

Nowa klasyfikacja NET

The New Classification of NET

prof. dr hab. n. med. Anna Nasierowska-Guttmejer

Zakład Patomorfologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA



STRESZCZENIE

Zagadnienia związane z diagnostyką i kliniką nowotworów neuroendokrynych przewodu pokarmowego dotyczą trzech kierunków działania. Pierwszym z nich jest zbieranie danych w ramach rejestrów gromadzących dane z różnych ośrodków klinicznych, co prowadzi do porównywania wyników między ośrodkami i postępu wiedzy na temat tych guzów. Drugim kierunkiem jest diagnostyka histopatologiczna, która oparta jest na raporcie patomorfologicznym uwzględniającym powszechnie akceptowane nazewnictwo i klasyfikacje. Jakość raportu histopatologicznego jest fundamentalna dla decyzji terapeutycznych. Trzecim problemem jest podział pacjentów na grupy terapeutyczne na podstawie czynników prognostycznych i predykcyjnych. Duże amerykańskie badania epidemiologiczne zostały opublikowane przez Modlina, Maggard i Yao. Prezentują one tendencję wzrostową występowania NET w okresie 5 i 3 dekad z 1,09 do 5,25/100 000 mieszkańców/rok. Pokazują one również wzrost częstości występowania guzów w odbytnicy i żołądka oraz spadek liczby NET wyrostka robaczkowego. Dane europejskie dotyczą mniejszej liczby przypadków NET. Pochodzą one głównie z Niemiec, Hiszpanii, Austrii i Norwegii. Systemy nazewnictwa NET bazują na morfologii, zróżnicowaniu i stopniu histologicznej dojrzałości (*grading*) nowotworów. Fundamentalny dla wszystkich klasyfikacji jest podział guzów na dwie kategorie: wysoko i słabo zróżnicowane. Stopień dojrzałości odzwierciedla przebieg i agresywność nowotworu. Wszystkie klasyfikacje i wytyczne diagnostyki i leczenia opierają się na ocenie trzech podstawowych parametrów: typu guza według klasyfikacji WHO, stopnia dojrzałości (G) oraz stopnia zaawansowania pTNM według kryteriów ENETS z 2006 i 2007 roku oraz AJCC/UICC z 2009 roku.

SŁOWA KLUCZOWE: guz neuroendokryny, rakowiak, klasyfikacja ENETS, klasyfikacja TNM, stopień dojrzałości, stopień zaawansowania

ABSTRACT

There are three important directions in the field of GEP NET. The first one is the NET Registry which collects the data from different clinical centers, that can be compared, providing the knowledge of these tumors. The second one is the diagnosis assessment where the pathomorphological report is based on generally accepted nomenclatures and classifications. The quality of the report is fundamental for the therapeutic decision. The third problem is the prognostic and predictive markers for stratification of patients for therapy: observation, biotherapy or chemotherapy. The large epidemiological data from US published by Modlin, Maggard and Yao present the tendency for the increase of the incidence of NET during 5 and 3 decades from 1.09 to 5.25 in 100 000 population per year. They also showed the increase in the rectum and stomach NET and decrease in appendix NET. Epidemiological European data based on a smaller number of cases as compared to US data. Larger data are from Germany, Spain, Norway and Austria. The systems of NET nomenclature are based on the morphology, differentiation and grading of NET. Fundamental in all systems is a sharp division between well differentiated and poorly differentiated tumors. The grade reflects the biologic behavior and aggressiveness of the tumor. All classifications and guidelines for diagnosis and therapy regardless of the sources are based on 3 fundamental features, the type of NET according to WHO classification, grading and staging based on ENETS and AJCC/UICC TNM system.

KEY WORDS: neuroendocrine tumor, carcinoid, ENETS classification, TNM classification, grading, staging

WSTĘP

Wybór metody terapii i wyniki leczenia chorych na neuroendokrynne guzy układu pokarmowego (*neuroendocrine tumours*, NET) są po pierwsze efektem wiedzy wynikającej z danych epidemiologicznych gromadzonych w ramach rejestrów nowotworów, pochodzących z różnych ośrodków klinicznych. Po drugie, zależą od jakości raportu histopatologicznego opartego na powszechnie akceptowanych nazwach i klasyfikacjach. Po trzecie, ściśle wiążą się z czynnikami prognostycznymi i predykcyjnymi dzielącymi chorych na grupy w zależności od możliwości zastosowania określonej terapii. Efekt leczenia chorych jest więc wypadkową gromadzonej wiedzy, upowszechnienia i wymiany doświadczeń oraz podsumowania wyników terapii przez ekspertów pochodzących z różnych ośrodków klinicznych. Guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego są bardzo dobrym przykładem niekończącej się od 2000 roku dyskusji na temat ich nazewnictwa, kryteriów oceny stopnia dojrzałości, zaawansowania i wytycznych do leczenia.

EPIDEMIOLOGIA

Światowe dane epidemiologiczne dotyczące guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego pochodzą przede wszystkim z badań amerykańskich (The National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER) Modlina [1], Maggard [2], Yao [3] opartych na analizie 13 715, 11 427 i 35 825 przypadków wykrytych w okresie 5 (1950–1999) i 3 dekad (1973–1999 i 1973–2004). Kolejna praca, Hauso i wsp. [4], porównuje dane amerykańskie (SEER) pochodzące z 10 lat na podstawie

korelacji 17 312 przypadków z 2030 przypadkami norweskimi gromadzonymi w ramach Narodowego Rejestru Nowotworów w tym samym czasie (1993–2004). Pojedyncze publikacje europejskie: niemiecka [5] i hiszpańska [6], zawierają dane z regionalnych rejestrów: 993 przypadki i 907 przypadków. Pierwszą analizą guzów neuroendokrynnych opartą na prospektywnym zbiorze przypadków rozpoznanych w ciągu jednego roku w 40 austriackich zakładach patomorfologii jest praca Niederle'a i wsp. z 2010 roku [7]. Na uwagę zasługuje to, że zawiera ona dokładną analizę NET pochodzących od 285 chorych (148 mężczyzn i 137 kobiet) opartą na aktualnie obowiązujących kliniczno-patologicznych klasyfikacjach. Jak wynika z cytowanych wyżej prac, częstość występowania NET w ostatnich trzech dekadach wykazuje tendencję wzrostową od 1,09 do 5,25 w ciągu roku [3]. Według danych SEER częstość występowania NET w latach 1992–1999 wyniosła dla mężczyzn 1,89/100 000 mieszkańców/rok, dla kobiet 1,59/100 000 mieszkańców/rok, a w latach 1993–2004 wzrosła do 2,30/100 000 mieszkańców/rok. W ostatniej publikacji austriackiej [7] stwierdzono 2,39 przypadku NET/100 000 mieszkańców/rok, w tym 2,36 u kobiet/100 000/rok i 2,51 u mężczyzn/100 000/rok.

NAZEWNICTWO I KLASYFIKACJA NET

Od roku 1907 do 2000 roku nowotwory neuroendokrynne rozwijające się w przewodzie pokarmowym powszechnie określane były terminem *rakowiak*. Guzy te rozwijają się z rozlanego systemu komórek neuroendokrynnych. W odróżnieniu od nich

endokryne nowotwory trzustki pochodzą z komórek wysp i traktowane były jako odrębna grupa, zwana wyspiakami. Podstawowym problemem tej terminologii był brak przydatności klinicznej w odniesieniu do przebiegu klinicznego i wytycznych do leczenia. Wiele powstałych w tym czasie publikacji w piśmiennictwie światowym wykazało, że guzy neuroendokryne tworzą niejednorodną grupę nowotworów różniących się miejscem i mechanizmem rozwoju, rodzajem komórki, stanem czynnościowym, obrazem morfologicznym i przebiegiem klinicznym [8]. Autorzy indywidualnych opracowań wprowadzali różne terminy dla lepszego określenia charakteru nowotworu. Na przykład dla NET jelita cienkiego stosowano nazwy: *carcinoid tumor*, *neuroendocrine tumor* lub *endocrine neoplasm*. Moment pożegnania z terminem *rakowiak*, „requiem” [9], w literaturze medycznej i codziennej praktyce nastąpił w 2000 roku, gdy wprowadzono radykalną zmianę w nazewnictwie guzów neuroendokrynych. Grupa europejskich patologów wprowadziła klasyfikację Światowej Organizacji Zdrowia WHO [10], która następnie stała się podstawą diagnostycznych systemów kwalifikacji i wytycznych do leczenia chorych, opracowywanych przez towarzystwa naukowe i krajowe zespoły ekspertów. Był to ujednoczony schemat podziału nowotworów na trzy podstawowe kategorie w oparciu o dane kliniczno-patologiczne, takie jak umiejscowienie narządowe, objawy zespołów klinicznych, wielkość guza, liczba figur podziału i angioinwazja. Powyższa klasyfikacja znalazła szerokie zastosowanie w krajach Europy, ale nie została zaakceptowana w Stanach Zjednoczonych (USA). Interdyscyplinarna grupa specjalistów skupiona w ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) zarekomendowała wytyczne do diagnostyki i leczenia nowotworów neuroendokrynych przewodu pokar-

mowego, a następnie opublikowała je w „*Neuroendocrinology*” w 2005 i 2006 roku [11, 12], a kolejne w 2007 i 2009 roku [13, 14]. W latach 2006 i 2007 powstał również narządowy kliniczno-patologiczny system TNM oceny stopnia zaawansowania NETs [15, 16]. W ostatnich latach opracowano przewodniki do diagnostyki, leczenia i monitorowania terapii chorych przez American Joint Committee on Cancer (AJCC), North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS), Canadian National Carcinoid Expert Group, ESMO i Cancer Committee of the College of American Pathologists (CAP) [17–20]. Polskie rekomendacje zostały opracowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych w 2008 roku [21]. W 2009 roku ukazało się nowe, siódme wydanie klasyfikacji AJCC/UICC TNM nowotworów złośliwych [22]. W ramach wymienionej edycji opracowano drugi, poza ENETS, system klasyfikacji guzów neuroendokrynych. Pewnym podsumowaniem dziesięcioletnich doświadczeń i próbą opracowania patologicznego sposobu raportowania guzów neuroendokrynych jest identyfikacja niezbędnych danych przez międzynarodowy interdyscyplinarny zespół specjalistów złożony z patomorfologów, chirurgów, gastroenterologów i onkologów klinicznych ze Stanów Zjednoczonych, Kanady, Europy (Szwecji, Niemiec, Włoch i Irlandii) oraz Azji. W celu zobiektywizowania niniejszego opracowania użyto systemu komputerowego Delphi. Również w 2010 roku opracowano i opublikowano kolejną wersję klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [23]. Wprowadziła ona terminy dla guzów neuroendokrynych powszechnie akceptowane w Europie i Stanach Zjednoczonych: NET – guz neuroendokryny i NEC – rak neuroendokryny. Określenie *nowotwór neuroendokryny* może być stosowane jako synonim *guza neuroendokrynego*. Równocześnie przyjęto termin *neuroendok-*

TABELA 1.
Klasyfikacja WHO nowotworów neuroendokrynych przewodu pokarmowego w latach 1980, 2000 i 2010.

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
I. Rakowiak (<i>carcinoid</i>)	1. Wysoko zróżnicowany guz neuroendokryny (<i>well-differentiated endocrine tumour</i> , WDET) 2. Wysoko zróżnicowany rak neuroendokryny (<i>well-differentiated endocrine carcinoma</i> , WDEC) 3. Nisko zróżnicowany rak neuroendokryny (<i>poorly differentiated endocrine carcinoma</i> , PDEC)	1. Guz neuroendokryny G1 (<i>carcinoid</i>) (NET G1) 2. Guz neuroendokryny G2 (NET G2) 3. Rak neuroendokryny, typ wielko- lub drobnokomórkowy (<i>large cell or small cell type</i> , NEC)
II. <i>Mucocarcinoid</i> III. Postać mieszana rakowiak-gruczolakorak (<i>mixed forms carcinoid-adenocarcinoma</i>)	4. Rak mieszany egzokryno-endokryny (<i>mixed exocrine-endocrine carcinoma</i> , MEEC)	4. Mieszany rak gruczolowo-neuroendokryny (<i>mixed adenoneuroendocrine carcinoma</i> , MANEC)
IV. Zmiany pseudoguzowe (<i>pseudotumour lesions</i>)	5. Zmiany guzopodobne (<i>tumor-like lesions</i> , TLL)	5. Zmiany hiperplastyczne i przednowotworowe (<i>hyperplastic and preneoplastic lesions</i>)

ryny dla określenia nowotworów z komórek wykazujących ekspresję markerów nerwowych oraz mających cechy i fenotyp endokryny. Obecnie więc dysponujemy klasyfikacją WHO 2010, dwoma systemami TNM stopniującymi zaawansowanie NET, według ENETS i AJCC/UICC, oraz schematem raportu patologicznego zawierającym niezbędne i przydatne klinicznie dane według opracowania ekspertów europejskich, amerykańskich i azjatyckich [24–26]. Tabela 1 przedstawia zmiany w klasyfikacji WHO guzów neuroendokrynych w latach 1980–2010 [23].

Istotną cechą determinującą klasyfikację nowotworów neuroendokrynych jest wyraźny podział na dwie kategorie: wysoko i słabo zróżnicowane (*well-differentiated*, *poorly-differentiated neoplasms*). Niniejszy podział opiera się po pierwsze na ocenie morfologii guza, której punktem odniesienia są struktury tworzone przez komórki nienowotworowe. Drugim parametrem jest określenie stopnia dojrzałości (*grading*) guza, odzwierciedlające potencjalny przebieg kliniczny nowotworu. Wymieniony dwustopniowy podział NET jest podstawą systemów klasyfikacyjnych i decyzji terapeutycznych dotyczących tej grupy nowotworów. Nowotwory wysoko zróżnicowane tworzą mikroskopowe charakterystyczne struktury organoidne o morfologii litych gniazd, beleczek, układów rozetowych czy pseudogruzołowych. Komórki tworzące ten obraz zwykle są jednolite, ich chromatyna jądrowa jest drobnoziarnista, przypomina mieszaninę soli z pieprzem, a cytoplazma obfita zawiera ziarnistości neurosekrecyjne wykazujące silną i rozlaną immunoekspresję wobec markerów neuroendokrynych: synaptofizyny i chromograniny A.

W odróżnieniu od guzów wysoko zróżnicowanych guzy słabo zróżnicowane rzadko przypominają struktury nienowotworowe tworzone przez komórki neuroendokryne. Zwykle mają układ nieregularnych i rozlanych nacieków z komórek o nierównym obrysie jądra i zawierają cytoplazmę mniej obfitą oraz częściowo pozbawioną ziarnistości. Z tego więc powodu immunoekspresja markerów neuroendokrynych w guzach nisko zróżnicowanych bywa zmienna. Analizując potencjalny przebieg NET, można określić, że nowotwory o niskiej złośliwości (G1) charakteryzuje wieloletni i bezobjawowy przebieg, w odróżnieniu od agresywnych i źle rokujących nowotworów o wysokiej złośliwości (G3). Średni stopień złośliwości (G2) wiąże się z pośrednim rokowaniem NET. Tabela 2 przedstawia podział NET na dwie kategorie: wysoko i nisko zróżnicowane nowotwory neuroendokryne.

Kolejnym zagadnieniem jest nazewnictwo guzów neuroendokrynych czynnych hormonalnie. Stan czynnościowy nowotworów określany jest na podstawie objawów klinicznych, a guzy je wywołujące nazywane są terminami pochodzącymi od nazw hormonów, które je wywołują: *insulinoma*, *glucagonoma* lub *gastrinoma*. Są to nazwy kliniczne, natomiast niezależnie od nich guzy rozpoznawane są według tych samych zasad co nowotwory nieczynne hormonalnie. Zaleca się potwierdzenie ich rozpoznania markerami immunohistochemicznymi, takimi jak synaptofizyna i chromogranina, natomiast nie są wskazane badania ze specyficznymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko hormonom lub czynnym substancjom produkowanym przez komórki nowotworu.

TABELA 2.
Stopień złośliwości a stopień zróżnicowania morfologicznego nowotworów neuroendokrynych.

Stopień zróżnicowania morfologicznego	Stopień złośliwości (<i>grade</i>)
Wysoko zróżnicowane (<i>well-differentiated</i>)	Niski stopień (<i>low grade</i>), ENETS G1 Średni stopień (<i>intermediate grade</i>), ENETS G2
Nisko zróżnicowane (<i>poorly-differentiated</i>)	Wysoki stopień (<i>high grade</i>), ENETS G3

TABELA 3.
Ocena stopnia histologicznej dojrzałości nowotworów neuroendokrynych przewodu pokarmowego.

Stopień histologicznej dojrzałości NET (cecha G)	Aktywność mitotyczna/liczba figur podziału/10 dpw	Indeks proliferacyjny Ki67/% komórek
G1 – wysoko dojrzałe, o niskiej złośliwości	<2	≤2
G2 – średnio dojrzałe, o średniej złośliwości	2–20	3–20
G3 – nisko dojrzałe, o wysokiej złośliwości	>20	>20

STOPIEŃ DOJRZAŁOŚCI (*GRADING*)

Stopień histologicznej dojrzałości jest kluczową cechą mikroskopową o wartości prognostycznej i predykcyjnej w leczeniu chorych na NET przewodu pokarmowego. Jak wcześniej wspomniano, jest on niezależnym parametrem dzielącym nowotwory neuroendokrynne na trzy grupy, w zależności od przewidywanego przebiegu klinicznego choroby: o niskiej, średniej i wysokiej złośliwości. W tabeli 3 przedstawiono sposób oceny stopnia histologicznej złośliwości NET dwiema metodami, na podstawie liczby figur podziału liczonych w 10 dużych polach widzenia w mikroskopie przy powiększeniu 400× (1 dpw=2 mm²) oraz indeksu proliferacyjnego Ki67 badanego ekspresją immunohistochemiczną przeciwciała MIB1 liczoną liczbą komórek na 500–2000 badanych komórek w polu z komórkami wykazującymi największą barwną reakcję jądrową (*hot spot*). Jeśli stopień

i nie wprowadzono ich do rutynowego badania histopatologicznego. Z klinicznego punktu widzenia najistotniejszy jest podział nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego na dwie grupy, wysoko i słabo zróżnicowane (*well- i poorly-differentiated*), gdyż ma on znaczenie rokownicze, a także determinuje wybór metody leczenia chorych. Dla rozróżnienia obu grup nowotworów indeks Ki67 jest wyjątkowo przydatny, nawet w badaniu wycinka z guza. W nowotworach wysoko dojrzałych zwykle wynosi on od 1% do 20%, a w słabo zróżnicowanych o wysokiej złośliwości jest on znacznie wyższy – przyjmuje wartość powyżej 50% komórek. Mimo że wytyczne ENETS i klasyfikacja WHO 2010 zaakceptowały obie metody oceny stopnia dojrzałości NET, problem ten jest nadal dyskutowany między ekspertami [23, 24]. Oczekiwane są dalsze badania potwierdzające, że indeks Ki67 jest istotnym, klinicznie przydatnym parametrem NET. Zwrócono

TABELA 4.

Porównanie kryteriów diagnostycznych cechy T według ENETS i AJCC/UICC TNM nowotworów neuroendokrynnych trzustki i wyrostka robaczkowego.

Cecha T wg TNM	ENETS TNM trzustki	AJCC/UICC TNM trzustki	ENETS TNM wyrostka robaczkowego	AJCC/UICC TNM wyrostka robaczkowego
T1	Ograniczony do trzustki, <2 cm	Ograniczony do trzustki, <2 cm	≤1 cm; naciekanie mięśniówki właściwej	T1a ≤1 cm, T1b >1–2 cm
T2	Ograniczony do trzustki, 2–4 cm	Ograniczony do trzustki, >2 cm	≤2cm i <3 mm z inwazją tkanek przedsurowicówkowych/krezki wyrostka	>2–4 cm lub inwazja do kątnicy
T3	Ograniczony do trzustki, >4 cm, lub naciek dwunastnicy albo przewodu żółciowego	Naciek tkanek około trzustkowych bez inwazji do głównych pni naczyniowych (pnia trzewnego, tętnicy krezkowej górnej)	>2 cm lub >3 mm z inwazją tkanek przedsurowicówkowych/krezki wyrostka	>4 cm lub inwazja do okrężnicy
T4	Naciekanie przylegających narządów lub dużych naczyń	Naciekanie dużych naczyń	Naciekanie otrzewnej/innych narządów	Naciekanie otrzewnej/innych narządów

dojrzałości nowotworu oceniany dwiema metodami jest różny, należy wybrać wyższy stopień.

Sposób badania cechy G przez patologa jest metodą półilościową, na podstawie oceny okiem znakowanych komórek w mikroskopie świetlnym. Metoda ta wiąże się z możliwością otrzymania rozbieżnych wyników przez różnych patologów. Według opinii ekspertów panelu tworzącego wytyczne do rozpoznawania NET [24] tylko 53% uczestników uznało, że ocena indeksu proliferacyjnego Ki67 jest metodą powtarzalną i wystarczającą do podziału chorych na grupy rokownicze. W Europie obie metody oceny cechy G zostały przyjęte jako obowiązujące do oceny mikroskopowej NET, natomiast w Stanach Zjednoczonych nie zostały powszechnie zaakceptowane jako obligatoryjne przy badaniu NET. Komputerowe techniki wizualizacyjne do oceny aktywności proliferacyjnej komórek nie zostały dotychczas w pełni zaakceptowane

również uwagę, że pomiar aktywności proliferacyjnej dwiema metodami może dawać sprzeczne informacje na ten temat w niektórych przypadkach.

STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA (*STAGING*)

Obecnie istnieją dwie równoległe funkcjonujące klasyfikacje TNM: AJCC/UICC i ENETS, stosujące tę samą nomenklaturę [26]. Zasadnicze różnice dotyczą kryteriów oceny cechy T w guzach neuroendokrynnych wyrostka robaczkowego i trzustki. Drugą istotną różnicą jest nieuwzględnienie przez AJCC/UICC raków neuroendokrynnych o wysokiej złośliwości w klasyfikacji NET, a włączenie ich do systemu oceny zwykłych raków gruczołowych. W tabeli 4 przedstawiono kryteria diagnostyczne cechy T według ENETS i AJCC/UICC TNM nowotworów neuroendokrynnych trzustki i wyrostka robaczkowego [26].

PODSUMOWANIE

Mimo że nowotwory neuroendokrynne stanowią niejednorodną grupę pod względem umiejscowienia, typu komórki, stanu czynnościowego i przebiegu, to rozpoznawane są według jednolitej klasyfikacji opartej na ocenie typu guza według klasyfikacji WHO, stopnia dojrzałości (G) na podstawie indeksu proliferacyjnego Ki67 oraz stopnia zaawansowania (pTNM) według wytycz-

nych ENETS z 2006 i 2007 roku oraz AJCC/UICC z 2009 roku. Wymienione systemy kwalifikacyjne uwzględniają różnice anatomiczne guzów. Jednak z klinicznego punktu widzenia, rokowania chorych oraz wyboru optymalnej metody leczenia najistotniejszy jest podział NET na guzy wysoko i słabo zróżnicowane (*well-differentiated, poorly-differentiated neoplasms*).

Piśmiennictwo

1. Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M.: A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumours. *Cancer* 2003; 97: 934-959.
2. Maggard M.A., O'Connell J.B., Ko C.Y.: Updated population-based review of carcinoid tumours. *Annals of Surgery* 2004; 240: 117-122.
3. Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al.: One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 3063-3072.
4. Hauso O., Gustafsson B.I., Kidd M. et al.: Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008; 113: 2655-2664.
5. Ploekinger U., Kloepfel G., Wiedenmann B. et al.: The German NET-Registry: An Audit on the Diagnosis and Therapy of Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 349-363.
6. 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). *Annals of Oncology* 2010; 21: 1794-1803.
7. Niederle M.B., Hacki M., Kaserer K. et al.: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocrine-Related Cancer* 2010; 17: 909-918.
8. Godwin J.D.: Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. *Cancer* 1975; 36: 560-569.
9. Chetty R.: Requiem for the term "carcinoid tumour" in the gastrointestinal tract? *Can. J. Gastroenterol.* 2008; 22: 357-358.
10. Solcia E., Kloppel G., Sobin L.H. et al.: Histologic typing of Endocrine Tumours. W: WHO International Classification of Tumours. Springer-Verlag, Heidelberg 2000.
11. Rindi G., de Herder W.W., O'Toole D. et al.: Consensus Guidelines for the Management of patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: Why Such Guidelines and How We Went about it. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 155-157.
12. Ramage J.K., Goretzki P.E., 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.
13. Klöppel G., Rindi G., Anlauf M. et al.: Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch.* 2007; 451(supl. 1): 9-27.
14. Klöppel G., Couvelard A., Perren A. et al.: ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Towards a Standardized Approach to the Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 162-166.
15. Rindi G., Klöppel G., Alhman H. et al.: TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a trading system. *Virchows Arch.* 2006; 449: 395-401.
16. Rindi G., Klöppel G., Couvelard A. et al.: TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a trading system. *Virchows Arch.* 2007; 451: 757-762.
17. Kvols L.K., Brendtro K.L.: The North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) Guidelines. *Pancreas* 2010; 39: 705-706.
18. Maroun J., Kocha W., Kvols L. et al.: Guidelines for the diagnosis and management of carcinoid tumours. Part 1: The gastrointestinal tract. A statement from a Canadian National Carcinoid Expert Group. *Current Oncology* 2010; 13: 67-76.
19. Oberg K., Akerstrom G., Rindi G. et al.: Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21(suppl. 5): 223-227.
20. Washington M.K., Tang L.H., Berlin J. et al.: Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Neuroendocrine Tumors (Carcinoid Tumors) of the Colon and Rectum. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134: 176-180.
21. Kos-Kudła B., Bolanowski M., Handkiewicz-Junak D. et al.: Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomentowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). *Endokrynologia Polska* 2008; 59: 41-106.
22. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C.: UICC: TNM classification of malignant tumours, 7 th ed. Wiley-Blackwell, Oxford 2009.
23. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. (red.): WHO Classification of Tumours of the Digestive System. IARC, Lyon 2010: 13-14.
24. Klimstra D.E.S., Modlin I.R., Adsay N.V. et al.: Pathology Reporting of Neuroendocrine Tumors: Application of the Delphic Consensus Process to the Development of a Minimum Pathology Data Set. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010; 34: 300-313.
25. Klimstra D.S., Modlin I.R., Coppola D. et al.: The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. A Review of Nomenclature, Grading, and Staging System. *Pancreas* 2010; 39: 707-712.
26. Klöppel G., Rindi G., Perren A. et al.: 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.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Anna Nasierowska-Guttmejer
Zakład Patomorfologii CSK MSWiA
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
e-mail: anna.nasierowska@cskmswia.pl

WYTYCZNE DO BADANIA MAKROSKOPOWEGO I IMMUNOHISTOCHEMICZNEGO WEDŁUG ENETS [14] PRZEDSTAWIONO W TABELACH 5 I 6.

TABELA 5.

Wytyczne ENETS do badania makroskopowego materiału operacyjnego guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego.

BADANIE MAKROSKOPOWE MATERIAŁU OPERACYJNEGO
<p>Obowiązkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - określenie: umiejscowienia, liczby guza/-ów, wielkości - ocena wyglądu guza na przekroju: lity/torbielowaty, obecna martwica - ocena tkanek otaczających guz/inwazji do narządów sąsiednich - oznaczenie tuszem marginesu chirurgicznego - wypreparowanie węzłów chłonnych
<p>Warunkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pobranie i zabezpieczenie świeżego fragmentu guza do badań naukowych

TABELA 6.

Wytyczne ENETS do badania immunohistochemicznego nowotworów neuroendokrynych przewodu pokarmowego.

BADANIE IMMUNOHISTOCHEMICZNE
<p>Obowiązkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - immunohistochemiczna ocena markerów neuroendokrynych: <ul style="list-style-type: none"> a) synaptofizyny b) chromograniny A - immunohistochemiczna ocena aktywności proliferacyjnej: Ki67/MIB1
<p>Warunkowo:</p> <p>Immunohistochemiczne badanie ekspresji hormonów: insuliny, gastryny, serotoniny i innych, w przypadku objawów czynności hormonalnej guzów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena przerzutów do wątroby, węzłów chłonnych przy nieznanym punkcie wyjścia - przebiegu guzów czynnych hormonalnie - immunohistochemiczna ocena receptorów somatostatynowych (np. SSTR2) w celu terapeutycznym - immunohistochemiczna ocena ekspresji markerów naczyniowych w celu zbadania angioinwazyjności

PODSTAWOWE DANE RAPORTU HISTOPATOLOGICZNEGO NET WEDŁUG WYTYCZNYCH EUROPEJSKICH I AMERYKAŃSKICH [23–25]

TABELA 7.

Wytyczne podstawowe do raportu histopatologicznego guza pierwotnego w badaniu mikroskopowym ocenianym w wycinku i materiale operacyjnym.

Dane raportu histopatologicznego NET w materiale operacyjnym	Dane raportu histopatologicznego NET w wycinku z guza pierwotnego
<ul style="list-style-type: none"> - Umiejscowienie guza - Określenie stanu czynnościowego - Pomiar wielkości guza w 3 wymiarach - Opis nietypowego utkania histologicznego: typ komórki (jasne, oksyfilne, struktury gruczołopodobne i inne), wieloogniskowość, wyróżnienie komponentów NET o utkaniu mieszanym z minimalnym składnikiem wynoszącym 30% objętości masy guza - Ocena typu NET według klasyfikacji WHO 2010 - Określenie stopnia dojrzałości (G) - Ocena stopnia zaawansowania pTNM na podstawie głębokości naciekania - Ocena angioinwazyjności - Ocena naciekania pni nerwowych - Zbadanie marginesów chirurgicznych 	<ul style="list-style-type: none"> - Umiejscowienie guza - Określenie stanu czynnościowego - Pomiar wielkości guza w 3 wymiarach - Opis nietypowego utkania histologicznego: typ komórki (jasne, oksyfilne, struktury gruczołopodobne), wieloogniskowość - Ocena typu NET według klasyfikacji WHO 2010 - Ocena stopnia histologicznej dojrzałości (G)