

NOWOTWORY NEUROENDOKRYNNE ŻOŁĄDKA

ANNA NASIEROWSKA-GUTTMEJER

1. Wprowadzenie

Nowotwory neuroendokryne (*neuroendocrine tumor* – NET, guzy neuroendokryne; *neuroendocrine neoplasm* – NEN, nowotwory neuroendokryne) stanowią heterogenną grupę nowotworów rozwijających się z rozlanego systemu endokrynnego (wewnątrzwydzielniczego). Typ komórki i umiejscowienie guza decydują o przebiegu klinicznym i ich obrazie histopatologicznym.

Ujednolicenie metod badania materiału biopsyjnego i operacyjnego oraz standaryzacja rozpoznania z określeniem niezbędnych parametrów końcowego raportu histopatologicznego jest warunkiem wyboru adekwatnej metody leczenia, sukcesu prowadzonej terapii, jakości życia chorych i minimalizacji kosztów leczenia [1–3]. Szczególnego znaczenia nabierają wyżej wymienione metody stosowane w wypadku nowotworów, które wymagają kosztownej terapii celowanej, poprawiającej w znaczący sposób jakość i długość życia chorych na NEN. W wypadku braku pełnej diagnozy potwierdzonej badaniami immunohistochemicznymi w pierwszym ośrodku badającym NEN przeprowadza się konsultację preparatów i dokończenie badania histopatologicznego w innym ośrodku. Konieczność uzupełnienia diagnostyki zwiększa koszty, a niekiedy, przy pominięciu istotnych cech makro- i mikroskopowych w czasie pierwszej oceny patomorfologicznej, uniemożliwia ustalenie pełnego rozpoznania.

2. Zasady diagnostyki wspólne dla nowotworów neuroendokrynych, niezależnie od typu komórki, jej czynności wydzielniczej i lokalizacji guza

2.1. Nazewnictwo i klasyfikacja WHO

W 1907 r. Oberndorfer wyróżnił grupę nowotworów o łagodnym przebiegu charakteryzujących się następującymi cechami [4]:

- zwykle małą średnicą i wielogniskowością,
- nieróżnicowanym obrazem mikroskopowym z tworzeniem struktur przypominających gruczołowe, beleczkowe lub rozetkowe,
- ograniczonym charakterem wzrostu bez tendencji do naciekania,
- brakiem zdolności do dawania przerzutów,
- powolnym powiększaniem się guza, niezależnie od wielkości.

W ciągu kolejnych lat stwierdzono, że termin ten jest nieprawidłowy, gdyż rakowiaki wykazują zdolność do inwazji tkanek – tworzą małe grupy komórek zwane pączkami (*budding*) i dają przerzuty. Nazwa „rakowiak” nie określała biologii guza, wręcz była myląca. Do 2000 r. powszechnie ją jednak stosowano, mimo iż autorzy licznych publikacji, m.in. Chetty [5], zwracali uwagę, że jest ona archaiczna i nieprawidłowa.

Radykalne zmiany w nazewnictwie omawianej grupy nowotworów wprowadzono w 2000 r. [6], gdy termin „rakowiak” zastąpiono określeniem „guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego” (GEP ET, NET) i wprowadzono nową klasyfikację Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO). Na podstawie obrazu morfologicznego i stopnia dojrzałości (*grading* – G) ocenianej z uwzględnieniem immunohistochemicznej ekspresji aktywności proliferacyjnej Ki67 i liczby figur podziału wyróżniono w tej grupie nowotworów trzy kategorie: wysoko zróżnicowane guzy neuroendokryne oraz wysoko i nisko zróżnicowane raki neuroendokryne. Stworzono w ten sposób ujednolicony podział nowotworów na podstawie danych kliniczno-patologicznych, takich jak umiejscowienie narządowe, typ komórki, objawy zespołów klinicznych, wielkość guza, liczba figur podziału i angioinwazja [7–10]. Kryteria oceny stopnia dojrzałości (G) NET określono wg standardu ENETS. W 2006 r. i 2007 r. Rindi zaproponował podział TNM ENETS [11, 12], który został powszechnie wprowadzony do diagnostyki histopatologicznej NET.

Kolejne zmiany nastąpiły w 2010 r., gdy został przyjęty nowy podział NET na dwie podstawowe grupy: nowotwory wysoko i nisko zróżnicowane. Opierał się on po pierwsze na ocenie morfologii guza, której punktem odniesienia były struktury tworzone przez komórki nienowotworowe. Drugim parametrem był stopień dojrzałości (G) guza, który odzwierciedlał potencjalny przebieg kliniczny nowotworu [13–16]. Istotną różnicą w porównaniu z klasyfikacją z 2000 r. było po pierwsze określenie wysoko zróżnicowanych guzów i wysoko zróżnicowanych raków jednym terminem – „guzy/nowotwory neuroendokryne” (NEN), natomiast cecha G decydowała o ich stopniu dojrzałości (G1 lub G2). Po drugie, nisko dojrzałe raki neuroendokryne (G3) określono nazwą raka neuroendokrynnego (*neuroendocrine carcinoma* – NEC) drobno- i wielkokomórkowego, traktując je wg kryteriów diagnostycznych i terapii jak klasyczne raki. W tabelach I i II przedstawiono klasyfikacje WHO NEN z lat 1980, 2000 i 2010.

Stopień histologicznej dojrzałości (G) okazał się kluczową cechą mikroskopową o wartości prognostycznej i pre-

Tabela I. Klasyfikacje WHO nowotworów neuroendokrynych z 1980, 2000 i 2010 roku

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

Tabela II. Podstawowy podział nowotworów neuroendokrynych według klasyfikacji z 2010 r.

STOPIEŃ ZRÓŻNICOWANIA MORFOLOGICZNEGO	STOPIEŃ ZŁOŚLIWOŚCI (GRADE)
wysoko zróżnicowane (<i>well differentiated</i>)	niski stopień (<i>low grade</i>), ENETS G1, NET G1 średni stopień (<i>intermediate grade</i>), ENETS G2, NET G2
nisko zróżnicowane (<i>poorly differentiated</i>)	wysoki stopień (<i>high grade</i>), ENETS G3, NEC

dykcyjnej w leczeniu chorych na NET przewodu pokarmowego. Jak wcześniej wspomniano, jest on niezależnym parametrem dzielącym nowotwory neuroendokryne na trzy grupy w zależności od przewidywanego przebiegu klinicznego choroby: o niskiej (G1), średniej (G2) i wysokiej (G3) złośliwości [17–19]. W tabeli III przedstawiono sposób oceny stopnia histologicznej złośliwości NET dwoma metodami, na podstawie liczby figur podziału liczonych w 10 dużych polach widzenia w mikroskopie przy powiększeniu $400\times$ ($1\text{ dpw} = 2\text{ mm}^2$) oraz indeksu proliferacyjnego Ki67 metodą ekspresji immunohistochemicznej przeciwciała MIB1, wyrażoną liczbą komórek z ekspresją antygeny na 500–2000 badanych komórek w polu z komórkami wy-

kazującymi największą barwną reakcją jądrową (*hot spot*). Jeśli stopień dojrzałości nowotworu jest różny w wypadku oceny dwoma metodami, należy wybrać wyższy stopień. Wymieniony dwustopniowy podział NET jest podstawą systemów klasyfikacyjnych i decyzji terapeutycznych w wypadku tej grupy nowotworów.

Klasyfikacja WHO z 2010 r. wprowadziła podział nowotworów neuroendokrynych na dwie podstawowe kategorie różniące się zasadniczo diagnostyką, przebiegiem klinicznym i leczeniem. Podział ten przedstawiono w tabeli IV. Pierwszą grupę stanowiły wysoko dojrzałe nowotwory neuroendokryne (dawniej rakowiaki) NEN G1 i NEN G2, zbudowane z komórek przypominających prawidłowe komórki neuroendokryne, wykazujących ekspresję markerów neuroendokrynych (tj. wykazujących zwykle rozlaną reakcję na obecność synaptofizyny i/lub chromograniny A), ekspresję hormonów zależną od umiejscowienia guza oraz małą i średnią atypię jądrową, poniżej 20 figur podziału/10 dpw. Guzy tej kategorii klasyfikowane są i leczone wg kryteriów obowiązujących dla nowotworów neuroendokrynych.

Nowotwory z drugiej grupy, nisko dojrzałe, wysoce złośliwe nowotwory, NEC, zbudowane z małych lub dużych komórek, czasami tylko tworzących struktury przypominające neuroendokryne, wykazują silną i rozlaną ekspresję synaptofizyny i słabszą chromograniny A, dużą atypię

Tabela III. Kryteria oceny stopnia histologicznej dojrzałości nowotworów neuroendokrynych (cecha G)

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

Tabela IV. Zasady badania materiału cytologicznego i histopatologicznego w nowotworach neuroendokrynych

RODZAJ BADANEGO MATERIAŁU	WSKAZANIA, METODY OCENY
BAC – biopsja aspiracyjna cienkoigłowa	w przerzutach zweryfikowanych histologicznie pierwotnych guzów neuroendokrynych o znanym punkcie wyjścia
biopsja (wycinki) z guza pierwotnego lub przerzutów (wątroba, węzły chłonne)	materiał tkankowy utrwalony w formalinie, preparat bezpośrednio poddawany jest procesowi przygotowania technicznego (bez oceny makroskopowej)
materiał operacyjny	WARUNKOWO wskazane zamrożenie fragmentu guza przed utrwaleniem w formalinie OBYWIAZKOWO materiał utrwalony w formalinie, badany makroskopowo, poddawany procesowi przygotowania technicznego preparatów mikroskopowych

jądrową, martwicę i ponad 20 figur podziału/10 dpw. Ich synonimami są terminy „rak neuroendokryny drobno-komórkowy, wielkokomórkowy lub nisko zróżnicowany”. Klasyfikowane są one wg kryteriów przyjętych dla klasycznych raków występujących w danym narządzie. Leczeniu natomiast podlegają wg zasad powszechnie obowiązujących w onkologii.

Kolejna grupa to nowotwory określane terminem MANEC. Charakteryzują się one złożoną budową zawierającą dwie komponenty: gruczołową i neuroendokrynną, przy czym minimum 30% danego składnika decyduje o jego rozpoznaniu. Badania immunohistochemiczne z określonymi przeciwciałami potwierdzają rozpoznanie wymienionego typu nowotworu.

2.2. Obowiązkowe i warunkowe metody badania patomorfologicznego nowotworów neuroendokrynych

Wytyczne opracowane przez ENETS przedstawiają zasady badania materiału w zależności od jego rodzaju. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa nie jest zalecana jako metoda diagnostyczna w przypadku podejrzenia guza pierwotnego o różnicowaniu neuroendokrynym. Może ona być natomiast zastosowana w celu potwierdzenia przerzutu o znanym punkcie wyjścia.

Zasady opracowania materiału biopsyjnego z guza pierwotnego lub przerzutów oraz materiału operacyjnego przedstawiono w tabelach IV i V.

3. Różnice narządowe w diagnostyce nowotworów neuroendokrynych

W 1963 r. Williams i Sandler wprowadzili podział rakowiaków w zależności od ich umiejscowienia w cewie przewodu pokarmowego w odniesieniu do rozwoju embrionalnego. Autorzy ci wymienili trzy odcinki prajelita: przedni, środkowy i tylny, warunkujące anatomiczny i funkcjonalny podział omawianej grupy nowotworów. W tabeli VI przedstawiono charakterystykę nowotworów neuroendokrynych w zależności od ich umiejscowienia w poszczególnych anatomicznych odcinkach prajelita.

Lokalizacja nowotworu neuroendokrynnego w poszczególnych narządach układu pokarmowego determinuje jego przebieg kliniczny oraz wiąże się z określonymi wytycznymi diagnostycznymi [9]. Znajomość standardów narządowych w rozpoznawaniu NEN znajduje odzwierciedlenie w prawidłowym wyborze i monitorowaniu leczenia chorych [20–21].

3.1. Nowotwory neuroendokryne żołądka

Guzy neuroendokryne żołądka zwykle są nieczynnymi hormonalnie guzami z komórek ECL (*enterochromaffin-like*) produkujących histaminę, które przeważnie występują w trzonie i dnie żołądka. Rzadziej spotykane są liczne w odźwierniku komórki G produkujące gastrynę, komórki D produkujące somatostatynę rozproszone w małej ilości w całym żołądku oraz bardzo rzadko spotykane w żołądku komórki EC produkujące serotoninę. Guzy neuroendokryne żołądka dzieli się na 4 typy w zależności od ich cech kliniczno-morfologicznych. Charakterystykę poszczególnych grup nowotworów przedstawiono w tabeli VII.

Typ 1 NEN żołądka występuje najczęściej. Rozwija się w błonie śluzowej żołądka w przebiegu zapalenia zanikowego z towarzyszącą hipergastrinemią w postaci mnogich polipów i guzków w trzonie żołądka. Prekursorem jest linijna lub guzkowa hiperplazja komórek ECL, która wiąże się ze wzrostem ryzyka rozwoju ECLoma. Zmiany typu 1 są zwykle łagodne, mogą zanikać po resekcji odźwiernika. Przerzuty do węzłów chłonnych występują sporadycznie i zwykle w wypadku guzków o średnicy powyżej 2 cm. Diagnostyka patomorfologiczna wymaga w przypadku stwierdzenia mnogich polipów żołądka odróżnienia ECLoma od innych zmian typu polipów hiperplastycznych, zapalnych, gruczołaków lub wczesnego raka typu 0 I. Zalecane jest pobieranie biopsji z różnych zmian, zwłaszcza różniących się wyglądem makroskopowym. Wskazane jest także zbadanie wycinka z dna żołądka celem weryfikacji zapalenia zanikowego (ryc. 1.–3.).

Typ 2 NEN występuje rzadko i zwykle w przebiegu zespołu MEN-1 z zespołem Zollingera-Ellisona. W odróżnieniu od typu 1 w 30% przypadków dochodzi do wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych. Zwykle są to guzki o średnicy powyżej 2 cm naciekające mięśniówkę właściwą i wykazujące cechy angioinwazyjności.

Tabela V. Zasady badania makroskopowego materiału operacyjnego nowotworów neuroendokrynych [7, 22, 23]

BADANIE MAKROSKOPOWE MATERIAŁU OPERACYJNEGO NEN	
Obowiązkowo:	
– określenie umiejscowienia, liczby guzów, wielkości (trzy wymiary)	
– ocena wyglądu guza na przekroju: lity/torbielowaty, obecna martwica	
– ocena tkanek otaczających guz/inwazji narządów sąsiednich	
– oznaczenie tuszem marginesu chirurgicznego	
– wypreparowanie węzłów chłonnych	
Warunkowo:	
– pobranie i zabezpieczenie świeżego fragmentu guza do badań naukowych	
Badanie immunohistochemiczne	
Obowiązkowo:	
– immunohistochemiczna ocena markerów neuroendokrynych:	
a) synaptofizyny	
b) chromograniny A	
– immunohistochemiczna ocena aktywności proliferacyjnej: Ki67/MIB1	
Warunkowo:	
Immunohistochemiczne badanie ekspresji hormonów, takich jak insulina, gastryna, serotonina i inne, w wypadku objawów czynności hormonalnej guzów:	
– ocena przerzutów guzów hormonalnie czynnych do wątroby lub węzłów chłonnych przy nieznanym punkcie wyjścia	
– potwierdzenie objawów klinicznych guzów czynnych hormonalnie	
– immunohistochemiczna ocena receptorów somatostatynowych (np. SSTR2) w celu terapeutycznym	
– immunohistochemiczna ocena ekspresji markerów naczyniowych w celu zbadania angioinwazyjności	

Tabela VI. Charakterystyka nowotworów neuroendokrynych przewodu pokarmowego w przednim, środkowym i tylnym odcinku prajelita [16]

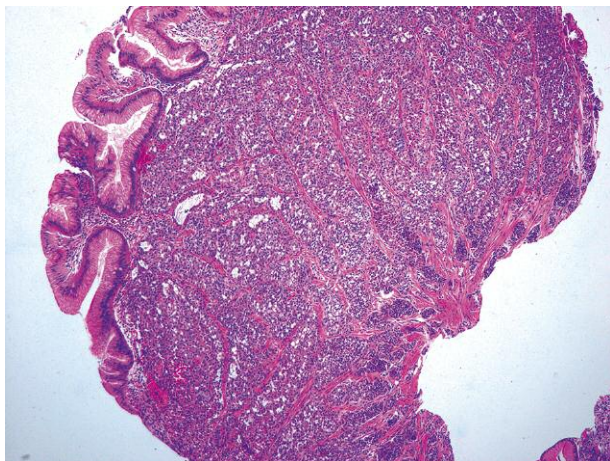
	PRZEDNI ODCINEK PRAJELITA (25%)	ŚRODKOWY ODCINEK PRAJELITA (40–60%)	TYLNY ODCINEK PRAJELITA (15–35%)
Lokalizacja guza	żołądek, proksymalna dwunastnica	jelito cienkie, kątnica, wyrostek robaczkowy, proksymalna okrężnica	dystalna okrężnica, odbytnica
Immunohistochemia:			
– chromogranina A	86–100%	82–92%	40–58%
– nieswoista enolaza	90–100%	95–100%	80–87%
– synaptofizyna	50%	95–100%	94–100%
– serotonina	33%	86%	45–83%
Inne IHC markery	rzadko, <i>pancreatic polypeptide</i> , histamina, gastryna, somatostatyna, VIP, ACTH	<i>prostatic acid phosphatase</i> + (20–40%)	<i>prostatic acid phosphatase</i> + (20–82%)
Zespół rakowiaka	rzadko	5–39%	rzadko

U osób z podejrzeniem zespołu MEN-1 w przypadkach z ECLoma i zespołem Zollingera-Ellisona lub z wywiadem rodzinnym wskazującym na występowanie MEN-1 lub mnogich guzków bez cech zapalenia zanikowego żołądka zalecane są badania mutacji germinalne. Badanie mutacji somatycznych w NEN żołądka nie jest wskazane.

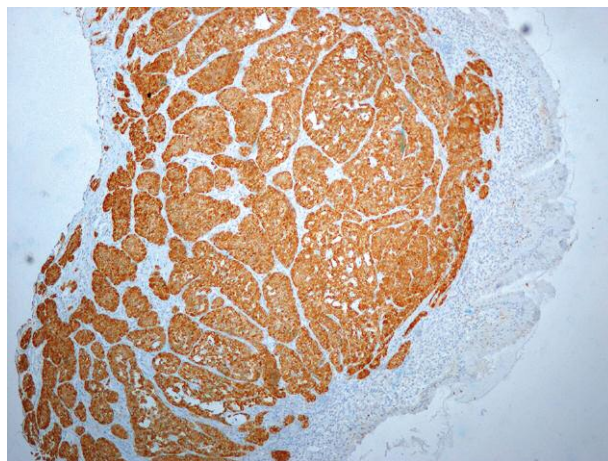
Typ 3 (NEC) jest drugim co do częstości występowania nowotworem neuroendokrynym żołądka. Jest on guzem sporadycznym, niezwiązanym z zapaleniem zanikowym lub hiperplazją komórek neuroendokrynych. Średnica nowotworu powyżej 2 cm, angioinwazja i naciekanie mięśniówki właściwej są czynnikami ryzyka powstawania przerzutów.

Tabela VII. Typy nowotworów neuroendokrynych żołądka [24]

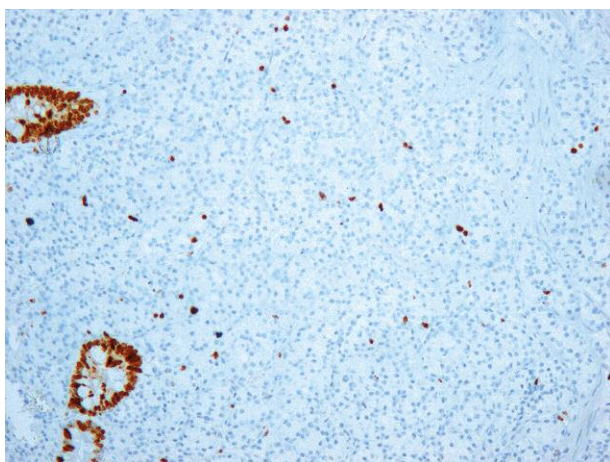
	TYP 1	TYP 2	TYP 3	TYP 4
Częstość	70–80%	rzadko	10–15%	rzadko
Wielkość	0,5–1,0 cm	zwykle do 1,5 cm	zmienna, większość > 2 cm	duża masa guzowata
Liczba guzów	mnogie, małe guzki, polipy	mnogie	pojedynczy	pojedynczy
Lokalizacja	trzon	trzon	cały żołądek	cały żołądek
Zmiany współistniejące	hipergastrinemia przewlekłe zapalenie zanikowe ECL hiperplazja	MEN typ 1, hipergastrinemia zespół Zollingera-Ellisona	sporadyczny	sporadyczny
Przebieg kliniczny	zwykle łagodny, ograniczony do błony śluzowej, podśluzowej	30% przerzuty	71% guzów > 2 cm inwazja <i>muscularis propria</i> , naczyń, węzłów	wysoko złośliwy rak, zwykle przerzuty, złe rokowanie
Cechy demograficzne	70–80% kobiety 50.–60. rok życia	kobiety = mężczyźni średnia wieku 50 lat	częściej mężczyźni, średnia wieku 55 lat	częściej mężczyźni



Rycina 1. Nowotwór neuroendokryny G1, 1 typ NEN żołądka, HE



Rycina 2. Nowotwór neuroendokryny G1, 1 typ NEN żołądka, synaptofizyna



Rycina 3. Nowotwór neuroendokryny G1, 1 typ NEN żołądka, Ki67/MIB 1 poniżej 2%

Typ 4 NEN (NEC) jest sporadycznym rakiem neuroendokrynym o wysokiej złośliwości występującym w postaci dużej masy guzowatej, zwykle z przerzutami w momencie rozpoznania. Jest to nowotwór o złym rokowaniu, szybkim i agresywnym przebiegu.

Istotnym czynnikiem prognostycznym w nowotworach neuroendokrynych żołądka jest wielkość guza. Średnica powyżej 2 cm wiąże się z głębokim naciekaniami i powstawaniem przerzutów do węzłów chłonnych. Guzki o średnicy 0,5 cm lub powyżej kwalifikowane są jako nowotwory neuroendokryne, natomiast mniejsze, poniżej 0,5 cm, określa się jako guz in situ, dysplazja lub hiperplazja komórek neuroendokrynych.

Diagnostyka NEN żołądka opiera się na badaniu histopatologicznym polipów po ich endoskopowym wycięciu w wypadku 1 i 2 typu NEN (NEN G1, NEN G2) lub materiału operacyjnego w wyniku resekcji żołądka z węzłami chłonnymi w typach 3 i 4 NEN (NEC) żołądka.

Tabela VIII. Kryteria podziału NEN żołądka według WHO i CAP (2011) [23]

WYSOKO DOJRZAŁY NOWOTWÓR NEUROENDOKRYNNY
Łagodny: Nieczynne guzy ograniczone do błony śluzowej i podśluzowej, bez cech angioinwazji i średnicy nie większej niż 1 cm
Guzy neuroendokrynne o średnicy 0,5–1 cm w błonie śluzowej żołądka – <i>microneuroendocrine tumors</i>
O nieokreślonym potencjale: Nieczynne, ograniczone do błony śluzowej i podśluzowej, z angioinwazją lub bez angioinwazji i wielkości od 1 cm do 2 cm
WYSOKO DOJRZAŁY RAK NEUROENDOKRYNNY
O niskim potencjale złośliwości
Nieczynne guzy naciekające mięśniówkę właściwą lub głębiej, lub z przerzutami, lub ponad 2 cm średnicy
Wszystkie sporadyczne NET (typ 3) i niektóre typu 1 i 2 żołądka
Wszystkie guzy czynne hormonalnie, włączając małe <i>gastrinoma</i>

Tabela IX. Klasyfikacja TNM UICC/AJCC, 2011

CECHA pT	KOMENTARZ
TX	pierwotny guz nie był badany
T0	brak utkania guza
Tis	guz/nowotwór <i>in situ</i> poniżej 0,5 cm ograniczony do błony śluzowej
T1	naciek błony śluzowej i/lub podśluzowej, guz ≤ 1 cm
T2	naciek mięśniówki właściwej, guz powyżej 1 cm
T3	naciek tkanek przedsurowicówkowych
T4	naciek surowicówki lub innych narządów, lub przylegających struktur

Raport histopatologiczny NEN żołądka powinien zawierać typ nowotworu wg WHO, stopień jego dojrzałości (G) na podstawie aktywności proliferacyjnej Ki67/MIB1 i liczbę figur podziału oraz stopień zaawansowania pTNM [24]. Wskazane jest także określenie kliniczno-patologicznego typu nowotworu neuroendokrynnego (1, 2, 3 lub 4). Tabela VIII przedstawia alternatywną klasyfikację WHO nowotworów neuroendokrynnych wg wytycznych *College of American Pathologists* (CAP). W tabeli IX przedstawiono klasyfikację TNM UICC/AJCC z 2011 r. Jest ona porównywalna z klasyfikacją TNM ENETS.

Piśmiennictwo

- 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.
- Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010; 21: 1794-1803.
- Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. 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. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 909-918.
- Godwin JD 2nd. Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. *Cancer* 1975; 36: 560-569.
- Chetty R. Requiem for the term "carcinoid tumour" in the gastrointestinal tract? *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 357-358.
- Solcia E, Kloppel G, Sobin LH, et al. Histologic typing of endocrine tumours. In: WHO International Classification of Tumours. Springer-Verlag, Heidelberg 2000.
- Rindi G, de Herder WW, O'Toole D, Wiedenmann B. 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.
- Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 31-39.
- Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, et al. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007; 451 Suppl 1: 9-27.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kvols LK, Brendtro KL. The North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) Guidelines. *Pancreas* 2010; 39: 705-706.

14. 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. *Curr Oncol* 2006; 13: 67-76.
15. Oberg K, Akerström G, Rindi G, Jelic S. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: 223-227.
16. Washington MK, Tang LH, 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.
17. Kos-Kudła B, Bolanowski M, Handkiewicz-Junak D i wsp. Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynnego układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). *Endokrynologia Polska* 2008; 59: 41-106.
18. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. UICC: TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Wiley-Blackwell, Oxford 2009.
19. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.). WHO Classification of tumours of the digestive system. IARC, Lyon 2010: 13-14.
20. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, 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.
21. Nasierowska-Guttmejer A, Malinowska M. Guzy neuroendokrynnego układu pokarmowego (GEP NET) – dyskusja wokół nazewnictwa i klasyfikacji. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2006; 1: 16-21.
22. www.guzynet.pl
23. Kos-Kudła B, Blicharz-Dorniak J, Handkiewicz-Junak D, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-enteropancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol* 2013; 64: 418-443.
24. Rydzewska G, Cichocki A, Cwikła JB, et al. Gastroduodenal neuroendocrine neoplasms including gastrinoma management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol* 2013; 64: 444-458.