JR, Coppola D, Klimstra DS i wsp. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas* 2010; 39: 799–800.
14. Brenner B, Shah MA, Gonen M i wsp. Small-cell carcinoma of the gastrointestinal tract: a retrospective study of 64 cases. *Br J Cancer* 2004; 90: 1720–1726.
15. Zerbi A, Falconi M, Rindi G i wsp. Clinicopathological features of pancreatic endocrine tumors: a prospective multicenter study in Italy of 297 sporadic cases. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1421–1429.
16. Binderup T, Knigge U, Loft A i wsp. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 978–985.
17. Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K i wsp. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7798–7803.
18. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET i wsp. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2986–2991.
19. Rindi G, Azzoni C, La RS i wsp. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology* 1999; 116: 532–542.
20. Rindi G, Bordi C, Rappel S i wsp. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 1996; 20: 168–172.
21. Faggiano A, Sabourin JC, Ducreux M i wsp. Pulmonary and extrapulmonary poorly differentiated large cell neuroendocrine carcinomas: diagnostic and prognostic features. *Cancer* 2007; 110: 265–274.
22. Ordenez NG. Value of thyroid transcription factor-1, E-cadherin, Bg8, WT1, and CD44S immunostaining in distinguishing epithelial pleural mesothelioma from pulmonary and nonpulmonary adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 598–606.
23. Ho KJ, Herrera GA, Jones JM i wsp. Small cell carcinoma of the esophagus: evidence for a unified histogenesis. *Hum Pathol* 1984; 15: 460–468.
24. Yachida S, Vakiani E, White CM i wsp. Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 173–184.
25. Stelow EB, Moskaluk CA, Mills SE. The mismatch repair protein status of colorectal small cell neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1401–1404.
26. Haider K, Shahid RK, Finch D i wsp. Extrapulmonary small cell cancer: a Canadian province's experience. *Cancer* 2006; 107: 2262–2269.
27. Kusayanagi S, Konishi K, Miyasaka N i wsp. Primary small cell carcinoma of the stomach. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 743–747.
28. Namikawa T, Kobayashi M, Okabayashi T i wsp. Primary gastric small cell carcinoma: report of a case and review of the literature. *Med Mol Morphol* 2005; 38: 256–261.
29. Ballantyne GH, Savoca PE, Flannery JT i wsp. Incidence and mortality of carcinoids of the colon. Data from the Connecticut Tumor Registry. *Cancer* 1992; 69: 2400–2405.
30. Solcia E, Rindi G, Larosa S i wsp. Morphological, molecular, and prognostic aspects of gastric endocrine tumors. *Microsc Res Tech* 2000; 48: 339–348.
31. Kim T, Tao-Cheng JH, Eiden LE i wsp. Chromogranin A, an "on/off" switch controlling dense-core secretory granule biogenesis. *Cell* 2001; 106: 499–509.
32. Rindi G, Bordi C. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: aetiology, molecular pathogenesis and genetics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 519–534.
33. Kloppel G, Rindi G, Perren A i wsp. The ENETS and UICC TNM classification of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: comment. *Pathologie* 2010; 31: 353–354.
34. Vrouvas J, Ash DV. Extrapulmonary small cell cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1995; 7: 377–381.
35. Kang H, O'Connell JB, Leonardi MJ, Maggard MA, McGory ML, Ko CY. Rare tumors of the colon and rectum: a national review. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 183–189.
36. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G i wsp. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 167–183.
37. Oberg K, Feron D, Kaltsas G i wsp. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biotherapy. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 209–213.
38. Ezziddin S, Sabet A, Heinemann F i wsp. Response and long-term control of bone metastases after peptide receptor radionuclide therapy with (177) Lu-octreotate. *J Nucl Med* 2011; 52: 1197–1203.
39. Garske U, Sandstrom M, Johansson S i wsp. Lessons on Tumour Response: Imaging during Therapy with (177)Lu-DOTA-octreotate. A Case Report on a Patient with a Large Volume of Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma. *Theranostics* 2012; 2: 459–471.
40. Ezziddin S, Opitz M, Attassi M i wsp. Impact of the Ki-67 proliferation index on response to peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 459–466.
41. Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18 (supl. 1): S17–S25.
42. Lindholm DP, Oberg K. Biomarkers and molecular imaging in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Horm Metab Res* 2011; 43: 832–837.
43. Korse CM, Taal BG, Vincent A i wsp. Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of Chromogranin A, Neuron specific enolase, Progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments. *Eur J Cancer* 2012; 48: 662–671.
44. Korse CM, Taal BG, Bonfrer JM, Vincent A, van Velthuysen ML, Baas P. An elevated progastrin-releasing peptide level in patients with well-differentiated neuroendocrine tumours indicates a primary tumour in the lung and predicts a shorter survival. *Ann Oncol* 2011; 22: 2625–2630.
45. Yao JC, Hassan M, Phan A i wsp. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063–3072.
46. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ i wsp. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991; 68: 227–232.
47. Mityr E, Baudin E, Ducreux M i wsp. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999; 81: 1351–1355.

48. Nakano K, Takahashi S, Yuasa T i wsp. Feasibility and efficacy of combined cisplatin and irinotecan chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 697–703.
49. Okita NT, Kato K, Takahashi D i wsp. Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. *Gastric Cancer* 2011; 14: 161–165.
50. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E i wsp. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378: 2005–2012.
51. Yao JC, Shah MH, Ito T i wsp. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514–523.
52. Catena L, Bichisao E, Milione M i wsp. Neuroendocrine tumors of unknown primary site: gold dust or misdiagnosed neoplasms? *Tumori* 2011; 97: 564–567.
53. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL i wsp. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124–2130.
54. Sellner F, Thalhammer S, Stattner S i wsp. TNM stage and grade in predicting the prognosis of operated, non-functioning neuroendocrine carcinoma of the pancreas—a single-institution experience. *J Surg Oncol* 2011; 104: 17–21.
55. Rothenstein J, Cleary SP, Pond GR i wsp. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: a decade of experience at the Princess Margaret Hospital. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 64–70.
56. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H i wsp. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5441–5447.
57. Walenkamp AM, Sonke GS, Sleijfer DT. Clinical and therapeutic aspects of extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 228–236.
58. Lindholm DP, Eriksson B, Granberg D. Response to temozolomide and bevacizumab in a patient with poorly differentiated neuroendocrine carcinoma. *Med Oncol* 2012; 29: 301–303.
59. Quinn AM, Blackhall F, Wilson G i wsp. Extrapulmonary small cell carcinoma: a clinicopathological study with identification of potential diagnostic mimics. *Histopathology* 2012; 61: 454–464.
60. Cuffe S, Moua T, Summerfield R, Roberts H, Jett J, Shepherd FA. Characteristics and outcomes of small cell lung cancer patients diagnosed during two lung cancer computed tomographic screening programs in heavy smokers. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 818–822.
61. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol* 2010; 21 (suppl. 7): vii65–vii71.
62. Govindan R, Page N, Morgensztern D i wsp. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4539–4544.
63. Paci M, Cavazza A, Annessi V i wsp. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a 10-year clinicopathologic retrospective study. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1163–1167.
64. Shepherd FA, Crowley J, Van HP i wsp. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 1067–1077.
65. Asamura H, Kameya T, Matsuno Y i wsp. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol* 2006; 24: 70–76.
66. Brownson RC, Chang JC, Davis JR. Gender and histologic type variations in smoking-related risk of lung cancer. *Epidemiology* 1992; 3: 61–64.
67. Grabowski P, Schrader J, Wagner J i wsp. Loss of nuclear p27 expression and its prognostic role in relation to cyclin E and p53 mutation in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7378–7384.
68. Swarts DR, Ramaekers FC, Speel EJ. Molecular and cellular biology of neuroendocrine lung tumors: evidence for separate biological entities. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1826: 255–271.
69. Song J, Li M, Tretiakova M i wsp. Expression patterns of PAX5, c-Met, and paxillin in neuroendocrine tumors of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 1702–1705.
70. Capella C, Heitz PU, Hofler H i wsp. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 1995; 425: 547–560.
71. Sun L, Sakurai S, Sano T i wsp. High-grade neuroendocrine carcinoma of the lung: comparative clinicopathological study of large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung carcinoma. *Pathol Int* 2009; 59: 522–529.
72. Shepherd FA, Evans WK, Feld R i wsp. Adjuvant chemotherapy following surgical resection for small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1988; 6: 832–838.
73. Inoue M, Sawabata N, Okumura M. Surgical intervention for small-cell lung cancer: what is the surgical role? *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 60: 401–405.
74. Fernandez FG, Battafarano RJ. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Cancer Control* 2006; 13: 270–275.
75. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S i wsp. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4665–4672.
76. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y i wsp. Prospective study of adjuvant chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1802–1807.
77. Yamazaki S, Sekine I, Matsuno Y i wsp. Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2005; 49: 217–223.
78. Phan AT, Oberg K, Choi J i wsp. NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas* 2010; 39: 784–798.
79. Mazieres J, Daste G, Molinier L i wsp. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: pathological study and clinical outcome of 18 resected cases. *Lung Cancer* 2002; 37: 287–292.
80. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC i wsp. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618–1624.
81. Glisson BS, Moran CA. Large-cell neuroendocrine carcinoma: controversies in diagnosis and treatment. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9: 1122–1129.
82. Kayani I, Conry BG, Groves AM i wsp. A comparison of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2009; 50: 1927–1932.
83. Yeh J, Litz J, Hauck P i wsp. Selective inhibition of SCLC growth by the A12 anti-IGF-1R monoclonal antibody correlates with inhibition of Akt. *Lung Cancer* 2008; 60: 166–174.
84. Rossi G, Cavazza A, Marchioni A i wsp. Role of chemotherapy and the receptor tyrosine kinases KIT, PDGFRalpha, PDGFRbeta, and Met in large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8774–8785.
85. Nagy-Mignotte H, Guillem P, Vignoud L i wsp. Outcomes in recurrent small-cell lung cancer after one to four chemotherapy lines: a retrospective study of 300 patients. *Lung Cancer* 2012; 78: 112–120.
86. Sarkaria IS, Iyoda A, Roh MS i wsp. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in resected pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: a single institution experience. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 1180–1186.
87. Faggiano A, Ferolla P, Grimaldi F i wsp. Natural history of gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. Data from a large prospective and retrospective Italian epidemiological study: the NET management study. *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 817–823.
88. Deutschbein T, Unger N, Yucec A i wsp. Chemotherapy in patients with progressive, undifferentiated neuroendocrine tumors: a single-center experience. *Horm Metab Res* 2011; 43: 838–843.
89. Patta A, Fakhri M. First-line cisplatin plus etoposide in high-grade metastatic neuroendocrine tumors of colon and rectum (MCRC NET): review of 8 cases. *Anticancer Res* 2011; 31: 975–978.
90. Fjallskog ML, Granberg DP, Welin SL i wsp. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001; 92: 1101–1107.