



Nowotwory neuroendokrynne trzustki — zasady postępowania (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)

Pancreatic neuroendocrine neoplasms — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)

Beata Kos-Kudła¹, Alicja Hubalewska-Dydejczyk², Katarzyna Kuśnierz³, Paweł Lampe³, Bogdan Marek⁴, Anna Nasierowska-Guttmejer⁵, Ewa Nowakowska-Duńska⁶, Joanna Pilch-Kowalczyk⁷, Anna Sowa-Staszczak⁸, Violetta Rosiek¹

oraz pozostali Uczestnicy II Konferencji Okrągłego Stołu (afiliacje na końcu tego rozdziału)

Elżbieta Andrysiak-Mamos, Tomasz Bednarczuk, Jolanta Blicharz-Dorniak, Marek Bolanowski, Andrzej Cichoński, Jarosław B. Cwikła, Andrzej Deptała, Wanda Foltyn, Daria Handkiewicz-Junak, Marek Hartleb, Michał Jarząb, Arkadiusz Jeziorski, Dariusz Kajdaniuk, Grzegorz Kamiński, Aldona Kowalska, Robert Król, Leszek Królicki, Jolanta Kunikowska, Dariusz Lange, Anna Lewczuk, Magdalena Londzin-Olesik, Przemysław Majewski, Gabriela Meleń-Mucha, Andrzej Nowak, Waldemar Patkowski, Marek Ruchała, Sławomir Rudzki, Philippe Ruszniewski, Grażyna Rydzewska, Teresa Starzyńska, Katarzyna Steinhof-Radwańska, Janusz Strzelczyk, Wojciech Zajęcki, Anna Zemczak, Piotr Zdunowski

¹Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

²Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

³Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁴Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁵Zakład Patomorfologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych, Warszawa;

Uniwersytet J. Kochanowskiego, Kielce

⁶Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁷Katedra Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁸Zakład Medycyny Nuklearnej, Szpital Uniwersytecki, Kraków

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2013; 64 (6): 459–479

Streszczenie

W niniejszej publikacji przedstawiono zaktualizowane zalecenia dotyczące diagnostyczno-terapeutycznego postępowania w nowotworach neuroendokrynnych trzustki (PNEN) zaproponowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych. Dotyczą one diagnostyki biochemicznej (oznaczanie specyficznych i niespecyficznych markerów neuroendokrynnych) i lokalizacyjnej (z uwzględnieniem EUS, CT, MR, scyntygrafii receptorów somatostatynowych z użyciem analogów znakowanych ⁶⁸Ga lub ⁹⁹Tc). Duże znaczenie ma rozpoznanie histopatologiczne, które determinuje dalsze postępowanie z chorymi na PNEN i musi być potwierdzone badaniem immunohistochemicznym. Terapia PNEN wymaga współpracy wielodyscyplinarnej grupy doświadczonych specjalistów zajmujących się nowotworami neuroendokrynnymi. Leczenie chirurgiczne jest podstawową metodą postępowania. Dalsza terapia wymaga wielokierunkowego działania, dlatego omówiono zasady bioterapii, leczenia izotopowego, chemioterapii oraz celowanego leczenia molekularnego. (Endokrynol Pol 2013; 64 (6): 459–479)

Słowa kluczowe: nowotwory neuroendokrynne trzustki; czynne hormonalnie; nieczynne hormonalnie; diagnostyka; terapia; zalecenia

Abstract

We present revised diagnostic and therapeutic guidelines for the management of pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNENs) proposed by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours. These guidelines refer to biochemical (determination of specific and nonspecific neuroendocrine markers) and imaging diagnostics (EUS, CT, MR, and radioisotope examination with a ⁶⁸Ga or ⁹⁹Tc labelled somatostatin analogue). A histopathological diagnostic, which determines the further management of patients with PNENs, must be necessarily confirmed by immunohistochemical tests. PNENs therapy requires collaboration between a multidisciplinary team of specialists experienced in the management of these neoplasms. Surgery is the basic form of treatment. Medical therapy requires a multidirectional procedure, and therefore the rules of biotherapy, peptide receptor radionuclide therapy, chemotherapy and molecular targeted therapy are discussed. (Endokrynol Pol 2013; 64 (6): 459–479)

Key words: pancreatic neuroendocrine neoplasms; functioning; non-functioning; diagnosis; therapy; guidelines



Prof. dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła, Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Ceglana 35, 40–952 Katowice, tel./faks: +48 32 358 13 66, e-mail: endoklin@sum.edu.pl

1. Epidemiologia, rokowanie/przeżycie

1.1. Nowotwory neuroendokrynne trzustki (z wyjątkiem gastrinoma)

Zapadalność na nowotwory neuroendokrynne trzustki (PNEN, *pancreatic neuroendocrine neoplasms*) wynosi około 0,32/100 000 osób/rok i stanowią około 30% wszystkich GEP-NEN. Wśród neuroendokrynych guzów trzustki 45–60% (w niektórych rejestrach do 90%) to guzy **hormonalnie nieczynne**. Mimo braku objawów hipersekcji hormonalnej wykazują one zdolność do produkcji niektórych substancji, na przykład polipeptydu trzustkowego, chromograniny A, neuronospecyficznego enolazy, podjednostki β -hCG, kalcytoniny, neurotensyny i innych peptydów. Z kolei 40–55% PNEN wykazuje nadmierną czynność hormonalną (**guzy hormonalnie czynne**), co przekłada się na odpowiednie objawy kliniczne [1–3].

Do hormonalnie czynnych PNEN należą [1, 4]:

- *Insulinoma* — produkujący insulinę,
- *gastrinoma* — produkujący gastrynę,
- *glukagonoma* — produkujący glukagon,
- *vipoma* — produkujący wazoaktywny peptyd jelitowy,
- *PPoma* — produkujący polipeptyd trzustkowy (klasyfikowany często, jako guz hormonalnie nieczynny),
- *somatostatynoma* — produkujący somatostatynę.

Do bardzo rzadkich PNEN hormonalnie czynnych należą: CRHoma — produkujący CRH — hormon stymulujący wytwarzanie kortykotropiny, kalcytoninoma — produkujący kalcytoninę, GHRHoma — produkujący GHRH — somatoliberynę, neurotensinoma — produkujący neurotensynę, ACTHoma — produkujący ACTH — kortykotropinę, PTHrPoma — produkujący peptyd podobny do parathormonu, guz produkujący reninę — *reninoma*, guz produkujący hormon luteinizujący — *LH-oma*, guz produkujący erytropoetynę, guz produkujący insulinopodobny czynnik wzrostu 2 (IGF-2).

Do najczęstszych PNEN hormonalnie czynnych należą *insulinoma* i *gastrinoma* [1, 4] (zostały szczegółowo opisane w rozdziale dotyczącym NEN żołądka i dwunastnicy).

1.2. Charakterystyka kliniczna PNEN

Insulinoma — guz insulinowy trzustki jest najczęstszym hormonalnie czynnym guzem neuroendokrynym tego narządu. U około 1% chorych możliwa jest lokalizacja pozatrzustkowa (dwunastnica, żołądek, drogi żółciowe, płuca) [5]. Częstość jego występowania jest szacowana na 1–3 przypadków/1 000 000/rok. Największą zachorowalność obserwuje się w piątej dekadzie życia (między 40. a 45. rokiem życia), nieco

częściej chorują kobiety (60%). Guzy złośliwe stanowią poniżej 10% wszystkich przypadków [4]. *Insulinoma* najczęściej występuje pojedynczo, jedynie u około 10% chorych guzy te są mnogie (często w zespole mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 [MEN1, *multiple endocrine neoplasia type 1*]). W około 4–5% stanowią składową zespołu MEN1 [4, 5, 7, 8]. **Objawy kliniczne** są konsekwencją hipoglikemii, a nie obecności guza (na ogół jego średnica nie przekracza 2 cm). Wynikają one z neuroglikopenii: bóle i zawroty głowy, zaburzenia ostrości widzenia, podwójne widzenie, zmiany w zachowaniu, splątanie, zaburzenia koncentracji, niepamięć wsteczna, senność, omamy, urojenia i drgawki. U około 12% dochodzi do utraty przytomności z napadem drgawek typu *grand mal*. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do śmierci. Zmniejszenie glikemii powoduje też zwiększenie wydzielania amin katecholowych i w związku z tym mogą wystąpić: zblednięcie skóry, wzmożona potliwość, drżenie rąk, nudności, kołatanie serca, uczucie głodu (częste zwiększenie masy ciała) i osłabienie. Choć napady hipoglikemii pojawiają się na ogół wiele godzin po posiłku, często w godzinach porannych, w sposób nieregularny, z różną długością trwania, to u około 6% chorych hipoglikemie mogą występować jedynie wczesnie po posiłku [9]. Mogą być spowodowane wysiłkiem fizycznym, spożyciem alkoholu etylowego czy stosowaniem diety niskokalorycznej [4, 6, 7, 10–12].

Rozpoznanie *insulinoma* ułatwia stwierdzenie triady Whipple'a:

1. Objawy kliniczne sugerujące hipoglikemię;
2. W trakcie objawów udokumentowany spadek glikemii (< 40 mg/dl; 2,2 mmol/l);
3. Objawy ustępują szybko po przyjęciu węglowodanów.

Rokowanie: w łagodnych guzach bardzo dobre, u ponad 95% z tych chorych uzyskuje się całkowite wyleczenie w następstwie zabiegu operacyjnego. U chorych, u których stwierdza się obecność przerzutów odległych średnia przeżycia jest krótsza niż 2 lata. Średnica guza > 2 cm, Ki-67 $> 2\%$, różne zaburzenia molekularne i chromosomalne, na przykład utrata fragmentu 3p lub 6q to czynniki związane ze skróceniem przeżycia [6–8, 10–13].

Gastrinoma — guz gastrynowy omówiono w rozdziale „Nowotwory neuroendokrynne żołądka i dwunastnicy z uwzględnieniem *gastrinoma* — zasady postępowania (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych)” (patrz str. 29–44).

Pozostałe guzy zaliczane są do grupy **rzadkich hormonalnie czynnych guzów neuroendokrynych trzustki** (RF-PNEN, *rare functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms*). Mogą one występować w trzustce,

jak również w innych lokalizacjach. Objawy kliniczne związane z obecnością takiego guza odzwierciedlają działanie hormonu wydzielanego przez ten guz. W przypadku bardzo rzadko występujących guzów niejednokrotnie istnieją wątpliwości co do interpretacji pojawiających się objawów [4, 6].

Rzadkie hormonalnie czynne guzy neuroendokrynne trzustki stanowią < 10% PNEN. U znaczącej liczby (40–90%) chorych z RF-PNEN w chwili rozpoznania obecne są przerzuty do wątroby [4, 6, 14].

VIPpoma (zespół Venera-Morrisona, cholera trzustkowa, zespół WDHA [*watery diarrhoea*, hipokaliemia, achlorhydria]): częstość występowania — 0,05–0,2/1 000 000/rok, guzy złośliwe 40–70%, w około 3–6% składowa MEN1; lokalizacja — głównie trzon trzustki (90%), również układ współczulny, wątroba, nadnercza; objawy — biegunka (90–100%), hipokaliemia (80–100%), odwodnienie (83%), kwasica, rzadziej zaczerwienienie skóry, hiperkalcemia, nietolerancja glukozy i zaburzenia czynności pęcherzyka żółciowego [4, 15–18].

Glucagonoma: częstość występowania — 0,01–0,1/1 000 000/rok, guzy złośliwe 50–80%; w 1–20% są składową MEN1; lokalizacja — trzon trzustki; objawy — rumień nekrolityczny (67–90%), nietolerancja glukozy (38–87%), zmniejszenie masy ciała (66–96%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i języka, biegunka i hipoaaminoacystemia [4, 15–18].

Somatostatynoma: występowanie bardzo rzadkie, guzy złośliwe > 70%, w 45% współistnienie z MEN-1; lokalizacja — trzustka (55%), dwunastnica/jelito cienkie (44%); objawy — kamica żółciowa (65–90%), cukrzyca (63–90%), biegunka (35–90%) oraz zmniejszenie masy ciała [4, 15–18].

GHRHoma: częstość występowania nieznana, guzy złośliwe > 60%, lokalizacja — trzustka (30%), płuca (54%), jelito cienkie (7%), inne (9%), składowa MEN1 w 16%; objawy — cechy kliniczne akromegalii [4, 15, 16].

ACTHoma: występowanie rzadkie, guzy złośliwe > 95%, lokalizacja trzustkowa (4–16%), pozostałe lokalizacja pozatrzustkowa, rzadko składowa MEN1; objaw — zespół Cushinga [4, 15, 16].

PNEN powodujący zespół rakowiaka: wydziela serotoninę lub tachykininy, bardzo rzadki; lokalizacja trzustkowa < 1%, guzy złośliwe 60–88%, rzadko składowa MEN1; objawy — zespół rakowiaka [4, 15, 16].

PTHrPoma: bardzo rzadka lokalizacja trzustkowa, guzy złośliwe 84%, rzadko składowa MEN1; objawy — zespół hiperkalcemiczny lub w przypadku przerzutów w wątrobie bóle brzucha [4, 15, 16].

Rokowanie: w RF-PNEN jest zależne od wielkości guza i obecności przerzutów odległych. Pięcioletnie przeżycie w zaawansowanym stadium choroby szacuje się na 29–45%. O złym rokowaniu stanowią: Ki-67 >

2%, obecność przerzutów odległych, zaburzeń chromosomalnych oraz obecność cytokeratyny-19 [4, 6, 13, 15, 16, 19].

Nieczynne hormonalnie nowotwory neuroendokrynne trzustki (NF-PNEN, *non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms*) nie są przyczyną wystąpienia charakterystycznych objawów hipersekcji hormonalnej. W części guzów metodami immunohistochemicznymi wykazywano obecność różnych substancji hormonalnych, które są przez nie produkowane, jednak niewydzielane do krwi (lub wydzielane w tak małej ilości, że nie powodują objawów klinicznych). Większość z nich to guzy wysokozróżnicowane. Występują one z częstością 1,8/1 000 000/rok u kobiet i 2,6/1000 000/rok u mężczyzn. Częstość ich wykrywania zwiększa się wraz z wiekiem, ze szczytem zachorowań w 6. i 7. dekadzie życia. W 3–53%, średnio w 19% współistnieją z zespołem MEN1 (przy czym częstość ta jest zależna od wieku — częściej w wieku starszym) oraz w 13–17% z VHL [3, 20–23].

Objawy: NF-PNEN zwykle rozpoznawane są późno, kiedy osiągają znaczne rozmiary, powodują ucisk lub naciekanie sąsiednich narządów lub dają odległe przerzuty [2, 3]. Do najczęstszych objawów należą: ból brzucha (35–78%), chudnięcie (20–35%), brak apetytu i wymioty (45%). Rzadziej obserwuje się krwotoki wewnętrzne (4–20%), żółtaczkę (17–50%) lub macalny guz w jamie brzusznej (7–40%) [2, 24–26]. Ostatnie badania autorów włoskich wskazują, że przerzuty w wątrobie obserwowane są u 32% chorych, u których po raz pierwszy zdiagnozowany jest NF-PNEN [27]. Ta wartość jest istotnie mniejsza w stosunku do wcześniejszych badań (46–73%) [21, 28–30].

Rokowanie: W aktualnie dostępnych badaniach średnią przeżycia chorych z NF-PNEN określono na 38 miesięcy, przy 5-letnim przeżyciu wynoszącym 43% [2, 21]. Chorzy z odległymi przerzutami przeżywali średnio około 23 miesiące w porównaniu z 70 i 124 miesiącami przeżycia w sytuacji jedynie regionalnego zaawansowania choroby [2, 21, 31]. Stopień zróżnicowania histologicznego guza stanowi również istotny czynnik wpływający na długość przeżycia [2, 32]. Innymi niekorzystnymi rokowniczo czynnikami są wiek > 40 lat, duża dynamika rozwoju przerzutów w wątrobie (25% przyrost ich objętości w czasie 6–12 miesięcy) oraz pojawienie się przerzutów w kościach [2, 33, 34].

2. Diagnostyka

2.1. Diagnostyka biochemiczna

Diagnostyka biochemiczna hormonów i markerów wydzielanych przez nowotwory neuroendokrynne (NEN, *neuroendocrine neoplasms*) może być przydatna w trzech aspektach: początkowego rozpoznania choroby, oceny skuteczności leczenia i rokowania.

2.1.1. Nieczynne hormonalnie NEN trzustki (NF-PNEN, *non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms*)

W badaniach biochemicznych PNEN może być wykorzystana **chromogranina A** (CgA, *chromogranin A*), która jest markerem większości NEN. Z kolei stężenie chromograniny B (CgB) może być podwyższone, w przypadku gdy stężenie CgA znajduje się w zakresie wartości referencyjnych [2, 35, 36].

Nieczynne hormonalnie guzy trzustki często wydzielają **polipeptyd trzustkowy** (PP, *pancreatic polypeptide*). Jednoczesne oznaczanie stężenia CgA i PP zwiększa czułość diagnostyczną NEN trzustki z 74 do 90%. Polipeptyd trzustkowy jest wydzielany w dużych ilościach przez znaczną część NEN całego przewodu pokarmowego (50–80% NEN trzustki).

W diagnostyce biochemicznej nieczynnych hormonalnie NEN czasami wykorzystuje się **neuronospecyficzną enolazę** (NSE, *neuron specific enolase*) oraz podjednostkę β **ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej** (hCG, *human chorionic gonadotropin*). Neuronospecyficzną enolazę oznacza się głównie w NEC, jeśli stężenie CgA jest prawidłowe.

Stężenie niektórych peptydów znacząco wzrasta po posiłkach, głównie takich jak insulina, gastryna i PP, i może utrzymywać się na podwyższonym poziomie nawet ponad 6 godzin po posiłku [4]. Z tego powodu powinno się pobierać krew dla ich oznaczenia wyłącznie rano na czczo. Dla niektórych markerów, na przykład CgA krew nie musi być pobierana na czczo. Jeżeli próbki krwi nie zostały pobrane na czczo, to powinna być zamieszczona o tym informacja dla zapewnienia właściwej interpretacji przez laboratorium. Ponadto stężenia wszystkich markerów NEN we krwi, z wyjątkiem insuliny, są podwyższone u chorych z niewydolnością nerek, stąd interpretacja wyników u tych pacjentów jest utrudniona. Wśród licznych markerów ocenianych we krwi, CgA posiada wartość prognostyczną dla większości NEN [37–39].

2.1.2. Nowotwory neuroendokrynne trzustki czynne hormonalnie (F-PNEN, *functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms*)

Diagnostyka biochemiczna wszystkich F-PNEN wymaga wykazania podwyższonych stężeń specyficznych markerów hormonalnych w surowicy krwi (np. gastryny w zespole Zollingera-Ellisona (ZES, *Zollinger-Ellison syndrome*), insuliny w *insulinoma* itp.) w połączeniu z obecnością objawów klinicznych/zmian laboratoryjnych wskazujących na hipersekreję odpowiedniego hormonu, jak nadmierne wydzielanie soku żołądkowego w ZES lub hipoglikemii w *insulinoma* itd. [4]. W znacznej liczbie sporadycznych NEN, typ

komórek może się zmienić i guzy mogą wówczas produkować dodatkowe peptydy (prócz swoistych dla danego typu guza). Wiąże się to z pogorszeniem rokowania, szczególnie gdy guz wydziela dodatkowo ACTH [40, 41].

Większość NEN o typie *insulinoma* są początkowo „łagodnymi” guzami z prawidłowymi stężeniami CgA, które ulegają podwyższeniu, gdy pojawiają się przerzuty.

Insulinoma

Rozpoznanie *insulinoma* opiera się na następujących kryteriach:

- udokumentowana glikemia $\leq 2,2$ mmol/l (≤ 40 mg/dl) z współistniejącym nieadekwatnym stężeniem insuliny ≥ 6 mU/l (≥ 36 pmol/l);
- stężenie C-peptydu ≥ 200 pmol/l;
- stężenie proinsuliny ≥ 5 pmol/l.

W interpretacji powyższych kryteriów należy pamiętać o hipoglikemii polekowej, sprawdzając zawartość sulfonilomocznika i jego metabolitów w surowicy i/lub w moczu [4].

W ustaleniu rozpoznania *insulinoma* nadal złotym standardem pozostaje wykonanie 72-godzinnej próby głodowej, choć niektóre badania donoszą, że może być wystarczająca 48-godzinna próba. Próbę głodową przeprowadza się w warunkach szpitalnych z seryjnym pomiarem stężenia glukozy we krwi. U chorych z *insulinoma* hipoglikemia występuje zwykle w ciągu 24 godzin. Stwierdzenie w moczu zwiększonego stężenia ketonów wskazuje na prawidłowy przebieg próby głodowej u osób zdrowych. U 5% pacjentów hipoglikemia może ujawnić się po posiłkach [42]. Gdy u pacjenta wystąpią objawy hipoglikemii, a stężenie glukozy we krwi wynosi $\leq 2,2$ mmol/l (≤ 40 mg/dl), należy pobrać krew na oznaczenie C-peptydu, proinsuliny i insuliny. Brak adekwatnej supresji insuliny w obecności hipoglikemii potwierdza obecność autonomicznie wydzielającego guza typu *insulinoma* [4].

W jednym z ostatnich badań najbardziej czułym kryterium rozpoznania *insulinoma* było współistnienie podwyższonego stężenia proinsuliny ze stężeniem glukozy na czczo $\leq 2,5$ mmol/l (≤ 45 mg/dl) [4].

Gastrinoma

Diagnostyka biochemiczna *gastrinoma* została omówiona w rozdziale poświęconym NEN żołądka i dwunastnicy (*patrz str. 29–44*).

2.1.3. Rzadkie hormonalnie czynne NEN trzustki (RF-PNEN)

Diagnostyka biochemiczna RF-PNEN obejmuje potwierdzenie obecności w surowicy krwi podwyższonych stężeń specyficznych biochemicznych markerów, na przykład glukagonu przy podejrzeniu *glukagonoma*

Tabela I. Specyficzne markery dla poszczególnych PNEN (zmodyfikowano wg [34, 43])

Table I. Specific markers for various PNENs (modified according to [34, 43])

Typ guza	Badania laboratoryjne	Oczekiwane wyniki
Wszystkie NEN trzustki	CgA	Wzrost stężenia tylko w guzach przerzutowych
NEN nieczynne hormonalnie	PP, NSE, hCG	Wzrost stężeń
<i>Insulinoma</i>	CgA, insulina, glukoza C peptyd lub pro-insulina	Nieadekwatny wzrost stosunku stężenia insuliny do glukozy Wzrost stężeń
<i>Gastrinoma</i>	Gastryna	Wzrost stężenia
<i>Glucagonoma</i>	Glukagon, enteroglukagon	Wzrost stężenia
<i>VIPoma</i>	VIP	Wzrost stężenia
<i>Somatostatinoma</i>	SST	Wzrost stężenia
<i>PPoma</i>	PP	Wzrost stężenia
MEN1	CgA, gastryna, wapń, PTH, insulina, glukagon, PP	Wzrost stężeń wybranych markerów

CgA (*chromogranin A*) — chromogranina A; CgB (*chromogranin B*) — chromogranina B; hCG (*human chorionic gonadotropin*) — ludzka gonadotropina kosmówkowa; 5-HIAA (*5-hydroxyindoleacetic acid*) — kwas 5-hydroksyindoloctowy; NSE (*neuron specific enolase*) — neuronospecyficzna enolaza; PP (*pancreatic polypeptide*) — polipeptyd trzustkowy; PTH (*parathyroid hormone*) — parathormon; SST (*somatostatin*) — somatostatyna; VIPoma (*tumour secreting vasoactive intestinal peptide*) — guz wydzielający wazoaktywny peptyd jelitowy, PRL (*prolactin*) — prolaktyna

(wynik pozytywny > 1000 pg/ml), wazoaktywnego peptydu jelitowego (wynik pozytywny > 170 pg/ml), somatostatyny (wynik pozytywny w lokalizacji trzustkowej guza przekracza ponad 50-krotnie wartości referencyjne) [34].

Ogólny marker, jakim jest chromogranina A, może jedynie potwierdzać obecność guza neuroendokrynnego oraz służyć monitorowaniu przebiegu choroby, ale nie stanowi podstawy do rozpoznania danego zespołu hormonalnie czynnego PNEN.

Wszystkie testy biochemiczne powinny być wykonywane podczas pierwszej wizyty. Podejrzewając zespół Cushinga wywołany przez PNEN, należy go potwierdzić przez wykonanie oznaczeń kortyzolu w 24-godzinnej zbiórce w moczu, w osoczu o północy lub oceniając stężenie kortyzolu w ślinie. W razie potrzeby należy wykonać oznaczenie kortyzolu w tescie hamowania z deksametazonem.

Ocena specyficznych markerów NEN jest użyteczna w diagnozowaniu i monitorowaniu poszczególnych guzów, co przedstawiono w tabeli I [43]. Wskazania do ich oznaczeń są uzależnione od obrazu klinicznego chorego z PNEN.

2.1.4. Raki neuroendokrynnego trzustki (PNEC)

Oznaczanie stężenia CgA oraz innych markerów hormonalnych w tej grupie NEN trzustki daje na ogół negatywne wyniki. Jako marker tych guzów może być traktowana NSE [34].

Minimalny zakres badań biochemicznych:

Podstawowym testem biochemicznym u chorego z podejrzeniem nowotworu neuroendokrynnego trzustki powinno być oznaczenie stężenia CgA w osoczu [44]. W hormonalnie nieczynnych NEN oprócz CgA polipeptyd trzustkowy (PP) może być przydatny do wczesnego wykrywania nowotworów trzustki w zespole MEN1 oraz PNEC (zwłaszcza przy niskim stężeniu CgA).

Oznaczenia specyficznych markerów (gastryna, insulina, serotonina, VIP, glukagon itp.) powinno się wykonywać, jeśli u pacjenta pojawią się objawy sugerujące hormonalny zespół kliniczny. Specyficzne testy dynamiczne wymagane są bardzo rzadko (*poziom dowodów 3).

2.2. Diagnostyka patomorfologiczna

2.2.1. Patogeneza

Termin „nowotwory neuroendokrynnego trzustki” odnosi się do guzów powstających z pluripotencjalnej komórki przewodów trzustkowych różnicującej się w kierunku neuroendokrynnym. Powszechnie stosowana w przeszłości nazwa wyspiak (*islet cell tumor*) jest nieprawidłowa w odniesieniu do histogenezy NEN, gdyż nowotwory te nie powstają z wysp trzustkowych. Diagnostyka patomorfologiczna NEN opiera się na ujednocionej klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Rozpoznanie potwierdza się metodami immunohistochemicznymi celem oceny ekspresji

*poziom dowodów według CEBM [152]

Tabela II. Klasyfikacja TNM ENETS i AJCC/UICC, 2011
Table II. ENETS and TNM UICC/AJCC classification, 2011

Cecha T według TNM	ENETS TNM	AJCC/UICC TNM, 2011
T1	Guz ograniczony do trzustki, średnica < 2 cm	Guz ograniczony do trzustki, średnica < 2 cm
T2	Guz ograniczony do trzustki, średnica 2–4 cm	Guz ograniczony do trzustki, średnica > 2 cm
T3	Guz ograniczony do trzustki, średnica > 4 cm lub naciek dwunastnicy/przewodu żółciowego	Naciek tkanek około trzustkowych bez inwazji głównych pni naczyniowych (pnia trzewnego, tętnicy kręzkowej górnej)
T4	Naciekanie przylegających narządów lub dużych naczyń	Naciekanie dużych naczyń

Tabela III. Stopień zaawansowania klinicznego PNEN
Table III. Clinical staging of PNENs

Stopień klinicznego zaawansowania	Komentarz
Stopień IA	T1 N0 M0
Stopień IB	T2 N0 M0
Stopień IIA	T3 N0 M0
Stopień IIB	T1-3 N1 M0
Stopień III	T4, każde N M0
Stopień IV	Każdy T, każde N M1

markerów neuroendokrynych chromograniny A i synaptofizyny oraz indeksu proliferacyjnego Ki-67/MIB1. Badanie immunohistochemiczne substancji hormonalnych produkowanych przez komórki trzustki nie upoważnia do rozpoznania czynnego lub nieczynnego nowotworu [4]. Komórki trzustki mogą wykazywać ekspresję immunohistochemiczną badanych produktów nawet w minimalnych ilościach, bez znaczenia klinicznego.

2.2.2. Algorytm diagnostyczny

Diagnostyka histopatologiczna nowotworów/guzów neuroendokrynych trzustki wymaga oceny [45–50]:

- typu histologicznego według klasyfikacji WHO z 2010 roku;
- stopnia histologicznej dojrzałości według klasyfikacji ENETS/WHO 2010;
- stopnia kliniczno-patologicznego zaawansowania pTNM (wg ENETS, AJCC/UICC z 2010 roku) (tab. II);
- każde rozpoznanie NEN musi być potwierdzone badaniami immunohistochemicznymi z użyciem przeciwciał dla chromograniny A i synaptofizyny oraz uwzględnieniem oceny aktywności proliferacyjnej Ki-67/MIB1;
- warunkowo mogą być ocenione w guzie produkty wydzielane przez NEN, takie jak gastryna, insulina, glukagon. Markery te są bardziej przydatne do wykrywania przerzutów guzów hormonalnie czynnych, zwłaszcza gdy nieznany jest punkt

wyjścia. Stopień klinicznego zaawansowania NEN przedstawiono w tabeli III.

Podział nowotworów neuroendokrynych według klasyfikacji WHO z 2010 roku oraz stopień histologicznej dojrzałości NEN według ujednoliconego systemu ENETS/WHO 2010 przedstawiono w części dotyczącej zaleceń ogólnych postępowania w GEP NEN (*patrz* str. 2–28).

2.2.3. Czynniki prognostyczne w raporcie histopatologicznym

W badaniu histopatologicznym należy zwrócić uwagę, że guzki średnicy poniżej 5 mm nazywane są *microadenoma* i nie podlegają raportowi histopatologicznemu. Cechą charakterystyczną NEN trzustki (PNEN) jest ich wieloogniskowość, zwłaszcza dotycząca zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (MEN1)/ponad 30% przypadków *gastrinoma* i 13% *insulinoma*. Dlatego też wymagana jest bardzo uważna makroskopowa ocena materiału operacyjnego z wykonaniem przekrojów przez miąższ trzustki w odstępach 3–5 mm. W każdym przypadku istotnym parametrem rokowniczym jest ocena resekcyjności. Aby ją określić, należy ocenić makro- i mikroskopowo marginesy chirurgiczne: przeztrzustkowy, zewnątrzotrzewnowy i radialny tworzony przez ścianę tylną materiału operacyjnego. Zalecana jest również ocena inwazji naczyń i nerwów, które wiążą się z przerzutami do węzłów chłonnych i krótszym czasem przeżycia według niektórych badań klinicznych. Kolejnym parametrem rokowniczym jest martwica skrzepowa, punktowa lub geograficzna, które korelują z wysokim stopniem histologicznej złośliwości nowotworu.

Obraz morfologiczny nowotworu, na który składa się układ architektoniczny tkanek guza oraz cechy tworzących go komórek ma również przełożenie na stopień zróżnicowania i dojrzałości guza [51, 52]. Nowotwór neuroendokryny trzustki w mikroskopie świetlnym zwykle odpowiada wysokozróżnicowanemu guzowi lub wysokozróżnicowanemu rakowi neuroendokrynemu. Charakterystyczne są struktury

organoidalne pod postacią litych gniazd, układów beleczkowych, labiryntowych lub struktur przypominających gruczoły i rozety. Towarzyszy im zmienna ilość podścieliska oraz liczne naczynia krwionośne otaczające gniazda nowotworu. Podkreślenia wymaga fakt, że złogi amyloidu typowe są dla guza czynnego hormonalnie typu *insulinoma*, natomiast struktury gruczołowo-podobne i ciała psammomatyczne dla somatostatynoma. Powszechnie wiadomo, że cechy komórek guzów neuroendokrynnych są odmienne od innych nowotworów. Charakteryzuje je mała lub średnia wielkość, kwaso- lub amfocłonna i ziarnista cytoplazma. Jądra okrągłe lub owalne, zwykle położone jest centralnie w komórce. Typową cechą odróżniającą NEN od raka gruczołowego, jest drobnoziarnista chromatyna określana terminem „sól i pieprz”. Poza wyżej wymienionymi typowymi cechami guzów neuroendokrynnych, komórki mogą wykazywać odmienny obraz, tworząc warianty onkocytarny, jasnokomórkowy, bogato tłuszczowy lub rabdo-podobny. Nowotwory neuroendokrynne trzustki mogą wtedy przypominać czerniaka, raka jasnokomórkowego nerki lub raki kory nadnercza. Diagnostyczne błędy dotyczą więc niewłaściwego różnicowania PNEN z rakiem przewodowym i zrazikowym trzustki oraz przerzutami raka jasnokomórkowego z innych narządów.

Podsumowując, można stwierdzić, że diagnostyka patomorfologiczna NEN trzustki wymaga doświadczenia patomorfologa, współpracy z interdyscyplinarnym zespołem specjalistów oraz posiadania pracowni immunohistochemicznej.

Minimalny zakres badań patomorfologicznych:

Minimalny raport histopatologiczny PNEN trzustki powinien zawierać:

- typ histologiczny nowotworu z podziałem na wysokozróżnicowane nowotwory neuroendokrynne (NEN), raki neuroendokrynne (NEC) lub nowotwory mieszane (MANEC);
- stopień histologicznej dojrzałości G odnoszący się do nowotworów wysokozróżnicowanych (NEN G1, NEN G2);
- stopień zaawansowania pTNM według klasyfikacji ENET i AJCC/UICC (ważne jest aby w każdym przypadku podać afiljację klasyfikacji);
- ocena marginesów chirurgicznych.

Rozpoznanie histopatologiczne NEN należy obowiązkowo potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi, oceniając ekspresję markerów neuroendokrynnych synaptofizyny i chromograniny A oraz aktywność proliferacyjną Ki-67 przy użyciu przeciwciała MIB1 [53].

(*poziom dowodów 3).

2.3. Diagnostyka lokalizacyjna

2.3.1. Diagnostyka endoskopowa

Klasyczna endoskopia przewodu pokarmowego praktycznie nie ma znaczenia w diagnostyce guzów neuroendokrynnych trzustki.

2.3.2. Badania ultrasonograficzne

Ultrasonografia przezbrzuszną

Czułość konwencjonalnych badań ultrasonograficznych (USG), najczęściej wykonywanych jako badania pierwszego rzutu w detekcji zmian pierwotnych i w ocenie stopnia zaawansowania choroby jest niska dla guzów małych. Średnio ultrasonografia wykrywa około 30% zmian pierwotnych typu *insulinoma* i *gastrinoma*. Czułość tej metody jest większa w detekcji zmian przerzutowych do wątroby i wynosi wtedy 50–80%. Dla guzów większych, najczęściej niewydzielających guzów trzustki i późno rozpoznawanych *glukagonoma*, czułość przezbrzusznego USG jest większa [54–56].

2.3.3. Endoskopowa ultrasonografia

Endoskopowa ultrasonografia (EUS, *endoscopic ultrasonography*) umożliwia dokładne obrazowanie trzustki i jest najczulszą spośród aktualnie wykorzystywanych metod obrazowych w diagnostyce zmian ogniskowych trzustki (wykrywa zmiany o średnicy 1–2 mm), a prawidłowy wynik EUS praktycznie wyklucza obecność guza trzustki [57]. Obrazowanie EUS jest przydatne, gdy obraz tomografii komputerowej nie jest jednoznaczny. Dla potwierdzenia nowotworowego charakteru zmiany zalecane jest wykonanie biopsji [58].

Endoskopowa ultrasonografia pozwala na:

- zlokalizowanie guzów hormonalnie czynnych (rozpoznanych na podstawie objawów klinicznych i/lub biochemicznych);
- pobranie materiału do badania histopatologicznego;
- oznaczenie tuszem (*tattooing*) małych zmian ogniskowych przed planowanym leczeniem operacyjnym;
- diagnostykę obrazową hormonalnie nieczynnych PNEN;
- prowadzenie badań przesiewowych u pacjentów z MEN1.

W przypadku małych guzów insulinowych czułość EUS sięga 94% [59–64]. Ograniczeniem dla EUS może być lokalizacja guza w ogonie trzustki lub obecność małych, słabo hipoechogennych guzków położonych głęboko w mięszu trzustki i guzków wieloogniskowych [59, 65]. Według piśmiennictwa w przypadku guzów ogona trzustki czułość badania może obniżyć się do 60%. Czułość diagnostyczna badania w guzach trzustki typu *gastrinoma* jest bliska 100%, spada natomiast

*poziom dowodów według CEBM [152]

w zmianach wieloogniskowych i zlokalizowanych pozatrzustkowo; w przypadku guzów gastrynowych zlokalizowanych w dwunastnicy i poza mięszem trzustki czułość badania ocenia się na poziomie 50% [63, 66].

Endoskopowa ultrasonografia odgrywa także istotną rolę w diagnostyce różnicowej guzów trzustki o niejednoznacznym charakterze oraz w przedoperacyjnej ocenie zaawansowania guza. Istnieją pewne specyficzne cechy ultrasonograficzne różnicujące raki trzustki od nowotworów pochodzenia neuroendokrynego, jak również guzy hormonalnie czynne od guzów hormonalnie nieczynnych [67]. Potwierdzono także przydatność EUS w ocenie zaawansowania zmian, szczególnie w ocenie naciekania naczyń krwionośnych [68].

Endoskopową ultrasonografię wykorzystuje się również do wykonania biopsji cienkoigłowej poprzez ścianę żołądka. Uważa się, że ten tor dostępu w porównaniu z biopsją przezskórną stwarza mniejsze ryzyko rozsiewu komórek nowotworowych. W pracy Vossa i wsp. [69] trafność diagnostyczna tak wykonanej biopsji w rozpoznaniu raka trzustki wyniosła 81%, natomiast PNEN — 46,7%.

Obecnie wprowadza się do diagnostyki ultrasonograficznej środki kontrastujące trzeciej generacji, będące mikropęcherzykami gazu otoczonymi fosfolipidami, o długim czasie półtrwania w krwiobiegu i wzmocnieniu skali szarości zależnym od perfuzji. Obecnie prowadzone są prace nad wykorzystaniem ultrasonografii wzmacnianej środkami kontrastującymi (CEUS, *Contrast Enhanced Ultrasound*) w diagnostyce różnicowej guzów trzustki, w tym PNEN [70]. Ultrasonografia wzmacniana środkami kontrastującymi wykrywa guzy o średnicy mniejszej niż 2 cm z czułością podobną do EUS (95%). W odniesieniu do PNEN czułość metody sięga 94%, swoistość 96%, pozytywna wartość predykcyjna 75%, a negatywna wartość predykcyjna 99%. Obraz guzów neuroendokrynnych ma charakterystyczny wzorzec echa po dożylnym podaniu środka kontrastującego: w fazie tętnicznej intensywne wzmocnienie echogeniczności, która szybko zmniejsza się wraz z wypłukiwaniem się środka kontrastującego w fazie żylniej [2]. Najwyższą dokładność w diagnostyce różnicowej guzów trzustki oraz w rozpoznawaniu małych (poniżej 1 cm) zmian osiąga się przez połączenie techniki EUS z dożylnym podaniem środka kontrastującego (CH-EUS, *Contrast-Enhanced Harmonic Endoscopic Ultrasonography*) [71].

W diagnostyce przedoperacyjnej możliwe jest wstrzyknięcie w trakcie EUS tuszu do tkanki guza, co umożliwi szybsze śródoperacyjne odnalezienie zmiany. Zastosowanie tej metody ma znaczenie zwłaszcza w przypadku zabiegów laparoskopowych, podczas których nie ma możliwości palpacyjnej kontroli zmian

w trzustce. Poza tym precyzyjna lokalizacja zmiany pozwala na osiągnięcie adekwatnego marginesu resekcji oraz zachowanie zdrowej tkanki trzustkowej. Należy jednak podkreślić, że znakowanie tuszem może spowodować ostre zapalenie trzustki [72, 73].

Szczególnym wskazaniem do wykonania EUS jest zespół MEN1. Częstość występowania zmian w trzustce w tej grupie pacjentów ocenia się na 40–80%. Wprawdzie guzy hormonalnie czynne można rozpoznać wcześniej ze względu na typowe objawy kliniczne i biochemiczne, to guzy hormonalnie nieczynne (ok. 50% zmian) są u większości chorych rozpoznawane późno, co determinuje złe rokowanie. Endoskopowa ultrasonografia jest rekomendowana jako najczulsza i ekonomicznie uzasadniona metoda monitorowania tych chorych, gdyż wczesne wykrycie zmiany w trzustce pozwala na radykalne leczenie.

2.3.4. Wewnątrzprzewodowa endoskopowa ultrasonografia

Wewnątrzprzewodowa endoskopowa ultrasonografia (IDUS, *intraductal ultrasonography*) może przewyższać EUS w wykrywaniu PNEN. W tej metodzie sondę o średnicy 2 mm wprowadza się do przewodu Wirsunga przez kanał duodenoskopu.

2.3.5. Śródoperacyjne badanie USG

Śródoperacyjne badanie USG (IOUS, *intraoperative ultrasound*) ma podobną jak EUS czułość w detekcji niedużych PNEN. Czułość badania, w połączeniu ze śródoperacyjną oceną palpacyjną wynosi do 97%. W przypadku *gastrinoma* czułość badania w obrębie trzustki jest bliska 100%, przy położeniu pozatrzustkowym spada do 58%. Śródoperacyjne badanie USG pozwala także na detekcję guzów wieloogniskowych i zmian przerzutowych w obrębie wątroby. Badanie IOUS wykonuje się także podczas laparoskopii [74].

2.3.6. Tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) i rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance imaging*)

Obecnie do diagnostyki narządów mięsżowych jamy brzusznej, w tym trzustki, zgodnie z aktualnymi wytycznymi stosowana jest spiralna wielorzędowa tomografia komputerowa (MDCT, *multidetector computed tomography*) i rezonans magnetyczny (MR). Metody te mają przede wszystkim znaczenie w ocenie stopnia zaawansowania choroby nowotworowej i w monitorowaniu odpowiedzi na terapię [75]. Również są one przydatne w ocenie lokalizacji anatomicznej i resekcyjności zmiany pierwotnej. Tomografia komputerowa umożliwia wykonanie celowanej biopsji ze zmiany. Czułość poszczególnych metod obrazowania zależy od lokalizacji i typu guza [64, 76].

Przed podaniem środka kontrastowego czynne hormonalnie PNEN są zazwyczaj izodensyjne, rzadko hipodensyjne w stosunku do pozostałego mięszu trzustki, doskonale widoczne są natomiast zwapnienia. Większość guzów jest bogato unaczyniona (*insulinoma* 80%), dlatego w fazie tętniczej MDCT ulega intensywnemu wzmocnieniu. Podobnie zachowują się przerzuty. W związku z tym badanie MDCT powinno obejmować w fazie tętniczej zarówno trzustkę, jak i wątrobę. W tej fazie badania możliwa jest także ocena relacji guz–tętnice trzewne. Ocena w fazie mięszowej ogranicza się do trzustki i dotyczy morfologii guza i stopnia wypłukiwania kontrastu. Faza żylna-wrotna ponownie obejmuje trzustkę wraz z wątrobą oraz naczyniami układu wrotnego [77].

Część badaczy proponuje wykonywanie badania także w fazie opóźnionej (150 sekund po podaniu kontrastu) i w celu dalszej oceny stopnia wypłukiwania kontrastu z guza. W typowych guzach neuroendokrynych kontrastowe wzmocnienie guza powinno ulec zmniejszeniu w fazie opóźnionej względem tętniczej o co najmniej 60 j.H. Inne typy wzmocnienia w PNEN to nierównomierne wypłukiwanie kontrastu (z ponad jednej drugiej lub mniej niż jednej drugiej masy guza), bądź wolno narastające wzmocnienie kiedy guz jest lepiej widoczny w fazie równowagi, w której mięsz zdrowej trzustki zmniejsza pochłanianie. W ten sposób zachowują się guzy z dużą ilością tkanki łącznej. Tak więc w fazie mięszowej i wydzielniczej guzy neuroendokryne nie zawsze są izodensyjne, a co za tym idzie niedostrzegalne w badaniu CT. Niektóre bowiem guzy w tych fazach badania utrzymują swoje wzmocnienie lub dopiero rozpoczynają proces gromadzenia kontrastu. Guzy ulegające miernemu wzmocnieniu są najczęściej guzami niskozróżnicowanymi, a więc stopień wzmocnienia koreluje z czasem przeżycia chorych [78, 79]. Guzy nieczynne hormonalnie wykazują słabsze wzmocnienie po podaniu środka kontrastującego i są niejednorodne z powodu obszarów martwicy. Zwapnienia w gruczolakorakach występują bardzo rzadko, natomiast w czynnych i nieczynnych hormonalnie PNEN można je stwierdzić w przynajmniej 25% przypadków. W większych guzach stwierdza się poszerzenie przewodu trzustkowego i zanik mięszu narządu. Jedynymi cechami różnicującymi zmiany złośliwe od łagodnych są nacieki przylegających struktur i przerzuty odległe. Przerzuty do wątroby wykrywa się w tętniczej fazie badania [76].

Spiralna wielorzędowa tomografia komputerowa dzięki skróceniu czasu skanowania, zmniejszeniu liczby artefaktów ruchowych oraz uzyskiwaniu cienkich (1–2 mm) warstw tkankowych pozwala na wykonywanie rekonstrukcji wielopłaszczyznowych i przestrzennych, co ułatwia obrazowanie struktur poniżej 1 cm oraz

umożliwia pełną ocenę nacieku guza na naczynia [80]. Czulość MDCT ze wzmocnieniem kontrastowym i zastosowaniem 1 mm warstw w rozpoznawaniu *insulinoma* sięga 85–94% [81,82], natomiast dla różnych typów NEN czulość wielorzędowego CT wynosi 50–90%, a swoistość 96% [2, 83, 84].

Rola CT w ocenie PNEN polega na opisie morfologii guza z precyzyjnym określeniem jego lokalizacji, natomiast w odniesieniu do nacieku przekraczającego granice narządu określenie zajęcia przylegającej tkanek tłuszczowej, nacieku dwunastnicy, przewodu żółciowego wspólnego, żołądka, śledziony, pętli jelitowych, nadnerczy oraz nacieku naczyń tętniczych i żylnych z podaniem informacji jaką część naczynia oraz na jak długim odcinku obejmuje nacieki. Opis powinien zawierać także informację na temat powiększonych lokalnych węzłów chłonnych oraz ocenę wątroby pod kątem obecności przerzutów. Na podstawie opisu CT powinno być możliwe dokonanie oceny według klasyfikacji TNM [1].

Badanie MR przy zastosowaniu optymalnego protokołu badania ma podobną czulość w diagnostyce PNEN jak CT, która sięga 80–90%. Rezonans magnetyczny oferuje wyższą rozdzielczość tkankową w połączeniu z obrazowaniem wielopłaszczyznowym. Ograniczeniem metody jest mniejsza dostępność niż CT, wyższa cena, dłuższy czas badania i niezbędna współpraca z pacjentem. Metoda jest zalecana szczególnie u młodszych pacjentów, gdyż nie wymaga stosowania promieniowania jonizującego, a także u tych osób, u których obraz CT był niejednoznaczny. Guzy neuroendokryne są hipointensywne w obrazach T1-zależnych i hiperintensywne w obrazach T2-zależnych. Dożylna podanie kontrastu zwiększa czulość metody [77]. W badaniu wielofazowym po dożylnym podaniu kontrastu wzmocniają się zgodnie z podanym powyżej wzorcem wzmocnień dla CT. Poza tym w spektroskopii MR, wykorzystującej zjawisko przesunięcia chemicznego, możliwe jest określenie składu chemicznego tkanek. Relatywnie zwiększona zawartość lipidów w NEN ułatwia różnicowanie w wątpliwych sytuacjach.

Ostatnimi laty wykorzystuje się również metodę sekwencji dyfuzji cząsteczek wody (DWI, *diffusion weighted imaging*), w której poddaje się ocenie stopień ograniczenia dyfuzji cząsteczek wody w tkance. Guzy neuroendokryne, szczególnie te z dużą zawartością tkanki łącznej, powodują ograniczenie dyfuzji cząsteczek wody, co generuje intensywny sygnał w sekwencji DWI z towarzyszącym obniżeniem współczynnika ADC. Szczególna wartość DWI dotyczy guzów z dużą komponentą łącznotkankową, które słabo lub nietypowo wzmocniają się po dożylnym podaniu kontrastu [54, 85].

2.4. Diagnostyka radioizotopowa PNEN

Obserwowany w ostatnich latach rozwój metod diagnostycznych z zastosowaniem znakowanych analogów somatostatyny w badaniach wykonywanych techniką tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu SPECT (SPECT/CT, *single photon emission computed tomography/computed tomography*) i pozytonowej tomografii emisyjnej PET (PET/CT, *positron emission tomography/computed tomography*), także w połączeniu ze śródoperacyjną detekcją przy użyciu sondy izotopowej, przyczynił się do lepszej wykrywalności guzów neuroendokrynych trzustki i ich przerzutów. Badania te mogą identyfikować zmiany niewidoczne obrazowaniem anatomicznym, zwiększając szansę znalezienia ogniska pierwotnego i ustalenia rzeczywistego zaawansowania nowotworu [76, 86]. Mogą być także metodą pierwszego rzutu w diagnostyce wczesnej wznowy, w monitorowaniu choroby i podejmowaniu decyzji o wyborze optymalnej terapii. Dodatni wynik scyntygrafii receptorowej staje się także podstawą do włączenia terapii „zimnymi” i/lub „gorącymi” (związanymi z promieniotwórczym izotopem) analogami somatostatyny [87, 88].

Stosowany do niedawna w diagnostyce scyntygraficznej ^{111}In -Octreoscan został w Polsce zastąpiony przez $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Tyr(3)-octreotide. Czułość scyntygrafii receptorowej (SRS) dla badań z użyciem ^{111}In -Octreoscanu w diagnostyce zmiany pierwotnej poszczególnych typów PNEN został oceniony dla *gastrinoma*, *VIP-oma* i *glukagonoma* na 70–100% [89], dla *insulinoma* na 50–60% [86], a dla guzów hormonalnie nieczynnych na około 90%. Scyntygrafia z zastosowaniem ^{111}In -Octreoscanu pozwala wykryć około 90% przerzutów GEP NEN do wątroby [90]. Ogólnie czułość SRS szacuje się na 71–96% [91], podczas gdy swoistość mieści się w granicach 76–95% [89, 91]. Zastosowanie techniki SPECT istotnie poprawia czułość metody [89]. Przydatność stosowanych coraz powszechniej analogów somatostatyny znakowanych technetem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ w diagnostyce PNEN potwierdziło w swoich badaniach wielu autorów [87, 92]. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Tyr(3)-octreotide ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -[$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC]octreotate jest w większym stopniu wychwytywany przez komórki guzów trzustki i przysadki, posiadających receptory somatostatynowe niż oktreotydy. Możliwość nałożenia obrazów scyntygraficznego i tomograficznego z użyciem techniki *fusion image* SPECT/CT umożliwia dokładne określenie lokalizacji anatomicznej zmiany widocznej w obrazowaniu molekularnym i przyczynia się do zwiększenia czułości swoistości diagnostycznej [93].

Obecnie niekwestionowane najczulszym badaniem w diagnostyce wysokozróżnicowanych guzów neuroendokrynych jest badanie PET/CT z użyciem ana-

logów somatostatyny znakowanych ^{68}Ga : DOTA-TOC, DOTA-TATE i DOTA-NOC, a w przyszłości najpewniej także ^{64}Cu -TETA-oktreotydu [94]. W diagnostyce PNEN możliwe jest również zastosowanie badania PET/CT z użyciem ^{18}F -FDOPA. Przydatność ^{18}F -FDOPA była oceniana w różnych typach guzów neuroendokrynych i w różnym stopniu zaawansowania procesu nowotworowego. Becherer A i wsp. stwierdzili lepszą czułość diagnostyczną ^{18}F -FDOPA PET w stosunku do SRS i CT u chorych z zaawansowanym guzem neuroendokrynym, zarówno w aspekcie oceny stopnia zaawansowania klinicznego (*staging*), jak i w diagnostyce przerzutów do kości. SRS miał jednak przewagę przy planowaniu leczenia analogami somatostatyny [95]. Badanie z ^{18}F -FDOPA pozwala na wykluczenie artefaktów związanych z fizjologiczną aktywnością w tkance okołotrzustkowej [44]. Inne badania porównujące ^{68}Ga z ^{18}F -FDOPA wskazują na niekwestionowaną wyższość badania z ^{68}Ga -DOTA-TATE w wykrywaniu i ocenie zaawansowania NEN, natomiast PET/CT z ^{18}F -FDOPA powinien być wykonywany w sytuacji, gdy badanie z galem jest ujemne [96]. Wartość diagnostyczna ^{18}F -FDOPA w przypadku *insulinoma* jest kwestionowana [97]. Innym znacznikiem wykorzystywanym w diagnostyce PNEN jest ^{11}C -5-hydroxytryptophan (5-HTP) [2]. Nie jest on stosowany w Polsce. ^{18}F -Fluorodeoksyglukozę (FDG) wykorzystuje się w diagnostyce PNEN szybko rosnących, o agresywnym przebiegu i źle rokujących NEC.

Kolejnym krokiem na drodze do poprawy czułości diagnostyki lokalizacyjnej małych guzów endokrynych trzustki (*gastrinoma*, *insulinoma*) jest zastosowanie śródoperacyjnej sondy radioizotopowej (RGS) [98, 99].

W ostatnich latach pojawiły się nowe znaczniki do diagnostyki NEN trzustki. Umożliwiają one lokalizację niektórych typów guzów hormonalnie czynnych, a ze względu na uzyskiwane efekty diagnostyczne mogą stać się w przyszłości ważnymi narzędziami obrazowania PNEN. Jednym z nich jest znakowany analog glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*). Ze względu na bardzo wysoką ekspresję receptorów dla GLP-1 w niektórych nowotworach (w 100% przypadków łagodnego guza insulinowego) scyntygrafia z zastosowaniem znakowanych analogów GLP-1 może stać się konkurencyjną metodą diagnostyczną dla SRS [100]. Opublikowano już wiele doniesień o obrazowaniu *insulinoma* na modelach zwierzęcych oraz u ludzi. Wykazano wysoki wychwyty znacznika przez ten guz (wysoki stosunek guz–tło), a jakość uzyskanego obrazu oceniono jako bardzo dobrą. Stosując analog GLP-1 znakowany ^{111}In , uzyskano kompletne zniszczenie wszczepionego *insulinoma* u myszy. W badaniach stosowano analogi GLP-1 znakowane ^{111}In (m.in. [Lys40(Ahx-DOTA-111In)NH₂]-Exendin-4),

^{99m}Tc ([Lys40(Ahx-HYNIC- ^{99m}Tc /EDDA)NH₂]-exendin-4) oraz ^{68}Ga . Wstępne wyniki badań wskazują na brak ekspresji receptorów dla GLP-1 w większości złośliwych postaci *insulinoma* (tu częściej dodatni jest SRS), sugerując przydatność obrazowania z użyciem znakowanych analogów GLP-1 w różnicowaniu form łagodnych i złośliwych guzów insulinowych [101, 102].

2.5. Diagnostyka lokalizacyjna poszczególnych PNEN

3.5.1. *Insulinoma*

Zazwyczaj są to guzy małe o średnicy poniżej 2 cm (60–70% przypadków), najczęściej należą do grupy 1 według WHO, są zwykle pojedyncze (85%) i zlokalizowane w 99% przypadków w trzustce, z podobną częstością we wszystkich częściach tego narządu [10]. Prowadząc diagnostykę lokalizacyjną w poszukiwaniu przyczyny hipoglikemii z hiperinsulinizmem, należy pamiętać, że w około 4% jego przyczyną jest hiperplazja komórek β (nesidioblastosis; NIPHS, *noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia*). W przypadku *insulinoma* do najbardziej czułych badań obrazowych należą endoskopowa ultrasonografia (EUS) oraz śródoperacyjne badanie USG. Dokładne omówienie przydatności klasycznego badania USG, EUS, IOUS, CT oraz MR jest znajduje się w części dotyczącej diagnostyki obrazowej guzów trzustki.

Innym badaniem wykorzystywanym w diagnostyce guzów typu *insulinoma* jest SRS. Należy pamiętać, że tylko 50–60% guzów typu *insulinoma* wykazuje ekspresję receptorów dla somatostatyny (zgodnie z danymi z piśmiennictwa częstość ekspresji poszczególnych typów SSTR w *insulinoma* jest następująca: SSTR1 — 51%, SSTR2 — 69%, SSTR3 — 62%, SSTR4 — 39%, SSTR5 — 66%) [86]. W przypadku negatywnego wyniku innych badań obrazowych może być wykonany PET/CT z ^{68}Ga -analogiem somatostatyny [4]. W *insulinoma* są bardzo rzadko stosowane przezwątrobowe cewnikowanie układu żyły wrotnej (THPVS) oraz angiografia z testem selektywnej stymulacji jonami wapnia [103]. Praktycznie metody te stosuje się w sytuacjach, gdy pozostałe techniki obrazowania nie pozwalają na lokalizację zmiany ogniskowej [10]. W diagnostyce trudno wykrywalnych, drobnych *insulinoma* dużą rolę w niedalekiej przyszłości odegra najpewniej analog GLP-1, z uwagi na ekspresję receptorów dla tego białka we wszystkich guzach tego typu.

2.5.2. *Gastrinoma*

Gastrinoma występuje najczęściej w obrębie trójkąta: głowa trzustki–dwunastnica–wnęka wątroby. W 48–60% przypadków w momencie rozpoznania stwierdza się przerzuty do wątroby i węzłów chłonnych, jednak w niektórych grupach pacjentów odsetek złośliwych

guzów sięga 90% [104]. Należy pamiętać o możliwości zmian wieloogniskowych. Przydatność badań USG, EUS, śródoperacyjnego USG IOUS, CT oraz MR przedstawiono w części dotyczącej diagnostyki obrazowej guzów trzustki.

Innymi badaniami wykorzystywanymi w diagnostyce *gastrinoma* są:

- scyntygrafia receptorów somatostatynowych. Czulość detekcji *gastrinoma* według różnych autorów wynosi 50–100% (zgodnie z danymi z piśmiennictwa częstość ekspresji poszczególnych typów receptorów jest następująca: SSTR1 — 71%, SSTR2 — 50%, SSTR3 — 92%, SSTR4 — 78%, SSTR5 — 81%) [105]. SRS jest najlepszym badaniem dla oceny wczesnego stadium choroby i obecności odległych przerzutów, jednak czulość badania obniża się do 50% w przypadku guzów mniejszych niż 1 cm [4];
- sonda radioizotopowa stosowana śródoperacyjnie. Metoda ta zapewnia poprawę czulości detekcji zmian pierwotnych w trzustce oraz zmian przerzutowych do okolicznych węzłów chłonnych i wątroby;
- w diagnostyce *gastrinoma* jest również miejsce na scyntyografię analogiem GLP-1, z uwagi na ekspresję przez ten guz receptorów dla GLP-1.

W diagnostyce lokalizacyjnej małych guzów zasadne wydaje się stosowanie łącznie kilku metod diagnostycznych, a w wybranych przypadkach także angiografii (czulość angiografii ocenia się na 30–50%) z cewnikowaniem żył (AVSV). W przypadku *gastrinoma* zlokalizowanego w dwunastnicy wykorzystuje się także śródoperacyjną transluminescencję.

2.5.3. Diagnostyka lokalizacyjna *glukagonoma*, *VIP-oma*, *somatostatinoma*, guzów hormonalnie nieczynnych i *ACTH-oma*

Glucagonoma, *somatostatinoma* oraz guzy hormonalnie nieczynne w momencie rozpoznania mają najczęściej duże rozmiary (ok. 5–6 cm), natomiast *VIP-oma* jest nieco mniejsza (ok. 2 cm). Zmiany zazwyczaj są rozpoznawane późno i w około 70–90% przypadków wyjściowo stwierdza się przerzuty [16, 105]. Ze względu na wielkość zmian łatwiej je zlokalizować za pomocą klasycznych metod obrazowania (USG, CT, MR). SRS, która posiada czulość diagnostyczną 70–100% jest rutynowym badaniem przy ocenie ogniska pierwotnego, zaawansowania klinicznego (wykrywanie przerzutów do wątroby, węzłów chłonnych, nadnerczy, kręgosłupa) i kwalifikacji do radioterapii receptorowej [16, 86]. Ekspresję SSTR1 i SSTR2 stwierdza się najczęściej w *glukagonoma*, SSTR5 w *somatostatinoma*, SSTR2 w *VIP-oma*, a SSTR1, SSTR2, SSTR3 i SSTR5 w guzach niewydzielających. Rzadko występujące guzy typu *ACTH-oma* również

wykazują ekspresję receptorów dla somatostatyny. W przypadku rzadko występujących guzów hormonalnie czynnych trzustki EUS nie jest rekomendowany jako procedura pierwszej linii, może być natomiast wykorzystany, kiedy wyniki MDCT, MR i SRS-SPECT są niejednoznaczne. Endoskopowa ultrasonografia może być przydatna w diagnostyce przedoperacyjnej, natomiast u pacjentów z obecnością przerzutów do wątroby rzadko jest konieczna [4].

2.5.4. Raki endokryne trzustki

W diagnostyce lokalizacyjnej niskozróżnicowanych PNEN i ich przerzutów znajdują zastosowanie wszystkie badania obrazowe: USG, CT, MR, 18F-FDG PET, a także SRS przy występującej nadekspresji receptorów somatostatynowych.

Podsumowanie diagnostyki PNEN

W diagnostyce guzów neuroendokrynych trzustki wykorzystuje się zarówno klasyczne techniki obrazowania, jak i narzędzia medycyny nuklearnej. Podstawowym badaniem dla chorych z PNEN jest EUS, umożliwiający ustalenie lokalizacji ogniska pierwotnego. Kolejnym badaniem jest badanie receptorów somatostatynowych z ^{68}Ga lub ^{99}Tc -DOTA TOC, które pozwalają na określenie lokalizacji zmiany pierwotnej, ale również na ocenę stopnia zaawansowania choroby i kwalifikację do leczenia „gorącymi” analogami somatostatyny. Kolejne miejsce w diagnostyce PNEN zajmują CT lub MR, ich główna rola opiera się na ocenie zaawansowania choroby. Badanie PET/CT z ^{18}F DOPA może stanowić alternatywę diagnostyczną w przypadku negatywnego wyniku SRS. W diagnostyce *insulinoma* coraz szerzej omawiana jest rola nowego izotopowo znakowanego analogu GLP-1.

Minimalny zakres badań obrazowych i radioizotopowych:

Podstawowe badania zalecane w diagnostyce PNEN to: EUS; CT, MR

Kolejno badania radioizotopowe ze znakowanym analogiem somatostatyny (SPECT/CT, PET/CT) (*poziom dowodów 3).

3. Leczenie

3.1. Leczenie chirurgiczne

Leczeniem z wyboru PNEN jest postępowanie chirurgiczne, które wiąże się ze znaczącym wydłużeniem okresu przeżycia [2]. Rozwój metod diagnostycznych zwiększył liczbę wykrywanych małych, bezobjawo-

wych guzów. Większość nowotworów nieczynnych hormonalnie o średnicy ≤ 2 cm ma charakter łagodny i charakteryzuje się umiarkowanym ryzykiem zezłośliwienia. Tylko 6% nieczynnych hormonalnie przypadkowo rozpoznanych PNEN wykazuje histopatologiczne cechy złośliwości [2]. W wybranych przypadkach guzy o średnicy ≤ 2 cm wykryte przypadkowo można obserwować przez pierwszy rok, wykonując badania w odstępach 3 miesięcy, następnie co 6 miesięcy przez kolejne 3 lata [2]. Z powodu braku jednoznacznych zaleceń decyzje o rodzaju leczenia powinien podejmować wielospecjalistyczny zespół lekarzy mających doświadczenie w leczeniu PNEN (*poziom dowodów 4). Decydując się na leczenie operacyjne należy uwzględnić krótko- i długoterminowe skutki tego leczenia. Według klasyfikacji WHO wielkość guza koreluje z potencjalną złośliwością. Guzy > 2 cm wymagają rozległego zabiegu (*poziom dowodów 3) [44].

W zespole mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (MEN1), w przypadku mnogich zmian zaleca się profilaktyczne ich usunięcie przed zezłośliwieniem, jednak postępowanie to w przypadku małych, nieczynnych guzów jest ciągle kontrowersyjne (*poziom dowodów 3) [2]. W każdym przypadku zaleca się wykonanie śródoperacyjnego badania USG. Obecność licznych guzków wymaga czasem resekcji całego narządu. Wiadomo, że nieczynne funkcjonalnie guzy towarzyszące MEN1 powinny być usunięte, jeśli ich średnica przekracza 2 cm, towarzyszą im przerzuty oraz wykazują szybki wzrost (roczny przyrost $> 0,5$ cm) [2].

Rodzaj leczenia chirurgicznego PNEN zależy od jego rozmiaru, lokalizacji, nacieku na narządy sąsiednie, obecności przerzutów odległych oraz stopnia złośliwości guza, stanu ogólnego pacjenta i możliwości kontroli objawów klinicznych (*poziom dowodów 4). Pacjentów kwalifikuje się do leczenia radykalnego lub paliatywnego, wpływającego jedynie na poprawę jakości życia (*poziom dowodów 4). W przypadku guzów położonych w głowie trzustki wykonuje się pankreatoduodenektomię, natomiast w przypadku guzów położonych w trzonie i ogonie resekcję obwodową z usunięciem lub bez usunięcia śledziony (*poziom dowodów 4). W wybranych przypadkach, małych i dobrze odgraniczonych PNEN (nieczynne hormonalnie oraz *insulinoma* < 2 cm) można wykonać nietypowe resekcje, do których zalicza się wyluszczenie i resekcję środkowego segmentu (*poziom dowodów 3) [106]. Resekcję środkowego segmentu wykonuje się wyłącznie w przypadku zmian małych, zlokalizowanych w trzonie trzustki. Warunkiem wyluszczenia guza jest zachowanie ciągłości przewodu Wirsunga [2]. Resekcja jest konieczna, gdy guz znajduje

*poziom dowodów według CEBM [152]

się w odległości < 3 mm od przewodu trzustkowego [4]. Wyłuszczenie zmiany niesie ze sobą ryzyko uszkodzenia lub zamknięcia przewodu Wirsunga i wystąpienia związanych z tym powikłań [107]. Należą do nich ostre pooperacyjne zapalenie trzustki i przetoka trzustkowa. Z kolei wykonanie resekcji dużego fragmentu trzustki może, oprócz wymienionych powikłań, wywołać wystąpienie objawów niewydolności funkcji egzo- i endokrynej trzustki [108]. W niektórych przypadkach możliwe jest wykonanie środkowej pankreatektomii z zespoleniem przekroju ogona trzustki z pętlą jelita cienkiego sposobem Roux-en-Y oraz zamknięciem „na głucho” przekroju trzonu trzustki.

Resekcję guza należy rozważyć nawet w przypadku obecności przerzutów, w tym w wątrobie, gdy są one potencjalnie resekcyjne, a pacjent kwalifikuje się do operacji (**poziom dowodów 4*) [1, 44]. Ponieważ guzy trzustki są często złośliwe, podczas resekcji konieczne jest usunięcie regionalnych węzłów chłonnych (**poziom dowodów 3*) [1, 108, 109]. W przypadku wyłuszczenia i resekcji środkowego segmentu również zaleca się pobranie węzłów chłonnych do badania histopatologicznego [2, 107]. Ogólnie uważa się, że PNEN G3 nie należy operować, gdy w czasie diagnostyki stwierdzono obecność rozsianych przerzutów (**poziom dowodów 3*) [1].

Leczenie chirurgiczne z zamiarem wyleczenia lub zmniejszenia masy guza u pacjentów mających chorobę ograniczoną do guza podstawowego i regionalnych węzłów chłonnych (postępowanie paliatywne) powinno być standardem w przypadku guzów resekcyjnych (**poziom dowodów 4*) [44]. Zabiegi resekcyjne powinny być wykonywane tylko w ośrodkach specjalizujących się w chirurgii trzustki. Aktualnie coraz częściej resekcje trzustki wykonuje się metodą laparoskopową, jednakże decyzję o metodzie leczenia „otwartej” lub laparoskopowej powinien podejmować specjalista chirurgii trzustki w ośrodku referencyjnym (**poziom dowodów 3*). Resekcje obwodowe i wyłuszczenie guzów trzustki metodą laparoskopową uznaje się obecnie za bezpieczne [2]. W przypadku PNEN zaleca się wykonanie śródoperacyjnego USG.

Wśród guzów hormonalnie czynnych najczęściej występują *insulinoma* i *gastrinoma*, pozostałe występują rzadko (RF-PNEN, *rare functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms*) [4]. *Gastrinoma* zlokalizowana jest najczęściej w głowie trzustki, w 60–90% jest guzem złośliwym i z powodu częstego zajęcia węzłów chłonnych istnieją wskazania do ich regionalnego usunięcia [14]. Zaleca się radykalne usunięcie zmiany, aby zapobiec wystąpieniu przerzutów do wątroby, które znacznie

pogarszają rokowanie. Zakres zabiegów zależy od lokalizacji i wielkości guza, obejmując wyłuszczenia, resekcje środkowego segmentu, resekcje dystalne oraz pankreatoduodenektomie [109]. Nie zaleca się wykonywania zabiegów metodą laparoskopową [4]. W zespole Zollingera-Ellisona (ZES, *Zollinger-Ellison syndrome*), który może być składową zespołu MEN1, leczenie operacyjne jest wskazane, jeśli guz jest większy niż 2 cm. Postępowanie to ma zapobiec wystąpieniu przerzutów [44] (**poziom dowodów 3*). Zabiegiem zalecanym jest pankreatoduodenektomia (dla guzów w głowie trzustki), ponieważ zabiegi o mniejszej rozległości wiążą się ze wznową w 90% przypadków [4, 14].

Guzy typu *insulinoma* są w 90% łagodne, ich usunięcie nie wymaga regionalnego usunięcia węzłów chłonnych i w przypadku dokładnej przedoperacyjnej lokalizacji guza zabiegi laparoskopowe są skuteczne [110]. W przypadku podejrzenia *insulinoma* o charakterze złośliwym lub wznowy guza zaleca się leczenie radykalne z uwzględnieniem wycięcia wznowy i ewentualnych przerzutów do wątroby [4]. Do grupy RF-PNEN należą: *VIPoma*, *glucagonoma*, *somatostatinoma*, *GRHoma* i *ACTHoma*. W tej grupie guzów radykalne leczenie chirurgiczne jest zalecane nawet w przypadku przerzutów do wątroby, a zakres resekcji i usunięcia węzłów chłonnych odpowiada zabiegom wykonywanym z powodu *gastrinoma*. Nie zaleca się wykonywania zabiegów laparoskopowych (**poziom dowodów 3*) [1, 4].

W przypadku zaawansowanych czynnych hormonalnie PNEN resekcja ma na celu zmniejszenie nasilenia objawów oraz redukcję masy guza. Przeprowadzenie cytoredukcji rozważa się, gdy możliwe jest usunięcie > 90% masy guza, nawet w przypadku występowania przerzutów zlokalizowanych w wątrobie. Usunięcie 90% widocznej masy guza możliwe jest tylko w 5–15% przypadków [14, 111]. Resekcje R1 PNEN nie wiążą się z gorszym przeżyciem w porównaniu z resekcją R0 [107]. Zabieg cytoredukcyjny można przeprowadzić wraz z radiotermoablacją (RFA, *radiofrequency thermoablation*) (**poziom dowodów 3*), którą można wykonać również laparoskopowo. Metoda ta ma zastosowanie, gdy liczba zmian ogniskowych w wątrobie jest mniejsza niż 10, a największa z nich ma średnicę < 5 cm (optymalnie 3 cm). Za pomocą tej metody uzyskuje się kontrolę objawów u ponad 90% pacjentów [112].

Radykalne wycięcie przerzutów z wątroby jest „złotym standardem” leczenia zaawansowanych PNEN, dlatego w każdym przypadku, w którym resekcja jest możliwa należy ją wykonać (**poziom dowodów 4*). Metoda resekcji zależy od stanu ogólnego pacjenta, wielkości, lokalizacji, liczby przerzutów i obejmuje wyłusz-

*poziom dowodów według CEBM [152]

czenie, wycięcie klinowe fragmentu wątroby, wycięcie segmentu (segmentów), resekcję nieanatomiczną lub hemihepatektomię. Leczenie resekcyjne przerzutów wątrobowych PNEN rozważa się wyłącznie w przypadku guzów G1 i G2 [113]. Jest ono warunkowane resekcyjnością węzłów chłonnych, brakiem drobnoguzkowego lub nieresekcyjnego rozsiewu w otrzewnej oraz odległych przerzutów poza jamą brzuszną [113]. Resekcję R2 należy rozważyć w wyselekcjonowanych przypadkach guzów hormonalnie czynnych nieodpowiadających na leczenie zachowawcze z intencją zmniejszenia nasilenia objawów (**poziom dowodów 3*). Wycięcie guza pierwotnego, węzłów chłonnych, przerzutów wątrobowych wraz z termoablacją może zmniejszyć masę nowotworu > 90% [113]. W przypadku nieresekcyjnych zmian przerzutowych w wątrobie należy, podczas zabiegu, wykonać cholecystektomię w celu uniknięcia powikłań niedokrwienych pęcherzyka żółciowego w następstwie ewentualnego zastosowania (chemo) embolizacji. Resekcję zmian w wątrobie można przeprowadzić jedno lub dwuetapowo, zależnie od lokalizacji i wielkości przerzutów [107]. Inne metody leczenia przerzutów to tak zwane terapie lokoregionalne (odmiany ablacji, embolizacji) oraz transplantacja wątroby. Przyjmuje się, że transplantację wykonuje się w wyselekcjonowanej grupie chorych z nasilonymi objawami związanymi z produkcją hormonów. Korzyści z transplantacji odnoszą pacjenci w wieku < 50 lat, bez przerzutów poza wątrobą, mający niską ekspresję Ki-67 i E-kadheryny [109].

W przypadku pacjentów, u których resekcja przerzutów z wątroby jest niemożliwa (zmiany nieresekcyjne lub nieoperacyjne) jako leczenie paliatywne zaleca się embolizację tętnicy wątrobowej (HAE, *hepatic artery embolization*), chemoembolizację (TACE, *transarterial chemoembolization*) lub embolizację z użyciem radioizotopu (**poziom dowodów 3*). Obecnie metody te uznane są za bezpieczne [14]. RFA, krioablacja i ablacja mikrofalowa (MWA, *microwave ablation*) mają zastosowanie w guzach ≤ 5 cm [111].

W wybranych przypadkach nieresekcyjnych przerzutów do wątroby, w czasie resekcji guza pierwotnego można usunąć również makroskopowe zmiany wewnątrztrzewnowe, przez co kolejne etapy leczenia koncentrować się będą głównie na wątrobie [114]. Nie ma konsensusu dotyczącego równoczesnej resekcji zmian w wątrobie i otrzewnej. W przypadku konieczności przeprowadzenia rozległego zabiegu wątroby z resekcją zmian otrzewnowych, należy rozważyć rozłożenie zabiegu na etapy, przeprowadzenie resekcji w ośrodku specjalistycznym i zastosowanie leczenia

wielokierunkowego. Aktualnie stosowanie w połączeniu z chirurgią okołoperacyjnej chemioterapii dootrzewnowej oraz śródoperacyjnej perfuzyjnej chemioterapii dootrzewnowej przeprowadzonej w hipertermii (HIPEC, *intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*) jest w fazie eksperymentu [114].

W przypadkach gdy wycięcie guza i zlikwidowanie objawów jest niemożliwe, wykorzystuje się paliatywne postępowanie chirurgiczne, które może w sposób znaczący wpłynąć na jakość życia. Stosuje się je po wyczerpaniu wszystkich nieoperacyjnych metod głównie, gdy guz jest odpowiedzialny za wystąpienie żółtaczki mechanicznej, przewlekłego bólu oraz niedrożności lub krwawienia z przewodu pokarmowego. Metodę leczenia dobiera się indywidualnie dla każdego pacjenta. W przypadku wystąpienia żółtaczki mechanicznej wskazane jest wykonanie zespolenia przewodu żółciowego z jelitem lub drenażu drogi żółciowej. Gdy nieresekcyjny guz trzustki zaburza pasaż pokarmu przez dwunastnicę zaleca się wykonanie pokarmowego zespolenia omijającego, najczęściej żołądkowo-jelitowego. Metodą chirurgicznego leczenia przewlekłego bólu jest neurektomia splotu trzewnego i/lub przecięcie nerwu trzewnego z dostępu torakoskopowego. Leczenie pacjentów z PNEN powinno być kompleksowe i prowadzone przez wielospecjalistyczny zespół lekarzy, zaś zabieg operacyjny winien być wykonany w ośrodku specjalizującym się w chirurgii trzustki (**poziom dowodów 3*) [44].

Minimalny zakres postępowania chirurgicznego:

- Wykryte przypadkowo nowotwory nieczynne hormonalnie o średnicy ≤ 2 cm, bez cech histopatologicznej złośliwości można obserwować, a decyzję o rodzaju leczenia powinien podejmować wielospecjalistyczny zespół lekarzy mających doświadczenie w leczeniu PNEN. Guzy > 2 cm wymagają rozległego zabiegu z usunięciem węzłów chłonnych.
- W wybranych przypadkach, małych (< 2 cm) i dobrze odgraniczonych PNEN (nieczynne hormonalnie oraz insulinoma) można wykonać resekcje atypowe, do których zalicza się wyluszczenie i resekcję środkowego segmentu (konieczne pobranie węzłów chłonnych do badania histopatologicznego). Resekcje obwodowe i wyluszczenia guzów trzustki można wykonać metodą laparoskopową.
- Resekcję guza należy rozważyć, nawet w przypadku obecności przerzutów, w tym w wątrobie, gdy są one potencjalnie resekcyjne, a pacjent kwalifikuje się do operacji. Uważa się, że guzów PNEC nie operuje się, gdy w czasie diagnostyki stwierdzono obecność rozsia-nych przerzutów.

*poziom dowodów według CEBM [152]

- W przypadku zaawansowanych czynnych hormonalnie PNEN resekcja ma na celu zmniejszenie nasilenia objawów oraz redukcję masy guza. Przeprowadzenie cytoredukcji rozważa się, gdy możliwe jest usunięcie > 90% masy guza, nawet w przypadku występowania przerzutów zlokalizowanych w wątrobie (*poziom dowodów 3).
- W przypadku nieresekcyjnych przerzutów w wątrobie, jako leczenie paliatywne zaleca się HAE, TACE lub embolizację z użyciem radioizotopu. RFA, krioblacja i MWA mają zastosowanie w guzach ≤ 5 cm (*poziom dowodów 3).

Transplantację wątroby wykonuje się w wyselekcjonowanej grupie chorych z nasilonymi objawami, związanymi z produkcją hormonów. Korzyści z transplantacji odnoszą pacjenci w wieku < 50 lat, bez przerzutów poza wątrobą, mający niską ekspresję Ki-67 i E-kadheryny (*poziom dowodów 3).

3.2. Leczenie endoskopowe NEN trzustki

Leczenie guzów endokrynych trzustki jest domeną chirurgii, natomiast leczenie endoskopowe ma jedynie charakter objawowy.

Endoskopia może być wykorzystana do leczenia objawowego:

- żółtaczki mechanicznej (protezowanie dróg żółciowych);
- niedrożności przewodu pokarmowego (protezowanie światła przewodu pokarmowego);
- tamowania krwawienia z przewodu pokarmowego (wykorzystanie endoskopowych metod hemostaticznych).

Neurolyza splotu trzewnego (CPN, *celiac plexus neurolysis*) pod kontrolą EUS opisana po raz pierwszy w 1996 roku z podaniem 0,25% roztworu bupiwakainy, a następnie 98% alkoholu stanowi alternatywę dla innych metod leczenia przewlekłego bólu związanego z guzami trzustki [115].

W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o pojedynczych przypadkach wykorzystania EUS do ablacji hormonalnie czynnych guzów trzustki produkujących insulinę [116–118]. Możliwe, że endoskopowa ablacja NEN trzustki pod kontrolą EUS z podaniem środków cytotoksycznych, alkoholu lub z wykorzystaniem termoablacji stanie się w przyszłości małoinwazyjną metodą terapeutyczną u chorych, u których zabieg operacyjny jest niemożliwy do przeprowadzenia (*poziom dowodów 4).

3.3. Leczenie farmakologiczne

Głównym celem leczenia farmakologicznego jest możliwie jak najdłuższe utrzymanie pacjenta bez objawów choroby w dobrej jakości życia (QoL, *quality of life*) [44].

Przed planowaniem leczenia należy określić wielkość guza, obecność przerzutów, stopień histologicznej złośliwości (*grading*) oraz profil wydzielanych peptydów i markerów (*poziom dowodów 4).

Wybór metody leczenia zależy od objawów, stadium zaawansowania choroby, stopnia wychwytu radioznacznika w scyntygrafii receptorowej i histologicznych cech guza [119] (*poziom dowodów 4).

Dla NEN nieoperacyjnych, celem leczenia jest złagodzenie objawów choroby, utrzymanie optymalnej QoL i jeśli to możliwe wydłużenie przeżycia (*poziom dowodów 5).

3.3.1. Leczenie objawowe

Leczenie objawowe powinno rozpocząć się, gdy objawy kliniczne i biochemiczne wskazują na czynność hormonalną NEN, nawet jeszcze przed dokładną lokalizacją ogniska pierwotnego, czy potwierdzeniem obecności przerzutów. Objawy związane z nadmiernym wydzielaniem hormonów przez NEN mogą upośledzać jakość życia chorych, a w niektórych przypadkach mogą zagrażać życiu (np. ciężka biegunka i hipokaliemia w *VIP-oma* czy przełom w zespole rakowiaka).

Leczenie farmakologiczne obejmuje głównie analogi somatostatyny oraz inne leki, jak IPP w przypadku *gastrinoma* czy diazoksyd w przypadku *insulinoma*. Dodatkowe leki objawowe, takie jak loperamid, cholestyramina i kortykosteroidy, stosuje się w razie potrzeby. Bisfosfoniany mogą być wykorzystane do kontroli bólu u chorych z przerzutami do kości.

Hormonalnie czynne NEN trzustki (F-PNENs, *functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms*)

Analogi somatostatyny (SSA)

Zastosowanie analogów somatostatyny (oktreotydu, lanreotydu) jest standardową terapią czynnych hormonalnie PNEN niezależnie od wielkości guza [1, 120]. Ostatnio opublikowane wyniki badania CLARINET z udziałem 204 chorych z GEP NEN (NEN trzustki stanowiły 45% badanych) udowodniły również antyproliferacyjne działanie Lanreotydu Autogel w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy [121] (*poziom dowodów 1).

Nowe analogi somatostatyny

Nowym analogiem somatostatyny (SSA) jest SOM-230 (pasireotydu). W badaniach II fazy stosuje się SSA do leczenia objawowego u pacjentów opornych na konwencjonalnie leczenie: oktreotydu i lanreotydu.

Interferon α

Interferon α jest stosowany do leczenia zarówno czynnych, jak i nieczynnych hormonalnie NEN, w monote-

*poziom dowodów według CEBM [152]

rapii lub łącznie z długodziałającym SSA, jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie maksymalnymi dawkami SSA. Interferon α może być również zastosowany do leczenia objawowego, lecz zwykle stosuje się go jako leczenie drugiego rzutu ze względu na niekorzystny profil toksyczności [1]. Czasami jest on stosowany jako dodatkowa terapia u pacjentów z zespołami klinicznymi, które nie są kontrolowane za pomocą SSA.

Insulinoma

Leczenie farmakologiczne *insulinoma* ma na celu przygotowanie chorych do zabiegu operacyjnego lub uzyskanie kontroli biochemicznej u pacjentów z nieoperacyjnym przerzutowym *insulinoma*. Oprócz częstych, małych objętościowo posiłków chorzy wymagają dożylnego wlewu glukozy. Mimo takiego postępowania hipoglikemia często wymaga dodatkowych leków kontrolujących stężenie glukozy w surowicy krwi. U większości chorych z *insulinoma* wykazano skuteczność diazoksydu w kontrolowaniu objawów hipoglikemii [4]. *Diazoksyd* służy do leczenia krótkoterminowych chorych z *insulinoma*, planowanych do operacji lub też do długoterminowego u pacjentów z nieoperacyjnym guzem. Diazoksyd jest lekiem przeciwnadciśnieniowym o dodatkowym działaniu hiperglikemizującym, bowiem hamuje on wydzielanie insuliny przez bezpośrednie działanie na komórki β trzustki oraz aktywację procesu glikogenolizy. Zalecana dawka dobową to 50–300 mg doustnie, maksymalnie do 600 mg/d. Zazwyczaj jest skutecznym lekiem w kontrolowaniu objawów hipoglikemii u pacjentów z *insulinoma*. Działania niepożądane, obejmujące obrzęki, zwiększenie masy ciała, nadmierne owłosienie i zaburzenia czynności nerek, są powszechne, ale zazwyczaj nie są uciążliwe.

Do terapii diazoksydem często dodaje się hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg/dobę, który przeciwdziała obrzękom, zapobiega hiperkalemii i nasila hiperglikemiczne działanie diazoksydu.

U niektórych pacjentów z *insulinoma* alternatywą dla diazoksydu do kontroli glikemii może być zastosowanie *werapamilu i difenylhydantoiny* (fenytoiny). **Kortykosteroidy**, między innymi prednizolon, zazwyczaj stosowane są u pacjentów z *insulinoma* opornym na leczenie hipoglikemii.

SSA (oktreotydy i lanreotydy) są stosowane u chorych z potwierdzoną ekspresją receptorów somatostatynowych typu 2 na komórkach guza [119]. Często są one nieskuteczne w kontroli hipoglikemii (50–60% *insulinoma*), a ich wpływ na stężenie glukozy we krwi jest zróżnicowany [122]. Przez zahamowanie sekrecji glukagonu w niektórych przypadkach mogą nawet nasilać hipoglikemię [4, 123].

U niektórych chorych zastosowanie interferonu α może przynieść korzyści w leczeniu hipoglikemii

[34]. U chorych ze złośliwymi *insulinoma* do leków kontrolujących wydzielanie insuliny i hipoglikemii należy także inhibitor mTOR – *everolimus* [4].

Gastrinoma

Leczenie farmakologiczne *gastrinoma* omówiono w rozdziale NEN żołądka i dwunastnicy (patrz str. 29–44).

VIPoma (zespół objawów: wodnista biegunka, hipokalemia, achlorhydria (WDHA), zespół Werner'a-Morrisona)

Zalecane jest nawodnienie i uzupełnienie elektrolitów, które mogą znacznie poprawić stan kliniczny chorego. U chorych z VIPoma, przebiegającym z rzadko występującym zespołem zagrożenia życia, podanie SSA w znaczący sposób łagodzi objawy (80–90% chorych) i obniża stężenie wazoaktywnego peptydu jelitowego (60–80%) [124]. Biochemiczna poprawa nie zawsze koreluje z poprawą kliniczną i dlatego dawkę leku należy zwiększać, kierując się głównie stanem klinicznym chorego. U chorych z biegunkami zagrażającymi życiu, które nie reagują na maksymalne dawki SSA stosowane są kortykosteroidy.

Glukagonoma

Po włączeniu leczenia SSA 80–90% chorych z *glukagonoma* wykazuje wyraźną poprawę kliniczną (zmniejszenie zmian skórnych rumienia nekrolitycznego), choć leczenie to jest mniej skuteczne pod względem kontroli cukrzycy i utraty masy ciała. SSA powoduje zmniejszenie stężenia glukagonu we krwi u około 60% chorych, chociaż normalizacja tego parametru jest mało prawdopodobna [125].

Sole cynku mogą być stosowane u chorych z *glukagonoma* w celu prewencji dalszego uszkodzenia skóry. **Profilaktykę przeciwzakrzepową** należy rozważyć u wszystkich chorych z NEN o zwiększonym ryzyku powikłań zakrzepowo-zatorowych (np. *glukagonoma*).

Długodziałające SSA są również skuteczne w zwalczaniu objawów ektopowej hipersekcji w niektórych przypadkach *somatostatynoma* [4]. Mogą być one również przydatne u chorych z paranowotworowymi zespołami, czyli zespołem Cushinga i akromegalią, związanymi z ektopowym wydzielaniem ACTH lub hormonu uwalniającego hormon wzrostu (GHRH, *growth-hormone-releasing hormone*).

W ostatnich latach w leczeniu zespołu Cushinga wzrasta zainteresowanie wykorzystaniem antagonistów receptora glikokortykosteroidowego, na przykład mifepristonu, jak również agonisty dopaminy, na przykład kabergoliny.

W rzadko występujących NEN trzustki wydzielających PTHrP dowiedziono skuteczności SSA w kontroli hiperkalcemii, związanej z hipersekcją peptydu podobnego do parathormonu (PTHrP, *parathyroid hormone-related peptide*) [126].

Nieczynne hormonalnie NEN trzustki (NF-PNEN)

Analogi somatostatyny wykazują działanie antyproliferacyjne, które zostało potwierdzone u chorych z NEN. Pierwszym badaniem III fazy, które wykazało takie działanie oktreotydu w guzach typu *midgut*, zarówno czynnych, jak i nieczynnych hormonalnie było badanie PROMID [127]. U chorych z PNEN badania obserwacyjne wykazały częściową lub całkowitą odpowiedź u mniej niż 10% chorych, a stabilizację radiologiczną nowotworu wykazano u 24–57% pacjentów [128–130]. Wyniki badania CLARINET potwierdzają efekt antyproliferacyjny lanreotydu Autogel u chorych z nieczynnymi hormonalnie PNEN z niską aktywnością proliferacyjną ($Ki-67 < 10\%$) [121, 131].

3.3.2. Chemioterapia i leczenie celowane**Chemioterapię nowotworów neuroendokrynych przewodu pokarmowego szczegółowo omówiono w części pierwszej „Zalecenia ogólne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych)” (patrz str. 2–28).**

W obecnym stanie wiedzy nie ma dowodów wskazujących na to, że jakakolwiek terapia adjuwantowa (tzn. uzupełniająca po radykalnie wykonanej operacji) wpływa korzystnie na wydłużenie przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease free survival*) i/lub przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) chorych na NEN trzustki. Ta zasada dotyczy przede wszystkim NEN G1/G2 [132]. W przypadku raka neuroendokrynego (NEC) należy rozważyć podanie adjuwantowej chemioterapii na bazie analogów platyny. Wydaje się, choć nie przeprowadzono randomizowanych, prospektywnych badań III fazy, że u pacjentów z NEC chemioterapia zawierająca cisplatynę (lub karboplatinę) z etopozydem może wydłużyć czas wolny od choroby (**poziom dowodów 4*). Radioterapia lub radiochemioterapia adjuwantowa nie znajdują uzasadnienia naukowego do stosowania.

U pacjentów z zaawansowanym NEC podstawą leczenia jest chemioterapia zawierająca analogi platyny plus etopozyd [132] (**poziom dowodów 3*).

Najlepsze wyniki w leczeniu zaawansowanych NEN — w przypadku chemioterapii — uzyskano w NEN G1/G2 wywodzących się z trzustki. Zastosowanie streptozocyny (STZ) w monoterapii skutkowało uzyskaniem odpowiedzi klinicznej (RR, *response rate*) rzędu 36% i OS około 17 miesięcy. Dołączenie do streptozocyny 5-fluorouracylu (5-FU) zwiększyło odsetek odpowiedzi do 63% i wydłużyło medianę przeżycia całkowitego do 26 miesięcy [133]. Przełomem w chemioterapii NEN G1/G2 było badanie III fazy Moertela i wsp.,

z 1992 roku [134], który randomizując 69 pacjentów do dwóch ramion chemioterapii na bazie streptozocyny, to jest z doksorubicyną (DOX) *v.* z 5-FU, wykazał odpowiednio RR 69% *v.* 45%, ze średnim czasem trwania odpowiedzi klinicznej 18 miesięcy *v.* 14 miesięcy i medianą przeżycia całkowitego 26 miesięcy *v.* 17 miesięcy (**poziom dowodów 3*).

Skuteczność chemioterapii wysoko/średniozróżnicowanych GEP NEN należy rozpatrywać osobno w przypadku nowotworów wywodzących się z trzustki w porównaniu z innymi umiejscowieniami (żołądek, dwunastnica, jelito cienkie, wyrostek robaczkowy i jelito grube). Pośrednie porównanie wyników badań klinicznych prowadzonych u chorych z GEP NEN wskazuje na wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi u chorych leczonych z powodu NEN trzustki (15–35% wobec 5–15%) [135].

W NEN trzustki o wysokim zróżnicowaniu najwyższą aktywność w monoterapii (wskaźnik odpowiedzi — 20–40%) wykazują streptozocyna, doksorubicyna, fluorouracyl, dakarbazyna i temozolomid. Stosowanie schematów wielolekowych jest skuteczniejsze w porównaniu z monoterapią pod względem wpływu na wskaźniki odpowiedzi i przeżycia (mediana przeżycia — 15–30 miesięcy).

Panel ekspertów zaleca w paliatywnej chemioterapii nowotworów neuroendokrynych trzustki skojarzenie streptozocyny (lek w Polsce niezarejestrowany, dostępny w ramach importu docelowego) z doksorubicyną oraz 5-fluorouracylem, a u chorych z większym ryzykiem powikłań lub niekwalifikujących się do stosowania antracyklin zastosowanie chemioterapii dwulekowej.

3.2.3. Nowe terapie celowane [44]

U chorych z rozpoznaniem zaawansowanych PNEN (stadium miejscowego zaawansowania i brak możliwości leczenia chirurgicznego oraz stadium uogólnienia) w przypadku progresji choroby (progresja choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy oceniona na podstawie wyników badań obrazowych z wykorzystaniem klasyfikacji RECIST) możliwe jest obecnie stosowanie leków ukierunkowanych molekularnie (sunitynib i ewerolimus) [44]. Sunitynib jest uzasadniony w przypadku nowotworów o wysokim stopniu zróżnicowania (G1), a wskazania do stosowania ewerolimusu obejmują nowotwory o wysokim i średnim stopniu zróżnicowania (G1 i G2) [136, 137]. Wymienione leki — ewerolimus (inhibitor kinazy serynowo-treoninowej — mTOR) i sunitynib (inhibitor kinaz tyrozynowych) [138] wydłużają znamienne czas przeżycia wolnego od

**poziom dowodów według CEBM [152]*

progresji choroby (PFS, *progression free survival*) o około 5,5–6 miesięcy. Dodanie ewerolimusu do oktreotydu (badanie RADIANT-3) pozwoliło wydłużyć o około 5 miesięcy (16,4 v. 11,3) czas przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z wyłączeniem stosowania analogu SST.

U chorych ze złośliwymi *insulinoma*, opornymi na konwencjonalne leczenie, zastosowaniu ewerolimusu spowodowało znaczną poprawę kontroli glikemii [139, 140].

Ewerolimus i sunitynib mogą, w uzasadnionych przypadkach, być zastosowane jako leczenie pierwszego rzutu u chorych z zaawansowanymi wysokozróżnicowanymi PNEN (udokumentowana progresja radiologiczna w ciągu 12 miesięcy) (***poziom dowodów 1**).

Stosowanie sunitynibu i ewerolimusu wiąże się z wieloma nierozstrzygniętymi problemami (np. kolejność stosowania wobec innych metod leczenia, dobór chorych do poszczególnych leków, możliwości przewidywania skuteczności i niepożądanych działań). Wyjaśnienia wymaga również wartość sunitynibu i ewerolimusu w PNEN o niskim zróżnicowaniu (G3) oraz możliwość łączenia z innymi metodami (np. uzupełniające leczenie pooperacyjne).

Skuteczność pazopanibu (inny inhibitor wielokina-zowy) — wykazana w badaniach II fazy — wymaga potwierdzenia, co jest szczególnie istotne wobec ogólnie nieco lepszej tolerancji leczenia.

Minimalny zakres leczenia farmakologicznego w NEN trzustki;

Czynne hormonalnie NEN G1/G2 — analogi somatostatyny (***poziom dowodów 1**), a w razie progresji choroby dołączenie ewerolimusu (***poziom dowodów 1**).

Zaawansowany NEN G1/G2 nieczynny hormonalnie — chemioterapia systemowa, zawierająca streptozocynę z doksorubicyną (\pm 5-FU) (***poziom dowodów 3**) i/lub z analogiem somatostatyny (***poziom dowodów 1**). W razie progresji choroby po chemioterapii ewerolimus lub sunitynib (***poziom dowodów 1**). Terapia celowana może być rozważana jako leczenie pierwszego rzutu w wybranych przypadkach jako alternatywne leczenie do chemioterapii.

Postawą leczenia NEC jest chemioterapia w oparciu o schemat cisplatyna plus etopozyd (***poziom dowodów 3**).

3.4. Leczenie radioizotopowe

Radioterapia izotopowa znakowanymi analogami somatostatyny (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*) staje się obecnie jedną z uznanych form leczenia paliatywnego, dającą szansę na uzyskanie stabilizacji

lub częściowej regresji choroby nowotworowej, rzadziej pełnej remisji [141, 142]. De Jong i wsp. [141] opublikowali w 1998 roku wyniki wieloosrodkowych badań w grupie 256 chorych z GEP NEN, w tym z PNEN, leczonych ^{90}Y DOTA TOC. U 27% pacjentów stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie, w pojedynczych przypadkach uzyskano odpowiedź całkowitą. W 2006 roku przedstawiono wyniki leczenia $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ DOTA TOC w grupie 20 pacjentów, w tym u 15 z PNEN. Wśród chorych z PNEN autorzy obserwowali stabilizację choroby u 8 chorych, częściową remisję u 4, natomiast progresję choroby u 3 pacjentów [143]. Obecnie w PRRT częściej wykorzystuje się analog o nazwie [Tyr3]octreotate (DOTA TATE), który posiada wyższe powinowactwo do receptora SSTR2, niż wcześniej używane analogi. Terapię tę przeprowadza się z powodzeniem w kilku ośrodkach w Polsce, także u chorych z PNEN po potwierdzeniu wysokiej ekspresji receptora somatostatynowego w guzie pierwotnym/meta, na podstawie badań SPECT lub PET. Aktualnie uważa się, że podobnie jak w guzach GEP NEN o innej lokalizacji, terapię tę można stosować bez wcześniejszej chemioterapii. Z doświadczeń obserwowanych u chorych leczonych za pomocą chemioterapii, poprzedzającej leczenie izotopowe wiadomo, że częściej dochodzi do wystąpienia mielo- i nefrotoksyczności.

Głównym wskazaniem do leczenia PNEN znakowanymi izotopami analogami somatostatyny, podobnie jak w innych przypadkach GEP NEN są zaawansowane, nieoperacyjne guzy G2 lub G1. W indywidualnych przypadkach leczenie to można zastosować w guzach G3, przy wystarczającej ekspresji receptorów somatostatynowych szczególnie w przypadku progresji choroby, gdy inne możliwości leczenia zostaną wyczerpane [2, 4, 34]. Terapia izotopowa może być rozważana w razie nieoperacyjności wznowy oraz pierwotnie, jako forma leczenia neoadjuwantowego w przypadku braku możliwości leczenia operacyjnego z powodu znacznego zaawansowania miejscowego guza [144]. W ostatnim czasie pojawiły się prace wskazujące na możliwość wykorzystania PRRT znacznie wcześniej, przed zabiegiem operacyjnym nieresekcyjnych zmian, głównie w przypadku PNEN. Autorzy wykorzystywali zarówno izotop ^{90}Y , jak i ^{177}Lu połączony z analogiem somatostatyny. Wśród pacjentów, u których PRRT zostało zastosowane jako leczenie neoadjuwantowe nieoperacyjnego ogniska pierwotnego znalazły się pojedyncze przypadki chorych z przerzutami do wątroby, gdzie po zastosowanej terapii izotopowej

*poziom dowodów według CEBM [152]

oprócz regresji masy guza doszło do regresji zmian meta [145, 146]. Z uwagi na małą grupę pacjentów, u których stosowano tę formę leczenia, brak mocnych dowodów dających pewne podstawy do włączenia PRRT przed zabiegiem nieoperacyjnym do wytycznych postępowania, jednak tę formę leczenia można rozważyć indywidualnie w zależności od stanu klinicznego pacjenta, zaawansowania choroby, indeksu proliferacyjnego nowotworu. Każdorazowo przy podejmowaniu decyzji o przeprowadzeniu leczenia izotopowego należy brać pod uwagę działania niepożądane tej formy terapii. W przypadku PNEN bez wystarczającej ekspresji receptora SSTR2, wskazania do terapii z wykorzystaniem ^{90}Y i ^{177}Lu DOTA TATE mogą być ograniczone. Przy nadekspresji receptora SSTR5 znajduje zastosowanie inny radioznacznik ^{90}Y DOTA LAN [34]. Ekspresja tego typu receptora może być również obecna w guzach wysokoźródnicowanych, zwłaszcza w tych, które w trakcie leczenia utraciły aktywny receptor SSTR2 na skutek prowadzonego leczenia analogami SST (tachyfilaksja) [34].

Leczenie radioizotopowe może być również stosowane w przypadku hormonalnie czynnych guzów trzustki. W przypadku zmian złośliwych możliwe jest przeprowadzenie leczenia izotopowego [10, 34], stosowanego jako forma leczenia paliatywnego, z czasową odpowiedzią terapeutyczną. U pacjentów z rozsianym procesem guza gastrynowego, którzy mają dodatni wynik scyntygrafii receptorowej, należy rozważyć kwalifikację do radioterapii znakowanymi analogami somatostatyny. Niemniej jednak, podobnie jak w przypadku pozostałych PNEN terapia ta wymaga badań u większej liczby chorych w celu ustalenia jej rzeczywistej wartości terapeutycznej [104]. Na podstawie pojedynczych doniesień z piśmiennictwa wiadomo, że guzy typu *gastrinoma* szybciej odpowiadają na terapię, ale stosunkowo często następuje wczesna progresja [34].

Leczenie gorącymi analogami somatostatyny jest stosunkowo nową formą terapii stosowaną głównie jako leczenie paliatywne bez oczekiwania wpływu na częściową remisję choroby i przeżycie chorych. W literaturze zaczęły pojawiać się prace umożliwiające zastosowanie PRRT w kolejnym rzucie na wypadek progresji choroby, po uzyskaniu wcześniejszej stabilizacji czy remisji tą metodą leczenia. Okazało się, że powtórne zastosowanie leczenia izotopowego, przy jednoczesnym zachowaniu ekspresji receptorów somatostatynowych może wydłużyć przeżycie chorych, bez istotnego zwiększenia działań niepożądanych wynikających z terapii [147]. Często łączy się terapię radioizotopową z „zimnymi” analogami somatostatyny

(łącznie z guzami hormonalnie nieczynnymi). W monitorowaniu efektów terapii izotopowej poza badaniami obrazowymi wykorzystuje się monitorowanie stężeń CgA oraz markerów specyficznych w hormonalnie PNEN. W przypadku PNEN CgA jest czynnikiem prognostycznym czasu wolnego od progresji (*progression free survival*) [148].

Wśród form leczenia izotopowego stosowanych w NEN, w tym PNEN wymienia się inne metody terapii, na przykład radioembolizację mikrosferami znakowanymi itrem, gdzie wskaźnik odpowiedzi oceniany jest na 52–66%, a średnie przeżycie wynosi 70 miesięcy [149, 150]. Według Ramage i wsp. [151] całkowita remisja choroby występuje u 2,7% chorych, a częściowa remisja u 60%. Ponieważ brak jest prac dotyczących wykorzystania radioembolizacji w większej grupie pacjentów, konieczne są dalsze badania w tej dziedzinie.

Miejsce leczenia radioizotopowego w PNEN

Zarówno w hormonalnie czynnych, jak i nieczynnych PNEN podstawową formą leczenia jest zabieg operacyjny. W przypadku znacznego zaawansowania choroby w guzach niewydzielających leczenie znakowanymi analogami somatostatyny można rozważyć jako leczenie pierwszej linii na wypadek progresji choroby, wyprzedzając tym samym inne formy leczenia. Chemioterapia może być stosowana jako leczenie kolejnej linii w przypadku progresji choroby, zwłaszcza w sytuacji utraty ekspresji SSTR.

W guzach wydzielających kolejnym etapem terapii choroby wykazującej progresję po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym jest zastosowanie „zimnych” analogów somatostatyny. Leczenie izotopowe należy rozważyć jako terapię drugiej linii.

Minimalny zakres leczenia radioizotopowego

*Leczenie radioizotopowe może być stosowane w zaawansowanych, nieoperacyjnych guzach neuroendokrynnych trzustki, zwłaszcza G2 i G1 (*poziom dowodów 3), natomiast w indywidualnych przypadkach również G3, pod warunkiem potwierdzenia wysokiej ekspresji receptorów somatostatynowych i nieskuteczności innych form terapii (*poziom dowodów 4).*

*Guzy wydzielające trzustki — PRRT jako leczenie drugiej linii, po „zimnym” analogu somatostatyny (*poziom dowodów 3).*

*Guzy niewydzielające trzustki — PRRT jako leczenie pierwszej linii, wyprzedzające inne formy leczenia paliatywnego (*poziom dowodów 3).*

W obu przypadkach leczenie chirurgiczne stanowi podstawową formę terapii.

*poziom dowodów według CEBM [152]

4. Monitorowanie leczenia

Zostało omówione szczegółowo omówiono w części pierwszej „Zalecenia ogólne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)” (patrz str. 2–28).

Minimalny zakres monitorowania leczenia:

Monitorowanie leczenia powinno być dostosowane do stopnia histologicznego zróżnicowania NEN (G1, G2 lub G3) oraz stadium zaawansowania choroby.

Obejmuje ono przeprowadzanie badania klinicznego, oznaczenie stężenia CgA i specyficznych markerów (w guzach hormonalnie czynnych, w zależności od objawów klinicznych) oraz badania radiologiczne (USG, CT/MR), endoskopowe i czynnościowe (SRS, PET/CT). Częstość wykonywania tych badań zależy od stadium zaawansowania choroby (2–3 miesiące dla NEC i 6–12 miesięcy dla NEN G1 i G2).

Piśmiennictwo

- Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D i wsp. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (supl.): 124–130.
- Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B i wsp. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 120–134.
- Vagefi PA, Razo O, Deshpande V i wsp. Evolving patterns in the detection and outcomes of pancreatic neuroendocrine neoplasms: the Massachusetts General Hospital experience from 1977 to 2005. *Arch Surg* 2007; 142: 347–354.
- Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML i wsp. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functioning pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 98–119.
- Le Roith D. Tumor-induced hypoglycemia. *N Engl J Med* 1999; 341: 757–758.
- Oberg K. Pancreatic endocrine tumors. *Semin Oncol* 2010; 37: 594–618.
- Vanderveen K, Grant C. Insulinoma. *Cancer Treat Res* 2010; 153: 235–252.
- Zhao YP, Zhan HX, Zhang TP i wsp. Surgical management of patients with insulinomas: result of 292 cases in a single institution. *J Surg Oncol* 2011; 103: 169–174.
- Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB i wsp. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1069–1073.
- de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY i wsp. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 183–188.
- Mathur A, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma. *Surg Clin North Am* 2009; 89: 1105–1121.
- Marek B, Kajdaniuk D, Kos-Kudła B i wsp. Insulinoma — diagnosis and treatment. *Endokrynol Pol* 2007; 58: 58–62.
- Jonkers YM, Claessen SM, Peren A i wsp. DNA copy number status is powerful predictor of poor survival in endocrine pancreatic tumor patients. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 769–779.
- Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL i wsp. NANETS treatment guidelines: well differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010; 39: 735–752.
- Ekeblad S. Islet cell tumours. *Adv Exp Med Biol* 2010; 654: 771–789.
- O'Toole D, Salazar R, Falconi M at al. Rare functioning pancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 189–195.
- Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 753–781.
- Warner RR. Enteroendocrine tumors other than carcinoid: a review clinically significant advances. *Gastroenterology* 2005; 128: 1668–1684.
- Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135: 1469–1492.
- Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J i wsp. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol* 2008; 19: 1727–1733.
- Yao JC, Hassan M, Phan A i wsp. One hundred years after carcinoid: epidemiology and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063–3072.
- Triponez F, Dossse D, Goudet P i wsp. Epidemiology data on 108 MEN-1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. *Ann Surg* 2006; 243: 265–272.
- Blansfield JA, Choyke L, Morita SY i wsp. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). *Surgery* 2007; 142: 814–818.
- Cheslyn-Curtis S, Sitaram V, Williamson RC. Management of nonfunctioning neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg* 1993; 80: 625–627.
- Madura JA, Cummings OW, Wiebke EA i wsp. Nonfunctioning islet cell tumors of the pancreas: a difficult diagnosis but one worth the effort. *Am Surg* 1997; 63: 573–577.
- Chu QD, Hill HC, Douglass HO i wsp. Predictive factors associated with long-term survival in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 855–862.
- 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.
- Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G i wsp. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GRP-NETs); results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010; 21: 1794–1803.
- Kazanjan KK, Reber HA, Hines OJ. Resection of pancreatic neuroendocrine tumors: results of 70 cases. *Arch Surg* 2006; 141: 765–770.
- Pape UF, Bohmig M, Berndt U i wsp. Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a German referral center. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1014: 222–233.
- Ferrone CR, Tang LH, Tomlinson J i wsp. Determining prognosis in patients with pancreatic endocrine neoplasms: can the WHO classification system be simplified? *J Clin Oncol* 2007; 25: 5609–5615.
- Bilimoria KY, Talamonti MS, Tomlinson JS i wsp. Prognostic score predicting survival after resection of pancreatic neuroendocrine tumors: analysis of 3851 patient. *Ann Surg* 2008; 247: 490–500.
- Mignon M. Natural history of neuroendocrine enteropancreatic tumors. *Digestion* 200; 62 (supl. 1): 51–58.
- Kos-Kudła B, Bolanowski M, Hubalewska-Dydejczyk A i wsp. Pancreatic endocrine tumors — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumors). *Endokrynol Pol* 2008; 59: 68–86.
- Lamberts SW, Hofland LJ, Nobels FR. Neuroendocrine tumor markers. *Front Neuroendocrinol* 2001; 22: 309–339.
- Stridsberg M, Eriksson B, Fellstrom B i wsp. Measurements of chromogranin B can serve as a complement to chromogranin A. *Regul Pept* 2007; 139: 80–83.
- Kos-Kudła B, Zemczak A. Diagnostyka biochemiczna guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego. W: Kos-Kudła B. (red.). Guzy neuroendokrynne układu pokarmowego. *Via Medica, Gdańsk* 2010: 17–24.
- Blicharz-Dorniak J, Kos-Kudła B, Foltyn W i wsp. Is determination of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors serum concentrations useful in patients with gastroenteropancreatic and bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms? *Endokrynol Pol* 2012; 63: 470–476.
- Oberg K, Stridsberg M. Chromogranins as diagnostic and prognostic markers in neuroendocrine tumours. *Adv Exp Med Biol* 2000; 482: 329–337.
- Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB i wsp. Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 409–427.
- Ilias I, Torpy DJ, Pacak K i wsp. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4955–4962.
- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB i wsp. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 709–728.
- Ardill JE. Circulating markers for endocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract. *Ann Clin Biochem* 2008; 45: 539–559.
- Ramage JK, Ahmed A, Ardill J i wsp. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61: 6–32.
- Rindi G, Klöppel G, Couvelard A i wsp. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a trading system. *Virchows Arch* 2007; 451: 757–762.
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (red.). WHO Classification of Tumours of the Digestive System. *IARC, Lyon* 2010: 13–14.

47. 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.
48. Kvols LK, Brendtro KL. The North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) Guidelines. *Pancreas* 2010; 39: 705–706.
49. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. UICC: TNM classification of malignant tumours, 7th edn. Wiley-Blackwell, Oxford 2009.
50. Klimstra DES, Modlin IR, Adsay NV i wsp. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: Application of the Delphi Consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 300–313.
51. Nasierowska-Guttmejer A. Przyczyny opóźnionej diagnostyki i leczenia guzów neuroendokrynnych trzustki. Komentarz. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2009; 4: 221–223.
52. Capelli P, Martignoni G, Pedica F i wsp. Endocrine neoplasms of the pancreas: pathologic and genetic features. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 350–364.
53. Foltyn W, Zającki W, Marek B i wsp. The value of the Ki-67 proliferation marker as a prognostic factor in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endokrynol Pol* 2012; 63: 362–366.
54. Kaltsas G, Rockall A, Papadogias D i wsp. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 15–27.
55. Zimmer T, Stolz U, Bader M i wsp. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. *Gut* 1996; 39: 562–568.
56. Ramage JK, Davies AH, Ardill J i wsp. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54 (supl. 4): iv1–iv16.
57. Hawes RH, Fockens P. *Endosonography*. Saunders Elsevier, Philadelphia, USA 2006.
58. Goldberg J, Rosenblat J, Khatri G i wsp. Complementary roles of CT and endoscopic ultrasound in evaluating a pancreatic mass. *AJR* 2010; 194: 984–992.
59. Rösch T, Lightdale CJ, Botet JF i wsp. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 1992; 326: 1721–1726.
60. Pitre J, Soubrane O, Palazzo L i wsp. Endoscopic ultrasonography for the preoperative localization of insulinomas. *Pancreas* 1996; 13: 55–60.
61. Schumacher B, Lubkay HJ, Frieling T i wsp. Prospective study on detection of insulinomas by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 1996; 28: 273–276.
62. Gouya H, Vignaux O, Augui J i wsp. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 987–992.
63. Zimmer T, Scherübl H, Faiss S i wsp. Endoscopic ultrasonography of neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000; 62 (supl. 1): 45–50.
64. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW i wsp. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2271–2277.
65. Ardengh JC, Rosenbaum P, Ganc AJ i wsp. Role of EUS in the preoperative localization of insulinomas compared with spiral CT. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 552–555.
66. Ruzniewski P, Amouyal G, Amouyal G i wsp. Localisation of gastrinoma as by endoscopic ultrasonography in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Surgery* 1995; 117: 629–635.
67. Sugiyama M, Nobutsugu A, Yumi I i wsp. Differential diagnosis of Benin versus malignant non-functioning islet cell tumours of the pancreas: the roles of EUS and ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 115–119.
68. Tio TL, Sie LH, Kallumaris G i wsp. Staging of ampullary and pancreatic carcinoma: comparison between endosonography and surgery. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 706–713.
69. Voss M, Hammel P, Molas G i wsp. Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 2000; 46: 244–249.
70. Hocke M, Schulze E, Gottschalk P i wsp. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between focal pancreatitis and pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 246–250.
71. Xu C, Li Z, Wallace M. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography in pancreatic diseases. *Diagn Ther Endosc* 2012, Article ID 786239, doi:10.1155/2012/786239.
72. Lennon AM, Newman N, Makary MA i wsp. EUS-guided tattooing before laparoscopic distal pancreatic resection (with video). *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1089–1094.
73. Newman NA, Lennon AM, Edil BH i wsp. Preoperative endoscopic tattooing of pancreatic body and tail lesions decreases operative time for laparoscopic distal pancreatectomy. *Surgery* 2010; 148: 371–377.
74. Kuzin NM, Egorov AV, Kondrashin SA i wsp. Preoperative and intraoperative topographic diagnosis of insulinomas. *World J Surg* 1998; 22: 593–597.
75. Ricke J, Klose KJ, Mignon M i wsp. Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European delphi process. *Eur J Radiol* 2001; 37: 8–17.
76. Ćwikła JB, Walecki J. Diagnostyka obrazowa guzów neuroendokrynnych trzustki z elementami leczenia radioizotopowego. *Przegl Gastroenterol* 2006; 1: 31–44.
77. Sahani DV, Banaffini PA, Del Castillo CF i wsp. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Role of Imaging in Diagnosis and management. *Radiology* 2013; 266: 38–61.
78. Tatsumoto S, Kodama Y, Sakurai Y i wsp. Pancreatic neuroendocrine neoplasm: correlation between computed tomography enhancement patterns and prognostic factors of surgical and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy specimens. *Abdom Imaging* 2013; 38: 358–366.
79. Delrue L, Blanckaert P, Mertens D i wsp. Tissue perfusion in pathologies of the pancreas: assessment using 128-slice computed tomography. *Abdom Imaging* 2012; 37: 595–601.
80. Pilch-Kowalczyk J, Leszczyński S. Układ trawienny. W: Leszczyński S, Pilch-Kowalczyk J (red.). *Diagnostyka obrazowa*. PZWL, Warszawa 2012.
81. Prokop M, Galanski M, Molen AJ i wsp. *Spiral and multislice computer tomography of the body*. Thieme, Stuttgart, New York 2001.
82. Gouya H, Vignaux O, Augui J i wsp. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 987–992.
83. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL i wsp. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med* 1996; 125: 26–34.
84. Chiti A, Fanti S, Savelli G i wsp. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1396–1403.
85. Kartalis N, Lindholm TL, Aspelin P i wsp. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of pancreas tumours. *Eur Radiol* 2009; 19: 1981–1990.
86. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH i wsp. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 716–731.
87. Hubalewska-Dydejczyk A, Fross-Baron K, Mikolajczak R i wsp. (99m)Tc-EDDA/HYNIC-octreotate scintigraphy, an efficient method for the detection and staging of carcinoid tumours: results of 3 years' experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 1123–1133.
88. Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 781–793.
89. de Kerviler E, Cadiot G, Lebtahi R i wsp. Somatostatin receptor scintigraphy in forty-eight patients with the Zollinger-Ellison syndrome. GRESE: Groupe d'Etude du Syndrome de Zollinger-Ellison. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 1191–1197.
90. Schillaci O, Spanu A, Scopinaro F i wsp. Somatostatin receptor scintigraphy in liver metastasis detection from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2003; 44: 359–368.
91. Cimitan M, Buonadonna A, Cannizzaro R i wsp. Somatostatin receptor scintigraphy versus chromogranin A assay in the management of patients with neuroendocrine tumors of different types: clinical role. *Ann Oncol* 2003; 14: 1135–1141.
92. Gabriel M, Decristoforo C, Maina T i wsp. 99mTc-N4-[Tyr3]Octreotate Versus 99mTc-EDDA/HYNIC-[Tyr3]Octreotide: an intrapatient comparison of two novel Technetium-99m labeled tracers for somatostatin receptor scintigraphy. *Cancer Biother Radiopharm* 2004; 19: 73–79.
93. d'Amico A, Szczucka K, Borys D i wsp. SPECT-CT fusion: a new diagnostic tool for endocrinology. *Endokrynol Pol* 2006; 57: 71–74.
94. Anderson CJ, Dehdashti F, Cutler PD i wsp. 64Cu-TETA-Octreotide as a PET imaging agent for patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2001; 42: 213–221.
95. Becherer A, Szabo M, Karanikas G i wsp. Imaging of Advanced Neuroendocrine Tumors with 18F-FDOPA PET. *J Nucl Med* 2004; 45: 1161–1167.
96. Haug A, Auernhammer CJ, Wängler B i wsp. Intraindividual comparison of 68Ga-DOTA-TATE and 18F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 765–770.
97. Tessonnier L, Sebarg F, Ghander C i wsp. Limited Value of 18F-F-DOPA PET to Localize Pancreatic Insulin-Secreting Tumors in Adults with Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 303–307.
98. Benjegård SA, Forsell-Aronsson E, Wängberg B i wsp. Intraoperative tumour detection using 111In DTPA-D-Phe-octreotide and scintillation a detector. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1456–1462.
99. Hubalewska-Dydejczyk A, Kulig J, Szybiński P. Radio-Guided Surgery (RGS) with the use of 99mTc-EDDA/HYNIC]octreotate in intra-operative detection of neuroendocrine tumours of gastrointestinal tract (GEPNET). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1545–1555.
100. Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 781–793.

101. Sowa-Staszczak A, Pach D, Mikolajczak R i wsp. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging with [¹²⁵I]-exendin-4 for the detection of insulinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 524–531.
102. Wild D, Christ E, Caplin ME i wsp. Glucagon-like peptide-1 versus somatostatin receptor targeting reveals 2 distinct forms of malignant insulinomas. *J Nucl Med* 2011; 52: 1073–1078.
103. Jackson JE. Angiography and arterial stimulation venous sampling in the localization of pancreatic neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 229–239.
104. Jensen RT, Niederle B, Mitry E i wsp. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84: 173–182.
105. Falconi M, Plockinger U, Kwekkeboom DJ i wsp. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 196–211.
106. Watzka FM, Laumen C, Fottner C i wsp. Resection strategies for neuroendocrine pancreatic neoplasms. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 431–440.
107. Haugvik SP, Labori KJ, Edwin B i wsp. Surgical treatment of sporadic pancreatic neuroendocrine tumors: a state of the art review. *Scientific World Journal* 2012; 2012: 357475.
108. Parekh JR, Wang SC, Bergsland EK i wsp. Lymph node sampling rates and predictors of nodal metastasis in pancreatic neuroendocrine tumor resections: the UCSF experience with 149 patients. *Pancreas* 2012; 41: 840–844.
109. Shrikhande SV, Sirohi B, Goel M i wsp. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Indian J Gastroenterol* 2013; 32: 3–17.
110. Zhao YP, Zhan HX, Zhang TP i wsp. Surgical management of patients with insulinomas: Result of 292 cases in a single institution. *J Surg Oncol* 2011; 103: 169–74.
111. Milan SA, Yeo CJ. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 46–55.
112. Akyildiz HY, Mitchell J, Milas M i wsp. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation of neuroendocrine hepatic metastases: long-term follow-up. *Surgery* 2010; 148: 1288–1293.
113. Pavel M, Baudin E, Couvelard A i wsp. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 157–176.
114. Kianmanesh R, Ruzsniowski P, Rindi G i wsp. ENETS consensus guidelines for the management of peritoneal carcinomatosis from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2010; 91: 333–340.
115. Wiersma MJ, Wiersma LM. Endosonography guided celiac plexus neurolysis. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 656–662.
116. Jürgensen C, Schuppan D, Nesser F i wsp. EUS-guided alcohol ablation of an insulinoma. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; 63: 1059–1062.
117. Deprez PH, Claessens A, Borbath I i wsp. Successful endoscopic ultrasound guided ethanol ablation of a sporadic insulinoma. *Acta Gastroenterologica Belgica* 2008; 71: 333–337.
118. Muscatiello N, Salcuni A, Macarini L i wsp. Treatment of a pancreatic endocrine tumor by ethanol injection guided by endoscopic ultrasound. *Endoscopy* 2008; 40: E258–259.
119. Rosiek V, Kunikowska J, Kos-Kudła B. A non-functioning pancreatic neuroendocrine tumour: a case report. *Endokrynol Pol* 2012; 63: 59–64.
120. Modlin IM, Pavel M, Kidd M i wsp. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 169–188.
121. Caplin M, Ruzsniowski P, Pavel M i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Lanreotide Antiproliferative Response in patients with gastroenteropancreatic NeuroEndocrine Tumours (CLARINET). *EJC* 2013; 49 (supl. 3): S3.
122. Jawiarczyk A, Bolanowski M, Syrycka J i wsp. Effective therapy of insulinoma by using long-acting somatostatin analogue. A case report and literature review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120: 68–72.
123. Rosiek V, Kos-Kudła B. Guidelines for the management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastroenterol Prakt* 2010; 2: 28–34.
124. Nikou GC, Toubanakis C, Nikolaou P i wsp. VIPomas: an update in diagnosis and management in a series of 11 patients. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1259–1265.
125. Tomassetti P, Migliori M, Corinaldesi R i wsp. Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours with octreotide LAR. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 557–560.
126. Srirajskanthan R, McStay M, Toumpanakis C i wsp. Parathyroid hormone-related peptide-secreting pancreatic neuroendocrine tumours: case series and literature review. *Neuroendocrinology* 2009; 89: 48–55.
127. Rinke A, Muller HH, Schade-Britttinger C i wsp. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656–4663.
128. Aparicio T, Ducreux M, Baudin E i wsp. Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1014–1019.
129. Panzuto F, Di Fonzo M, Iannicelli E i wsp. Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma. *Ann Oncol* 2006; 17: 461–466.
130. Shojamanesh H, Gibril F, Louie A i wsp. Prospective study of the antitumor efficacy of long term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. *Cancer* 2002; 94: 331–343.
131. Martín-Richard M, Massutí B, Pineda E i wsp. Antiproliferative effects of lanreotide autogel in patients with progressive, well-differentiated neuroendocrine tumours: a Spanish, multicentre, open-label, single arm phase II study. *BMC Cancer* 2013; 13: 427.
132. Deptala A, Asendrych A, Omyla-Staszewska J, Rzymkowska J. Rola terapii systemowej w leczeniu guzów neuroendokrynych układu pokarmowego. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2006; 1: 10–15.
133. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1980; 303: 1189–1194.
134. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S i wsp. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 519–523.
135. Vilar E, Salazar R, Pérez-García J i wsp. Chemotherapy and role of the proliferation marker Ki-67 in digestive neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 221–232.
136. Raymond E, Dahan L, Raouf JL i wsp. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501–513.
137. Yao JC, Shah MH, Ito T i wsp. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514–523.
138. Wiedenmann B, Pavel M, Kos-Kudła B. From targets to treatments: A review of molecular targets in pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2011; 94: 177–190.
139. Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N Engl J Med* 2009; 360: 195–197.
140. Bourcier ME, Sherrod A, DiGuardo M i wsp. Successful control of intractable hypoglycemia using rapamycin in an 86-year-old man with a pancreatic insulin-secreting islet cell tumor and metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3157–3162.
141. De Jong M, Bakker WH, Breeman WA i wsp. Pre-clinical comparison of [DTPA0] octreotide, [DTPA0, Tyr3]octreotide and [DOTA0, Tyr3] octreotide as carriers for somatostatin receptor-targeted scintigraphy and radionuclide therapy. *Int J Cancer* 1998; 75: 406–411.
142. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Valkema R i wsp. Peptide receptor radionuclide therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 234–245.
143. Frilling A, Weber F, Saner F i wsp. Treatment with (90Y)- and (177Lu)-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 2006; 140: 968–976.
144. Sowa-Staszczak A, Pach D, Chrzan R i wsp. Peptide receptor radionuclide therapy as a potential tool for neoadjuvant therapy in patients with inoperable neuroendocrine tumours (NETs). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1669–1674.
145. Stoeltz O, Loss M, Huber E i wsp. Staged surgery with neoadjuvant 90Y-DOTATOC therapy for down-sizing synchronous bilobular hepatic metastases from a neuroendocrine pancreatic tumor. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 185–192.
146. Barber TW, Hofman MS, Thomson BNJ i wsp. The potential for neoadjuvant peptide receptor chemoradionuclide therapy to render inoperable pancreatic and duodenal neuroendocrine tumours resectable. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 64–71.
147. Pach D, Sowa Staszczak A, Kunikowska J i wsp. Repeated cycles of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) — Results and side-effects of the radioisotope 90Y-DOTA TATE, 177Lu-DOTA TATE or 90Y/177Lu-DOTA TATE therapy in patients with disseminated NET. *Radiation Oncol* 2012; 102: 45–50.
148. 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. *N Engl J Med* 2011; 364: 514–523.
149. Paprottka P, Hoffmann R, Haug A i wsp. Radioembolization of symptomatic, unresectable neuroendocrine hepatic metastases using Yttrium-90 microspheres. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 35: 334–342.
150. Bester L, Meteling B, Pocock N i wsp. Radioembolisation with Yttrium-90 microspheres: An effective treatment modality for unresectable liver metastases. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2013; 57: 72–80.
151. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J i wsp. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61: 6–32.
152. OCEBM Levels of Evidence Working Group*. “The Oxford 2011 Levels of Evidence”. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653> * OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson.

Pozostali uczestnicy II Konferencji Okrągłego Stołu:

Elżbieta Andrysiak-Mamos (Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin), **Tomasz Bednarczuk** (Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa), **Jolanta Blicharz-Dorniak** (Klinika Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Marek Bolanowski** (Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław), **Andrzej Cichocki** (Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa), **Jarosław B. Cwikła** (Katedra Radiologii, Wydział Nauk Medycznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn), **Andrzej Deptała** (Klinika Onkologii i Hematologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych, Warszawa; Zakład Profilaktyki Onkologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa), **Wanda Foltyn** (Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Daria Handkiewicz-Junak** (Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice), **Marek Hartleb** (Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Michał Jarzab** (Klinika Radioterapii i Chemioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice), **Arkadiusz Jeziorski** (Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź), **Dariusz Kajdaniuk** (Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Grzegorz Kamiński** (Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa), **Aldona Kowalska** (Klinika Endokrynologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce), **Robert Król** (Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Leszek Królicki** (Zakład Medycyny

Nuklearnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa), **Jolanta Kunikowska** (Zakład Medycyny Nuklearnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa), **Dariusz Lange** (Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice), **Anna Lewczuk** (Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk), **Magdalena Londzin-Olesik** (Klinika Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Przemysław Majewski** (Zakład Patomorfologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań), **Gabriela Meleń-Mucha** (Zakład Immunoendokrynologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź), **Andrzej Nowak** (Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Waldemar Patkowski** (Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa), **Marek Ruchała** (Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań), **Sławomir Rudzki** (Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Leczenia Żywieniowego, Uniwersytet Medyczny, Lublin), **Philippe Ruzniewski** (Department of Gastroenterology, Hospital Beaujon, AP-HP, University Paris VII, Clichy, France), **Grażyna Rydzewska** (Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych, Warszawa), **Teresa Starzyńska** (Katedra i Klinika Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny), **Katarzyna Steinhof-Radwańska** (Katedra Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Janusz Strzelczyk** (Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Wojciech Zajęcki** (Klinika Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Anna Zemczak** (Klinika Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice), **Piotr Zdunowski** (Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa).