



Submitted: 24.04.2022
Accepted: 25.04.2022
Early publication date: 30.06.2022

Endokrynologia Polska
DOI: 10.5603/EPa2022.0049
ISSN 0423–104X, e-ISSN 2299–8306
Volume/Tom 73; Number/Numer 3/2022

Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)

Beata Kos-Kudła¹, Wanda Foltyn¹, Anna Malczewska¹, Tomasz Bednarczuk^{2*}, Marek Bolanowski^{3*}, Małgorzata Borowska^{4*}, Ewa Chmielik^{5*}, Jarosław B. Cwikła^{6*}, Iwona Gisterek^{7*}, Daria Handkiewicz-Junak^{8*}, Alicja Hubalewska-Dydejczyk^{9*}, Barbara Jarząb^{8*}, Michał Jarząb^{10*}, Roman Junik^{11*}, Dariusz Kajdaniuk^{12*}, Grzegorz Kamiński^{13*}, Agnieszka Kolasińska-Cwikła^{14*}, Aldona Kowalska^{15*}, Leszek Królicki^{16*}, Maciej Krzakowski^{17*}, Jolanta Kunikowska^{16*}, Katarzyna Kuśnierz^{18*}, Andrzej Lewiński^{19*}, Łukasz Liszka^{20*}, Magdalena Londzin-Olesik^{1*}, Bogdan Marek^{12*}, Anna Nasierowska-Guttmejer^{21*}, Ewa Nowakowska-Duława^{22*}, Marianne E. Pavel^{23*}, Joanna Pilch-Kowalczyk^{24*}, Jarosław Reguła^{25*}, Violetta Rosiek^{1*}, Marek Ruchała^{26*}, Grażyna Rydzewska^{27*}, Lucyna Siemińska^{12*}, Anna Sowa-Staszczak^{9*}, Teresa Starzyńska^{28*}, Zoran Stojčev^{29*}, Janusz Strzelczyk^{1*}, Michał Studniarek^{30*}, Anelli Syrenicz^{31*}, Marek Szczepkowski^{32*}, Ewa Wachuła^{33*}, Wojciech Zajęcki^{4*}, Anna Zemczak^{1*}, Wojciech Zgliczyński^{34*}, Krzysztof Zieniewicz^{35*}

¹Department of Endocrinology and Neuroendocrine Tumours, Department of Pathophysiology and Endocrinology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; ²Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; ³Chair and Department of Endocrinology, Diabetes, and Isotope Therapy, Medical University of Wrocław, Wrocław, Poland; ⁴Department of Endocrinology and Neuroendocrine Tumours, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; ⁵Tumor Pathology Department, Maria Skłodowska-Curie Memorial National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland; ⁶Department of Cardiology and Internal Medicine, Collegium Medicum, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland; ⁷Chair of Oncology and Radiotherapy, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; ⁸Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland; ⁹Chair and Department of Endocrinology, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland; ¹⁰Breast Unit, Maria Skłodowska-Curie Memorial National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland; ¹¹Department of Endocrinology and Diabetology, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Torun, Bydgoszcz, Poland; ¹²Division of Pathophysiology, Department of Pathophysiology and Endocrinology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; ¹³Department of Endocrinology and Radioisotope Therapy, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland; ¹⁴Department of Oncology and Radiotherapy, Maria Skłodowska-Curie Memorial National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland; ¹⁵Department of Endocrinology, Holycross Cancer Centre, Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland; ¹⁶Nuclear Medicine Department, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; ¹⁷Department of Lung Cancer and Thoracic Tumours, Maria Skłodowska-Curie Memorial, National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland; ¹⁸Department of Gastrointestinal Surgery, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; ¹⁹Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University of Lodz, Lodz, Poland; ²⁰Department of Pathomorphology and Molecular Diagnostics, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; ²¹Faculty of Medicine, Lazarski University in Warsaw, Warsaw, Poland; ²²Department of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; ²³Department of Medicine 1, Endocrinology and Diabetology, Friedrich Alexander University of Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany; ²⁴Department of Radiology and Nuclear Medicine, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; ²⁵Department of Oncological Gastroenterology, Maria Skłodowska-Curie Memorial National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland; ²⁶Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Diseases, Medical University in Poznan, Poznan, Poland; ²⁷Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior and Administration, Warsaw, Poland; ²⁸Department of Gastroenterology, Medical Pomeranian University in Szczecin, Szczecin, Poland; ²⁹Department of Oncology and Breast Diseases, Centre of Postgraduate Medical Education, Warsaw, Poland; ³⁰Department of Radiology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; ³¹Department of Endocrinology, Metabolic and Internal Diseases, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland; ³²Clinical Department of Colorectal, General and Oncological Surgery, Centre of Postgraduate Medical Education, Warsaw, Poland; ³³Department of Clinical Oncology, Gdynia Oncology Centre of the Polish Red Cross Maritime Hospital, Gdynia, Poland; ³⁴Department of Endocrinology, Centre of Postgraduate Medical Education, Warsaw, Poland; ³⁵Chair and Department of General, Transplant, and Liver Surgery, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

*Authors arranged in alphabetical order



Beata Kos-Kudła, MD PhD, Professor of Medicine, Chair, Department of Endocrinology and Neuroendocrine Tumours, ENETS Centre of Excellence, Department of Pathophysiology and Endocrinology, Medical University of Silesia, Ceglana Str. 35, 40–514 Katowice, Poland, tel/fax: +48 32 358 13 66; e-mail: bkoskudla@sum.edu.pl

Abstract

Continuous progress in the diagnostics and treatment of neuroendocrine neoplasms (NENs), the emerging results of new clinical trials, and the new guidelines issued by medical societies have prompted experts from the Polish Network of Neuroendocrine Tumours to update the 2017 recommendations regarding the management of neuroendocrine neoplasms. This article presents the general recommendations for the management of NENs, resulting from the findings of the experts participating in the Fourth Round Table Conference, entitled "Polish Guidelines for the Diagnostics and Treatment of Neuroendocrine Neoplasms of the gastrointestinal tract, Żelechów, June 2021". Drawing from the extensive experience of centres treating these cancers, we hope that we have managed to formulate the optimal method of treating patients with NENs, applying the latest reports and achievements in the field of medicine, which can be effectively implemented in our country. The respective parts of this work present the approach to the management of: NENs of the stomach and duodenum (including *gastrinoma*), pancreas, small intestine, and appendix, as well as large intestine. (**Endokrynol Pol 2022; 73 (3): 387–454**)

Key words: *gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms; diagnostics; treatment*

Neuroendocrine neoplasms (NENs) arise from the disseminated system of neuroendocrine cells and can occur in various parts of the body. However, they are most often found in the gastrointestinal tract and lungs. The term NENs includes both well-differentiated neuroendocrine tumours and neuroendocrine carcinomas (NECs), which account for 10–20% of all NENs. The following characteristics of NENs should be considered in the diagnostic and therapeutic process: proliferative activity, presence of somatostatin receptors (SSTRs), tumour growth rate, and extent of the neoplastic disease [1].

1. Incidence and epidemiology

Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) are a rare, heterogeneous group of neoplasms that may produce hormones and biogenic (hormonally active) amines, but a significant majority of the tumours do not produce these substances in amounts that cause clinical symptoms. They constitute approx. 70% of all NENs and approx. 2% of all cancers of the gastrointestinal tract. The most common NEN locations in the gastrointestinal tract are the small intestine and the pancreas [1, 2]. The incidence of NENs in the years 1994–2009 increased from 2.48 to 5.86 per 100,000 persons/year [2]. Based on epidemiological studies conducted in the United States [the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program] and Norway [the Norwegian Registry of Cancer (NRC)], the most common gastrointestinal neuroendocrine neoplasms (GI NENs) originate in the small intestine or rectum (incidence of approx. 1.2/100,000 persons/year), pancreas (approx. 0.8/100,000 persons/year), and stomach or appendix (approx. 0.4/100,000 persons/year) [3–6]. Currently, the overall incidence rate for these neoplasms is 35/100,000 persons/year on average.

Between 1997 and 2012 there was a 6-fold increase in the prevalence of GEP-NENs. Local and regional NENs are diagnosed more frequently than those with distant metastases. The detectability of NENs is increasing, e.g. from 1973 to 2004 the incidence of NENs increased from 2.1 to 5.25 new cases per 100,000

persons/year, with the primary lesion most frequently found in the small intestine (37.4%). Since 2000, rectal NENs have been diagnosed more frequently than small intestine NENs [2, 6–8]. The incidence of GEP-NETs in the USA, based on SEER data, was 3.56/100,000 persons/year. In Europe, the incidence of GEP-NETs is also increasing — from 1.33 to 2.33/100,000 persons/year; however, these data come from different registries and are mainly retrospective. Higher incidence is observed among men (5.35/100,000 persons/year) compared to women (4.76/100,000 persons/year) [1, 5–7]. The vast majority of NENs are sporadic, well-differentiated tumours. However, GEP-NETs originating from the pancreas, duodenum, stomach, and much less frequently, from the thymus and lungs sometimes constitute an element of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1) syndrome. Pancreatic neuroendocrine tumours (PanNETs) may also be associated with von Hippel-Lindau (VHL) syndrome, tuberous sclerosis complex (TSC), and neurofibromatosis (NF). In these congenital diseases, NETs can be multifocal and occur 10–20 years earlier than in sporadic cases. The frequency of the hereditary causes (MEN-1, VHL) is estimated at about 5%. Genome studies revealed the presence of germline mutations in, e.g., *MUTYH*, *CHEK2*, and *BRCA2* and a propensity to PanNETs in approximately 17% of the studied population [1].

2. Diagnostics

2.1. Biochemical diagnostics

Biochemical diagnostics of NENs involves the following:

A. Non-specific markers

The most frequently used diagnostic method is determination of the chromogranin A (CgA) concentration in the serum (less frequently in the plasma) [1, 8, 9]. CgA is a relatively stable protein in blood. However, there are two different methods for determining the concentration of CgA: radioimmunoassay (RIA) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in

the serum or plasma [9]. Unfortunately, there are no international CgA standards, and the differences between the available tests are significant. To monitor the course of the disease, it is advisable to determine CgA using the same method [7]. In their current recommendations, experts from the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) emphasise that CgA can be helpful in diagnosing the disease, assessing response to treatment, and detecting early progression and recurrence. However, they indicate an urgent need for standardisation of CgA determination [2].

Another non-specific NEN marker is neuron-specific enolase (NSE). It is less sensitive and specific (30–50%) in the diagnosis of GEP-NENs compared to CgA [9]. Increased concentration of this marker is observed in neuroendocrine carcinomas. Its sensitivity is 63% in large cell NEC (LCNEC) and 62% in small cell NEC (SCNEC). The NSE concentration is also an independent prognostic factor in NEC. Its sensitivity is much lower in NETs G1 and G2, amounting to 19% and 54%, respectively. Simultaneous determination of CgA and NSE demonstrates greater sensitivity and specificity in the diagnosis of NENs [10, 11].

Pancreatic polypeptide (PP) may be a useful marker of non-functioning pancreatic NENs, especially those occurring in MEN-1 [12].

Great hopes have been pinned on new molecular markers, of which NETest is the most promising. It is used to analyse the expression profile of selected gene transcripts that are characteristic of NENs. Performing this test is justified both in the case of NEN diagnosis and to monitor the course of the disease response to treatment, and for early detection of progression [13–15].

In addition, circulating microRNAs are potential biomarkers of NEN due to, among others, the presence and stability in body fluids and specificity for a given tumour [16–18].

B. Specific markers

The choice of the specific GEP-NEN markers to be determined depends on the clinical picture and the type of suspected cancer [19–22].

Carcinoid syndrome is the most common set of clinical symptoms associated with the hormonal function of NETs. The clinical picture is discussed in the recommendations for small intestine NENs [23]. The classic form depends mainly on the excessive secretion of serotonin. The atypical form is observed in lung carcinoid tumours and gastric NENs, and it depends on the excessive secretion of serotonin, 5-hydroxytryptamine (5-HT; serotonin precursor), and/or histamine.

The screening test for carcinoid syndrome consists of a two-fold assessment of the daily excretion of the se-

rotonin metabolite 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) in the urine, while maintaining an appropriate diet. It should also be kept in mind that urine must be acidified during collection [7, 20, 24, 25] and that false-positive and false-negative results are possible [4].

Considering that about 20% of patients with poorly controlled carcinoid syndrome develop carcinoid heart disease [26], it seems reasonable to assess the most useful biomarker of carcinoid heart disease to date: the N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), which is both a diagnostic and prognostic biomarker of heart involvement [27].

Gastrointestinal neuroendocrine tumours (mainly of the pancreas) can cause ectopic production of adrenocorticotrophic hormone (ACTH), growth hormone releasing hormone (GHRH), vasopressin, and parathyroid hormone-related protein (PTHrP). The diagnosis of ectopic syndromes depends on the clinical symptoms [7].

All patients with foregut NENs, and in particular those with thymic, duodenal (gastrinoma), and pancreatic NENs, should be tested for MEN-1 syndrome [28]. Basic screening tests in MEN-1 include ionised or total calcium, parathyroid hormone (intact PTH), gastrin, prolactin, and insulin-like growth factor 1 (IGF-1). In patients with suspected MEN-1, molecular testing should be considered to identify mutations in the menin-encoding *MEN-1* gene [7, 11].

NETest is a new blood biomarker test for neuroendocrine neoplasms with potential application in the diagnosis and monitoring of disease activity progression [1, 29–31]. The NETest measures the neuroendocrine transcripts circulating in the blood [32]. The test result is obtained by algorithmic evaluation and expressed as an index of disease activity in the range from 0 to 100%. A negative test result (< 20%) excludes NEN or indicates a history of radical removal of the tumour; a positive test result ($\geq 20\%$) correlates with the diagnosis of neuroendocrine neoplasm without identifying the primary tumour site [29, 30]. Clinical use of NETest also includes the identification of microscopic disease [33, 34], assessment of the radicality of surgical treatment [15, 35], somatostatin analogues [13], radioisotope [36], and disease progression [37]. A test score between 20 and 40% indicates disease stabilisation, while a score between 41 and 100% indicates disease progression [38, 39]. Based on the experience with NETest, a new indicator, the so-called PPQ (PRRT predictive quotient) has been developed, which predicts the response to radioisotope treatment with 95% accuracy [40, 41]. A meta-analysis evaluating the parameters of NETest as a clinical biomarker demonstrated the diagnostic effectiveness of the test to be 95–96%, with 84.5–85.5% accuracy in differentiating between disease stabilisation and progression [42].

Studies on the clinical use of NETest in the Polish population have confirmed the earlier reports regarding its usefulness in the diagnosis of NENs of the gastrointestinal tract [33, 43], respiratory system [44-46], pheochromocytoma and paraganglioma [29, 30, 47], as well as correlations with imaging tests [43] and disease activity (progression) [13, 43, 46, 48]. A comparison of the clinical utility of NETest and circulating chromogranin A demonstrated a significant advantage of the molecular biomarker in the diagnosis and monitoring of NENs [48-51].

The presented literature data indicate the potential clinical utility of NETest. The use of NETest in everyday clinical practice will enable the optimal inclusion of the test in the management algorithms in the Polish population of patients with NEN.

Detailed biochemical diagnostics is discussed in the recommendations regarding gastroduodenal [52], small intestine [23], colorectal [53], and pancreatic NENs [54].

Minimal consensus statement on biochemical tests in NENs

1. In patients diagnosed with NEN, the assessment of CgA concentration is useful in monitoring the course of the diseases [IV, 2B]♦.
2. Testing for the concentration of hormones and substances specific for a given syndrome, depending on the patient's clinical symptoms.
3. If MEN-1 is suspected, it is advisable to determine the concentration of ionised calcium, parathyroid hormone (PTH), and pituitary hormones (mainly prolactin). Genetic tests may also be considered [IV, 2A]♦.

2.2. Pathomorphological diagnosis

2.2.1. Histopathological classification of NENs

In 2000, the unified histological classification of the World Health Organization (WHO) and the ENETS was introduced for gastrointestinal neuroendocrine tumours. GEP-NENs are derived from 15 types of diffuse endocrine system (DES) cells located in the gastrointestinal organs (oesophagus, stomach, duodenum, jejunum, ileum, appendix, colon, rectum) and the pancreas, liver, and bile ducts. The histological classification of GEP-NENs was updated in 2010. Two microscopic features: the degree of differentiation and the degree of histological maturity (*G, Grade*), constituted the basis for dividing the tumours into three categories. The key criterion for this division was the tumour grade assessed on the basis of the Ki-67 proliferation index and the number of figures of division in 10 large fields of view (LFOV). Considering the above-described features

of neoplasms, GEP-NENs were divided into two main categories with the following subtypes:

1. Well-differentiated neuroendocrine tumours (WD-NETs):
 - NETs G1 — high-grade neuroendocrine tumours;
 - NETs G2 — intermediate-grade neuroendocrine tumours.
2. Poorly differentiated neuroendocrine neoplasms (PD-NENs):
 - NENs G3 — low-grade neuroendocrine neoplasms/neuroendocrine carcinoma. The diagnosis of PD-NET was synonymous with the diagnosis of neuroendocrine cancer.

The 2010 update of the WHO/ENETS NEN classification was published in 2017 for endocrine organs. The category of pancreatic neuroendocrine neoplasms (PanNENs) with well-differentiated morphology turned out to be heterogeneous in terms of maturity/malignancy, and they were divided into three subtypes: low, intermediate, and high grade (NET G1, G2, G3). The poorly differentiated neoplasms were classified as neuroendocrine carcinomas (NECs) including both small- and large-cell lesions. The distinguished histological types of non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms (NF-PanNENs) became the basis for the next update of the classification of all NENs of the gastrointestinal tract in 2019 [55]. In 2019, the GEP-NETs classification was ultimately revised and approved by the International Agency for Research on Cancer (IARC) of the World Health Organization in the form of a new fifth edition of the WHO classification published as the "WHO Blue Book" [56]. In 2019, the "WHO Blue Book" included GEP-NETs as a separate group of cancers in individual organs of the gastrointestinal tract for the first time. Table 1 presents the classification and grading of GEP-NENs according to the WHO 2019 criteria.

The assessment of the NEN grade is made on the basis of two features: the number of figures of division calculated per 2 mm² and the Ki-67 proliferation index. According to the criteria prior to 2019, the number of figures of division was counted in 10 large fields of view. However, due to the differences in field of view between microscopes, the principle of assessing mitosis per 2 mm² was adopted. The criteria for this evaluation are presented in Table 2.

2.2.2. Mandatory and conditional methods of NEN pathomorphological assessment

The guidelines developed by ENETS present the principles of material testing depending on its type. Fine-needle aspiration biopsy is not recommended as a diagnostic method in the absence of a primary tumour diagnosis. It can be used in the case of application of

Table 1. Classification and grading of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) according to the 2019 World Health Organization (WHO) classification [55]

Terminology	Degree of differentiation	Grading	Number of figures of division/2 mm ²	Ki-67 proliferation index
NET G1	Well-differentiated	Low	< 2	< 3%
NET G2		Intermediate	2–20	3–20%
NET G3		High	> 20	> 20%, Usually up to 50%
Small cell neuroendocrine carcinoma	Poorly differentiated	Always high	> 20	> 20%
Large cell neuroendocrine carcinoma		Grading is not recommended		Usually below 50%
MiNEN	Well or poorly differentiated	Variable	Variable	Variable

NET — neuroendocrine tumour; G — grade; MiNEN — mixed neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasm

Table 2. Criteria for assessing the degree of histological maturity (G, grading) according to World Health Organization (WHO) 2019 [55]

Method of assessing the degree of histological maturity, Grading, according to WHO 2019	
Number of figures of division per 2 mm ²	Ki-67 proliferation index
The number of mitoses/2mm ² (equalling 10 high power fields at 40× magnification and an ocular field of 0,5 mm diameter) as determined by counting in 50 fields of 0,2 mm ²	Percentage of cells showing immunohistochemical expression of MIB1 in 500 cells in the most active fields (so-called hot spots)

MIB1 — monoclonal antibody against Ki-67

the cell block method or to confirm metastasis with a known primary site [57–59].

The rules for the processing of biopsy material from a primary tumour or metastases as well as the surgical material were presented in the previous edition of these recommendations [4].

Minimal consensus statement on pathomorphological examinations in NENs

1. In the pathomorphological diagnostics of a small biopsy (lesion biopsy), it is recommended that the type of neoplasm be established: well-differentiated — NET, poorly differentiated — NEC, or mixed neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasm — MiNEN, and the grade (G1, G2, G3 in the cases of NET). However, the amount of the biopsy material may be too small and unrepresentative of the entire tumour. In diagnostics with the use of surgical specimens and polyps with NEN tissue or liver biopsy, when the primary site is known or when the data from imaging tests are available, it is recommended that the tumour grade be assessed according to TNM classification. It is clinically useful to assess the margins of excision of a polyp containing NET tissue after the endoscopic resection (mandatory for colon NET) or the surgical margins in the surgical specimen. In every case, the pathomorphological diagnosis of NEN must be confirmed by immuno-

histochemical tests with the assessment of the expression of CgA, synaptophysin, and Ki-67 proliferation activity with the MIB1 antibody. In the case of assessing the grade (G), it is recommended that the percentage of cells expressing the MIB1 antibody is precisely assessed.

2. The report of NEN surgical specimen assessment must contain at least the following information:
- clinical data: anatomical location, clinical symptoms in cases of hormonally active neoplasms, and the name of the endoscopic or surgical procedure;
 - macroscopic features: description of the tumour including its location, size, cross-sectional appearance, relation to surrounding tissues, and surgical margins in accordance with organ guidelines;
 - microscopic features: determination of the histological type with the description of the tumour histoformative structures and cell type, evaluation of the Ki-67/MIB1 proliferation index, and the number of figures of division in the areas with the highest activity (hot spots) according to the ENETS/WHO system (G1–G3) and grade (G) determination with the exact percentage of MIB1(+) cells;
 - description of histopathological parameters of tumour invasiveness: angiolymphatic invasion, nerve infiltration, presence of necrosis, tumour capsule (pseudocapsule) infiltration, and determination

- of the depth of infiltration of an organ as well as the adjacent tissues and organs;
 - determination of immunohistochemical expression: mandatory — CgA, synaptophysin, and Ki-67 with the use of the MIB1 antibody and conditionally, other hormonal markers according to the physician's orders;
 - description of tumour metastases, if present;
 - description of the surgical margins;
 - description of additional parameters, if present, such as inflammation or another neoplastic disease component;
 - diagnosis (pathomorphological diagnosis).
3. The histopathological report should end with the diagnosis containing the following parameters:
- mandatorily — type of neoplasm according to the 2019 WHO classification;
 - mandatorily — tumour grade (G) according to the 2019 WHO classification;
 - mandatorily — pTNM stage according to ENETS and/or AJCC/UICC (American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control) TNM criteria specifying the year of the edition;
 - polypectomy margins or surgical margins;
 - conditionally — assessment of the dominant cell type;
 - preoperative levels in the cases of insulin, gastrin, or serotonin secretion;
 - suggestion of the primary site in the case of liver tumours or metastases to
 - lymph nodes with unknown NEN primary site [1, 1]♦.

Detailed pathomorphological diagnostics including the pTNM stage of pathological advancement according to ENETS and/or TNM AJCC/UICC criteria is discussed in the recommendations for gastroduodenal [52], small intestine [23], colorectal [53], and pancreatic [54] NENs.

2.3. Imaging diagnostics

Imaging diagnostics of NENs is associated with many difficulties resulting from small lesion size, often atypical location, and non-specific clinical symptoms. Hence, it is necessary to use various imaging methods, both anatomical and functional.

The following anatomical imaging techniques are used:

- ultrasonography (US), especially endoscopic ultrasonography (EUS);
- computed tomography (CT);
- magnetic resonance imaging (MRI);
- endoscopy;
- video capsule endoscopy (VCE, a.k.a. wireless endoscopy).

Classic imaging methods (CT, US, MRI) are useful primarily in assessing the stage of the disease and monitoring the response to treatment. They play a fundamental role in planning surgical treatment of the primary tumour. They also facilitate the performance a fine or core needle biopsy.

Endoscopic techniques have developed significantly in recent years. There is also better access to them. These methods enable not only diagnostic but also therapeutic procedures to be performed.

An important achievement in NEN diagnostics was the introduction of a scintigraphic test method of somatostatin receptor imaging (SRI). They are functional tests determining the density of the somatostatin receptor that allow the characterisation of lesions at the molecular level [60, 61].

Currently, tests with ⁶⁸Ga-labelled somatostatin receptor agonists are used in clinical practice: [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE and [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC or ^{99m}Tc: [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-TATE and [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-TOC [62].

Tests using the above-mentioned methods are characterised by greater sensitivity in the diagnosis of primary disease sites and metastases to bones and lungs.

The joint use of morphological and functional imaging techniques has enabled increased sensitivity and specificity of the diagnostic methods used in NEN [63–66].

Both morphological and functional tests are used in the following: assessing the extent of the disease, determining the location of the primary lesion, selecting the surgical procedure, assessing the response to treatment, and qualifying for radioisotope therapy.

2.3.1. Ultrasonography

2.3.1.1. Abdominal ultrasonography

Ultrasound examination, due to its wide availability and low costs, is usually the first imaging examination performed. The sensitivity of the examination depends on the location of the lesion, the experience of the physician performing the examination, and anatomical and technical conditions [4].

In clinical practice, ultrasonography is used primarily in the initial diagnostics of pancreatic endocrine tumours and metastatic changes in the liver. Due to technical limitations, ultrasonography is of little use in the assessment of the remaining parts of the gastrointestinal tract [4, 67].

The ultrasound image of NEN is non-characteristic. The tumour is often clearly demarcated, hypoechoic, sometimes with a hyperechoic capsule, necrotic foci, and calcifications. However, the tumour may also be hyper- or isoechoic. Most lesions demonstrate rich vascularisation in Doppler examination [4, 67].

The sensitivity of abdominal ultrasonography in the diagnostics of metastatic foci in the liver is 82–88%, and its specificity is 92–95% [67, 68]. The sensitivity of the method in the diagnostics of pancreatic tumours is much lower and reaches only 39% (17–79%) [57, 69, 70]. Contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) is useful in the ultrasound diagnostics of NEN; 78–86% of the lesions show contrast enhancement in the arterial phase. Due to the usually rich vascularisation of neuroendocrine tumours, patients diagnosed with NET are good candidates for CEUS. This method allows for the prognosis of tumour response to treatment and can be a valuable addition to multiphase CT examination, which reduces the radiation dose received by the patient during the diagnostic process and therapy [71, 72]. The sensitivity of CEUS in the diagnostics of liver metastases increases to 99% [73].

2.3.1.2. Endoscopic ultrasonography

Currently, the EUS test is used in the diagnostics of NENs of the pancreas, stomach, duodenum, and the last section of the large intestine [67]. The small distance between the ultrasound probe and the examined object allows the use of an ultrasonic wave with a higher frequency than in a conventional ultrasound machine. As a result, much better image resolution is achieved [4].

The approved indications for EUS include the assessment of the local advancement of neoplastic lesions of the gastrointestinal tract, and diagnostics of submucosal lesions and pancreatic and biliary diseases. The examination allows the visualisation of small diameter lesions and the assessment of the surrounding lymph nodes. The method also enables the precise determination of anatomical relations (the position of the tumour in relation to the bile ducts and main vessels) and the depth of infiltration into the gastrointestinal tract wall [4].

EUS is particularly useful in the diagnostics of pancreatic NENs (due to their usually small size). In general, the method has a sensitivity of 82–93% and specificity of 86–95% [74]. These parameters depend on the location of the lesion: for tumours located within the head and body of the pancreas it is about 90% (77–100%), and for peripherally located tumours — 75–80% [66, 69, 70]. The specificity of the method is estimated at 98% [75]. In the diagnostics of pancreatic lesions in high risk population, EUS is a more sensitive method than CT [76].

Endoscopic transrectal ultrasonography is the most sensitive method in preoperative assessment of local progression of rectal tumours. The sensitivity of the method in the assessment of the tumour and rectal wall infiltration is 76–93%, and in the case of metastases to the surrounding lymph nodes — 61–88% [77, 78].

2.3.1.3. Intraoperative ultrasonography

Intraoperative ultrasonography (IOUS) is used primarily to identify focal lesions in the pancreas. The sensitivity of this technique is 90% (74–96%), especially when combined with intraoperative palpation [79–81].

2.3.1.4. Intraductal sonography

Mini-probes can be inserted through the endoscope biopsy channel into the pancreatic or bile ducts. Intraductal sonography (IDUS) enables the assessment of the inside of the duct and its wall. Compared to EUS, it allows for better visualisation of pancreatic NENs in the immediate vicinity of the pancreatic duct and changes in lumens. The sensitivity of this examination is approximately 94% [82], which increases to almost 100% for lesions above 3 mm located in pancreatic duct [83, 84].

2.3.2. Endoscopic examinations

Endoscopic diagnostics is of fundamental importance in the diagnosis of neuroendocrine neoplasms originating from the stomach wall, duodenum, and large intestine [85, 86].

The use of colonoscopy as a tool for the screening of colorectal cancer has made it possible to detect GEP-NEN lesions not only in the rectum and colon, but also in the distal part of the small intestine. It should be emphasised that these lesions are most often found accidentally in tests performed due to non-specific symptoms, such as dyspepsia, anaemia, or during screening tests. Neuroendocrine tumours usually appear as an elevated polypoid lesions, and often only histopathological examination allows for proper diagnosis [2, 87]. The size of the lesion, the degree of gastrointestinal wall infiltration, and the possible presence of locoregional metastases influence the treatment strategy and can be assessed using EUS. This examination also makes it possible to obtain material for histopathological evaluation [2, 88].

Upper gastrointestinal endoscopy (oesophagogastroduodenoscopy) and colonoscopy with ileoscopy are often the first examinations performed in patients with suspected or diagnosed NENs of unknown primary site after finding metastases in the lymph nodes or the liver [4, 87]. The above is common in neuroendocrine neoplasms originating especially from the small intestine, and the determination of the primary tumour location may be important for the selection of the optimal method of management despite an earlier diagnosis based on histopathological and immunohistochemical examinations of the material collected during targeted metastatic biopsy. In case of doubt, it is recommended that an examination of the upper gastrointestinal tract be performed with a side-viewing endoscope because it allows for a better assessment of the area of the major

duodenal papilla (papilla of Vater). Correctly conducted endoscopic examinations in search of the primary site in patients with liver metastases enable the detection of nearly 100% of primary lesions located in the stomach and 86% of lesions in the large intestine [5, 89, 90].

Examination of the small intestine is now possible with capsule endoscopy and enteroscopy. Video capsule endoscopy (VCE) is a non-invasive examination of the small intestine performed with a disposable, wireless capsule. After being swallowed by the patient, the capsule passively passes through the gastrointestinal tract, allowing the assessment of the mucosa of the small intestine along its entire length. This examination is not a substitute for upper gastrointestinal endoscopy or colonoscopy. The currently used capsules are not steerable, the selected fragment of the intestine cannot be re-assessed, and material cannot be collected for histopathological examination [5, 91, 92]. The limitation of capsule endoscopy is the capsule battery life. For this reason, in some patients with impaired peristalsis, the last section of the ileum may remain unexplored. The most common complication of capsule endoscopy (0.75% of all examinations) is capsule entrapment in a narrowing of the small intestine caused either by the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, other diseases (e.g. Crohn's disease), or the neuroendocrine neoplasm itself. It should be kept in mind that NENs of the small intestine secrete growth factors causing desmoplastic reactions in the mesentery, which may lead to significant narrowing of the intestine [4, 93].

Current reports indicate a relatively low sensitivity of the examination with the use of an endoscopic capsule in the diagnosis of midgut lesions. The sensitivity of the examination, especially in the detection of submucosal and eccentrically growing lesions, is about 45%. Tumours of the small intestine are most often diagnosed accidentally, for example during the examination for gastrointestinal bleeding [4, 93–95].

A diagnostic method that allows for the assessment of the small intestine with the possibility of collecting material for histopathological examination and the possible use of endoscopic therapy is balloon-assisted (single or double) enteroscopy or spiral enteroscopy [96, 97]. During the examination, it is possible to simultaneously use EUS with miniature heads of 2 mm or 2.6 mm in diameter, introduced through the enteroscope biopsy channel [4, 96]. Capsule endoscopy and enteroscopy are complementary methods. Non-invasive capsule endoscopy allows for the initial determination of the location of the disease, while enteroscopy enables the collection of material for histopathological examination and therapeutic procedures [4, 97, 98].

Complete assessment of the small intestine during enteroscopy is obtained in approximately 80% of pa-

tients, and the diagnostic effectiveness of the examination is approximately 55% [99–101].

2.3.3. Computed tomography

CT examination by means of multidetector computed tomography (MDCT) is currently the standard method in assessing the location of disease foci and determining the grade of NENs. Computed tomography is also used to monitor the effects of treatment. However, this examination is characterised by relatively low sensitivity in locating the primary tumour if the patient is examined without proper preparation, using an inappropriate protocol. There are distinct examination protocols for the following locations, which also require different methods of patient preparation: CT of the pancreas is performed using a multi-phase protocol including, in addition to the native arterial phase, parenchymal phase (late arterial phase), portal phase, and in some cases, late phase. Another procedure involves the examination of the stomach, duodenum, and small intestine, which consists of stretching the gastrointestinal tract by filling its lumen with fluid of lower absorption than the intestinal wall [4, 102, 103]. Similar preparation for the examination can be used to assess the colon, although it is usually examined using CT colonography. In the case of gastrointestinal examination, it is recommended that between 900 and 2000 mL of fluid be administered, which should be moderately hyperosmotic to properly stretch the gastrointestinal tract. One of the more common errors leading to false positive diagnoses is a poorly distended intestine and the description of intestinal spasm as a pathology [103]. In turn, inadequately low electric current parameters during the examination lead to false negative results [104].

Depending on the method of filling the lumen of the gastrointestinal tract, the examination is called either "CT enterography" (if the patient drinks low-absorption contrast) or "CT enteroclysis" (if it is administered using a probe inserted into the small intestine). After the gastrointestinal tract is properly filled, a CT examination is performed before and after the intravenous administration of the contrast agent. Scanning after intravenous contrast administration should be performed in two phases — arterial and portal, involving the entire intestines and liver — in order to reveal possible metastases [4]. CT enteroclysis demonstrates sensitivity of 92.8% and specificity of 99.2% in detecting small intestinal tumours [105]. Most commonly, the morphological indicator of a neuroendocrine tumour in the small intestine or stomach is a hypervascularised mass that invades the lumen of the gastrointestinal tract (requiring differentiation from gastrointestinal stromal tumor [GIST]). Less commonly, only wall thickening is visible [106]. In addition to the tumour directly visible in the in-

testine, it is possible to visualise parenteral lesions such as metastasis to the mesenteric adipose tissue with or without desmoplastic reaction, with or without calcification, metastatic local lymph nodes, liver metastases, and ascites [106, 107].

The presence of a neuroendocrine neoplasm in the small bowel stimulates a desmoplastic reaction in the intestinal fat tissue, which may lead to impaired blood supply in the desmoplastic vessel basin as well as small intestine obstruction [105]. The symptoms indicating the malignant nature of a tumour include the following: large volume, necrosis, and features of infiltration of adjacent tissues (which occur in about 20% of patients). In the arterial phase, hyperdense lesions are most often observed, and less often they are hypovascularised or cystic lesions. In the portal phase, NET tumours are most often hypodense lesions because the contrast is quickly washed away from them [4].

In the diagnosis of pancreatic tumours, the sensitivity of the CT scan is 73% (63–82%) and the specificity is 96% (83–100%) [4, 108–110]. The sensitivity of the test in the assessment of metastatic lesions in the liver is 82% (78–100%) and the specificity — 92% (83–100%) [4, 58, 111–113]. In the diagnosis of extrahepatic metastases, the sensitivity of CT is 75% (63–90%) and its specificity is 99% (98–100%) [4, 57]. Due to the introduction of dual-energy CT in diagnostics and the normalised iodine uptake (NIU) assessment, it was possible to increase the sensitivity to 100% and specificity to 90.2% in the differential diagnosis of hypervascularised liver metastases [114].

Due to the insufficient sensitivity and specificity of individual examinations, it is recommended that anatomical and functional methods are used together when monitoring the response to treatment [115].

During active treatment, follow-up examinations are performed depending on the dynamics of the disease and the treatment method — not more frequently than once every three months, usually every six months. During clinical follow-up, the frequency of examinations is determined by the patient's clinical condition and the results of biochemical tests. The morphological assessment should be conducted at least once a year. Due to its good availability and reproducibility, CT is the basic imaging method, while in the case of contraindications to CT or inconsistency of the CT image with the patient's clinical condition, MRI is recommended.

2.3.3.1. CT colonography

In the assessment of colon pathology, classic colonoscopy is preferred because it enables histopathological verification of findings. However, if necessary, virtual colonoscopy (VC) examination by means of computed tomography can be performed. This method allows for

three-dimensional mapping of the walls and contents of the large intestine. To obtain perfect 3D reconstructions, it is necessary to perform the examination with a sub-millimetre layer [4].

The examined person requires appropriate preparation, similarly to traditional colonoscopy. The preparation consists of completely emptying the large intestine of faecal masses and fluid (the residual faecal masses may cause false-positive results) [4, 116].

The complete assessment includes the analysis of toposcans and images in axial sections (treated as reference images), and the analysis of multiplanar and three-dimensional reconstructions (including 3D navigation algorithms). A new method that improves the effectiveness of result interpretation is computer-aided diagnosis (CAD) [4].

CT colonography is a safe and well-tolerated diagnostic method. The sensitivity and specificity of the method is comparable to that of classic colonoscopy.

The sensitivity of CT and colonoscopy is similar; according to various authors, it is 90% for lesions > 10 mm and 85% for lesions > 6 mm; the sensitivity and specificity in the diagnosis of malignant neoplasms is 88–100%, and of benign neoplasms — about 86% [117, 118]. The method has low sensitivity in detecting flat and small lesions, which should always be kept in mind. It is rarely used due to its low availability and the clear practical superiority of classic colonoscopy.

The quality of the obtained images depends on the patient's cooperation and preparation [116]. This method, which has been used in imaging diagnostics for over 20 years, is currently recognised as a better, faster, cheaper, and safer method for assessing the interior of the large intestine compared to classic colonoscopy, which enables its use in the event of technical difficulties in performing an endoscopic colon examination [119].

2.3.4. Magnetic resonance imaging

The sensitivity and specificity of MRI are similar to those of CT in the diagnosis of both the primary NEN and its metastases [96]. The examination protocol includes obtaining the following images/sequences:

- T1-weighted (SE, spin-echo);
- T1-weighted with fat saturation;
- T1-weighted (GRE, gradient-echo) after administration of a contrast agent (dynamic and static examination), thin axial layers;
- 3D T1 GRE, with fat saturation, before and after the intravenous (*i.v.*) administration of contrast medium;
- T2-weighted (FSE, fast spin echo);
- T2-weighted with fat saturation [120], diffusion-weighted imaging (DWI) with apparent diffusion coefficient maps (ADC).

Endocrine tumours demonstrate a hypointense signal on T1-weighted images and hyperintense signal on T2-weighted images (rarely hypointense — if they contain a large component of fibrous tissue); they are markedly enhanced after administration of a contrast agent. Open-ring enhancement is observed in the case of cystic or necrotic tumours. Metastatic foci in MRI in 75% are characterised by a hypointense signal on T1-weighted images, and most of them are strongly enhanced following the administration of a contrast agent. MRI colonography is also possible. The advantages and disadvantages of this method are similar to those of CT colonography [4].

MRI examination — using the optimal protocol — enables the diagnosis of 80–95% of metastatic lesions in the liver [111, 118, 121, 122] and 73–93% of pancreatic NENs [111, 123]. In the diagnostics of extrapancreatic and extrahepatic foci, the sensitivity of the examination is much lower, ranging from 68 to 89% [124, 125].

Whole-body magnetic resonance imaging is considered a second-line examination in the assessment of liver metastases less than 10 mm in size and in the assessment of non-specific enhancement foci in the CT scan. It is also recommended in patients hypersensitive to the iodine-based contrast agents used in computed tomography [4]. The DWI sequence allows for the differentiation of benign and malignant lesions — both primary and metastatic [126].

There are also studies on the use of the DWI sequence to examine the whole body in patients with neuroendocrine tumours because it is particularly sensitive in the detection of metastases [127, 128].

2.3.5. CT/MRI enteroclysis/enterography

Currently, CT/MRI enterography/enteroclysis is used to assess the small intestine (*see above*). These methods increase the sensitivity of CT to 100% [102, 129, 130]. Compared to routine abdominal and pelvic computed tomography, CT enterography is twice as effective in diagnosing small intestine pathologies [74].

These methods allow the identification of even small, segmental thickenings of the intestinal wall, small intramural nodules, and segmental strictures of the lumen. MRI is characterised by better tissue resolution than CT; it enables the assessment of the layers of the intestinal wall and the degree of its infiltration by the neoplasm. The examination should include the area from the diaphragm to the pubic symphysis [4].

In CT/MRI enteroclysis, the contrast is administered by means of a probe introduced under fluoroscopic guidance behind the duodenojejunal flexure. In MRI enterography/enteroclysis, the use of biphasic contrasts is recommended to stretch the intestinal lumen [74].

The anti-reflux balloon prevents the contrast agent from flowing back into the duodenum. After the con-

trast medium is administered, an MRI scan of the abdominal cavity is performed using a surface coil. Fast T1- and T2-weighted sequences (e.g. HASTE, FIESTA), T2-weighted sequences with fat saturation, and post-*i.v.* administration of a contrast agent (T1-weighted images) should be used with a layer thickness of 3–5 mm. The patient should be in a supine position (the prone position is uncomfortable, and the patient cannot maintain it for a long time, so it is used less frequently, e.g. if artifacts are present). In the case of CT enteroclysis, after filling the intestinal lumen with a negative contrast agent (e.g. with an aqueous lactulose solution), *i.v.* contrast agent is administered in the volume of 1.5–2 mL/kg, at a rate of 3–4 mL/s. The examination is performed in the arterial phase activated using the smart prep function and with a delay of 30–60 s (after 45 s — intestinal phase). The layer thickness should be between 1 mm and 3 mm [4, 102].

In CT/MRI enterography, the contrast is administered *p.o.* one hour before the examination. In the MRI examination, *i.v.* administration of drugs inhibiting gastrointestinal motility is recommended (e.g. one ampule of Buscolysin 20 mg/mL, either *i.v.* or intramuscular (*i.m.*), if the patient has no contraindications) [4].

MRI enteroclysis provides a higher degree of intestinal loop distension and the possibility of assessing peristalsis; however, the examination is not as well tolerated by patients as is enterography. The sensitivity of CT enterography and enteroclysis is comparable. However, due to the long data acquisition time in magnetic resonance imaging, enteroclysis [4, 102] is recommended. Current studies report 86–94% sensitivity and 95–97% specificity of MRI enteroclysis in the detection of small tumours of the small intestine [129].

The examination time of CT enteroclysis is shorter than that of MRI enteroclysis. As a result, the quality of the examination is less dependent on cooperation with the patient, and the obtained images are usually of very good quality; therefore, the method is considered the gold standard in small intestine imaging, including in the diagnosis of neuroendocrine neoplasms [74]. However, it is associated with the patient's exposure to ionising radiation [4].

Minimal consensus statement on imaging and endoscopic examinations in NENs

The choice of imaging method depends on the primary tumour location and its grade: US, CT, MRI, endoscopy [V, 2a]♦.

Details of specific organ examinations are discussed in the recommendations regarding gastroduodenal [52], small intestine [23], colorectal [53], and pancreatic NENs [54].

2.4. Radioisotope diagnostics

2.4.1. Isotope diagnostics with the use of radiolabelled somatostatin analogues

Currently, in the imaging diagnostics of NETs, the most sensitive method is with the use of radiolabelled somatostatin analogues. Somatostatin receptor imaging (SRI) is performed using scintigraphy (planar, SPECT, or SPECT/CT) or positron emission tomography (PET/CT). The sensitivity of SRI depends on the technique (it is highest in PET/CT examination) and amounts to 54–100% for most GEP-NET types and locations [1, 4, 131]. The exception is insulinoma, in which overexpression of somatostatin receptors is found in 50–60% of cases [132].

The clinical indications for the use of SRI include the following: determining the primary tumour location, assessing the neoplasm grade, monitoring the patient after radical surgical treatment, assessing the effectiveness of the treatment and qualifying patients for antiproliferative therapy with somatostatin analogues (SSA) and peptide receptor radionuclide therapy using radiolabelled somatostatin analogues (PRRT), currently proposed new nomenclature: targeted radioligand therapy (RLT) [131].

Because the CLARINET study confirmed the antiproliferative effect of lanreotide in the presence of somatostatin receptors, with uptake at least comparable to that of the liver, SRI should be performed before the inclusion of SSA to achieve an antiproliferative effect [133]. The experts have not reached a consensus regarding this issue [1].

In 2019, a new classification of neuroendocrine neoplasms was introduced, with division into NET G1, G2, G3, and NEC [55]. The data published so far mostly concern NET G1 and G2. Currently, the data on imaging of somatostatin receptors in the NET G3 group are scarce. In the case of NEC, imaging of somatostatin receptors is not used routinely but may be helpful before treatment decision.

2.4.1.1. Diagnostics with the use of technetium (^{99m}Tc)-labelled somatostatin analogues

In most centres, technetium ^{99m}Tc -labelled somatostatin analogues have completely replaced scintigraphy with the use of [^{111}In]In-pentetreotide [4, 131]. Various scientific reports have shown greater sensitivity of scintigraphic examination with the use of [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-TOC compared to [^{111}In]In-pentetreotide [134]. The physical properties of ^{99m}Tc contribute to much better imaging quality, shorter examination time, and a lower dose absorbed by the patient. An additional advantage of [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-TOC is the possibility of examining patients in any nuclear medicine laboratory. Currently, the standard examination is single-photon

emission computed tomography (WB-SPECT/CT) used for scatter correction and anatomical localisation by means of CT, with the examination scope similar to that of PET.

The development of SPECT/CT gamma cameras allows for the use of quantitative measurements. However, there are currently no scientific reports regarding this aspect in neuroendocrine tumours.

2.4.1.2. Diagnostics with the use of somatostatin analogues labelled with positron markers

Scintigraphy with the use of positron markers is the imaging method with the highest resolution among radioisotope tests. Literature data indicate a higher sensitivity of imaging with positron-labelled somatostatin analogues (^{68}Ga) compared to testing with [^{111}In]In-pentetreotide or [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-TOC/TATE [4, 131, 135, 136]. Among the somatostatin analogues, DOTATATE, DOTATOC, and DOTANOC are currently used, which differ in their affinity for individual SSTRs. The sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy in PET studies using ^{68}Ga -labelled somatostatin analogues (^{68}Ga]Ga-DOTA-SSA) are 97%, 92%, and 96%, respectively [4, 131]. In a meta-analysis of 10 studies, the [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE PET/CT sensitivity was 90.9% [95% confidence interval (CI): 81.4–96.4%] and the specificity was 90.6% (95% CI: 77.8–96.1%) [136]. The sensitivity of [^{68}Ga]Ga-DOTA-SSA depends on the degree of differentiation and is 92–100% for NET G1/G2, 67–92% for NET G3 and only 40–50% for NEC [137]. Abdominal MRI and CT and PET/CT with [^{68}Ga]Ga-DOTA-SSA are preferred in the diagnostics of patients with clinical/biochemical suspicion of NEN (not confirmed in histopathological examination) [131]. [^{68}Ga]Ga-DOTA-SSA PET/CT is preferred to confirm the expression of somatostatin receptors in all patients, both in the initial and subsequent stages of the disease progression, in finding the primary site, and in the assessment of somatostatin receptor expression before scheduled PRRT [131]. PET/CT examination with [^{68}Ga]Ga-DOTA-SSA is a more sensitive method than classic scintigraphy in detecting latent or clinically suspected metastases in bones, being the fourth most frequent metastatic site, or metastases to lymph nodes. The use of PET/CT with [^{68}Ga]Ga-DOTA-SSA instead of scintigraphic examination significantly affects the change of disease management in 13–71% of patients [4, 131, 134–136]. Moreover, in the PET/CT examination with [^{68}Ga]Ga-DOTA-SSA, it is possible to measure the maximum standardised uptake value (SUVmax). The SUVmax value is correlated with the density of somatostatin receptors present on the cell surface, which is extremely important in qualifying patients for PRRT [138].

[⁶⁸Ga]Ga-DOTA-SSA is recommended in the imaging of all NET types (except for the adrenal pheochromocytoma due to physiological distribution in the adrenal glands), medullary thyroid carcinoma, mild insulinoma, neuroblastoma, and ventral paraganglioma (characterised by variable SSTR expression) [131]. In centres equipped with PET apparatus, the examination with [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-SSA should be the examination of choice in the diagnostics of NEN.

Recently, copper-labelled somatostatin analogues have also been used in diagnostics — ⁶⁴Cu [⁶⁴Cu] [139]. Thanks to their longer half-life, ⁶⁴Cu somatostatin analogues make it possible to obtain images as much as 24 hours after the marker administration. There are currently no clear data on the advantages of [⁶⁴Cu]Cu-DOTA-TATE over the commonly used [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-SSA [139].

2.4.1.4. Intraoperative somatostatin receptor imaging

The use of an intraoperative scintillation probe makes intraoperative somatostatin receptor imaging possible. The examination is useful in imaging the primary lesion and looking for metastases in the surrounding lymph nodes, which greatly simplifies and shortens the surgical procedure. ^{99m}Tc- or ⁶⁸Ga-labelled somatostatin analogues are used in the intraoperative examination [140, 141].

2.4.2. Isotope diagnostics with the use of radiolabelled fluorodeoxyglucose [¹⁸F]FDG

Until now, it was thought that PET/CT with the use of radiolabelled ¹⁸F-fluorodeoxyglucose ([¹⁸F]FDG) was of little use in the diagnosis of NET due to its low sensitivity. However, it has been demonstrated that the accumulation of [¹⁸F]FDG in neoplastic foci is a significant negative prognostic factor that allows for a more precise characterisation of the biological malignancy of the tumour [4, 131, 142, 143]. PET/CT with [¹⁸F]FDG is positive in approximately 30% of NETs G1, 60% of NETs G2, 80% of NETs G3, and 80–100% of NECs [144, 145].

Experts concluded that [¹⁸F]FDG PET/CT is necessary in patients with NET G3, NEC, and selected patients with NET G2 with Ki-67 10–20%. In patients with NET G1/G2, this examination should be performed in the absence of SSTR expression in lesions found using CT/MRI and in patients with rapid disease progression (despite potentially low-grade malignancy) [1].

Statistically significantly shorter progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) was observed in PET/CT positive patients with [¹⁸F]FDG [142, 143]. Arbitrary SUV_{max} > 2.5 is more often associated with a more aggressive course of disease and should prompt faster implementation of therapy [142, 146]. The use of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-SSA and [¹⁸F]FDG significantly influences the modification of disease management (in up to 80% of cases) [147].

In 2017, Chan et al. proposed a classification of NEN advancement based on double marker imaging with the use of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-SSA and [¹⁸F]FDG PET/CT examination, the so-called “NETPET score” (with five categories of results: P0 — both examinations negative, P1 — only [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-SSA positive; P2–P4 — both [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-SSA and [¹⁸F]FDG PET/CT positive, P5 — only [¹⁸F]FDG PET/CT positive, which correlate with tumour progression and overall survival) [148].

On the other hand, Mapelli et al. analysed the results of molecular imaging ([⁶⁸Ga]Ga-DOTATOC and [¹⁸F]FDG PET/CT) in patients with PanNENs who were candidates for surgery, in order to determine the indicators of image data evaluation for preoperative analysis of more aggressive phenotypes [149]. In their work, they analysed the semi-quantitatively standardised value of SUV_{max} and SUV_{mean} for both [⁶⁸Ga]Ga-DOTATOC and [¹⁸F]FDG PET/CT, somatostatin receptor density (SRD) and total lesion somatostatin receptor density (TLSRD) for [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC PET/CT, and metabolic tumour volume (MTV) and total lesion glycolysis (TLG) for [¹⁸F]FDG PET/CT examination. SRD and TLSRD were the only markers significantly associated with tumour size (pT3 or pT4 vs. pT1 or pT2; with the cut-off point of 18.3 for SRD and 275.4 for TLSRD; sensitivity and specificity, respectively: 78.1 and 72.5% for SRD and 75 and 66.7% for TLSRD).

Due to the varied biology of NENs, the PET/CT examination with [¹⁸F]FDG and the assessment of somatostatin receptor expression in the SRI are necessary, especially in the diagnosis of NET G2 and NET G3 and for proper qualification for PRRT [4, 131, 143]. PET/CT examination with [¹⁸F]FDG is also a predictive factor in response to PRRT [150, 151]. In recent years, a growing number of studies with the use of radiomics have appeared. Radiomics is based on a thorough qualitative assessment of imaging data along with quantitative analysis using advanced diagnostic tools for functional imaging (DWIMRI, [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-SSA, [¹⁸F]FDG PET/CT) and texture analysis considering radiomedical and radiogenomic features. It may be helpful in staging and stratifying cancer risk, optimising therapeutic management, and improving the prediction of response to treatment in patients with NET [152].

2.4.3. Isotope diagnostics with the use of radiolabelled dihydroxyphenylalanine [¹⁸F]FDOPA

PET diagnostics using fluoride-18 dihydroxyphenylalanine (DOPA) ([¹⁸F]FDOPA) is a promising imaging method for NETs [4]. [¹⁸F]FDOPA PET/CT sensitivity of 65–96% was demonstrated in the diagnostics of NETs [153, 154]. However, the significance of this study is not clear [1, 4, 131, 155]. This examination seems to be useful in the case of pancreatic tumours with secretory

function and in other GEP-NETs with a negative SRI result [131, 153].

The European Association of Nuclear Medicine (EANM) guidelines for the diagnostics of NETs of the small intestine recommend [¹⁸F]FDOPA as an additional radiopharmaceutical. However, [¹⁸F]FDOPA does not provide information for PRRT planning [155].

2.4.4. Diagnostics with the use of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine [¹²³I]/[¹³¹I]mIBG

Another marker used in diagnostics and therapy is the radiolabelled guanidine derivative meta-iodobenzylguanidine ([¹²³I]/[¹³¹I]mIBG), which is accumulated in the cell by means of the vesicular monoamine transporter 1 (VMAT1) and 2 (VMAT2) mechanisms.

Imaging with [¹²³I]/[¹³¹I]mIBG is used primarily in pheochromocytoma and neuroblastoma, less frequently in other neoplasms with neuroendocrine differentiation. The sensitivity of scintigraphy with [¹²³I]/[¹³¹I]mIBG in NET is on average 50% (40–85%) and is lower than in the case of [¹¹¹In]In-pentetreotide [4, 131, 142, 156]. The best results are obtained when [¹²³I]mIBG is used to visualise liver metastases. However, also in this case, the sensitivity of receptor scintigraphy is higher [142]. Therefore, currently [¹²³I]/[¹³¹I]mIBG scintigraphy is mainly used in qualification for isotope treatment ([¹³¹I]mIBG) in situations where SRI is negative [4].

2.4.5. Other radioisotope tracers

As in the case of somatostatin analogues, the new radiopharmaceuticals introduced to diagnostics and treatment more and more often use the same ligand, which, in combination with an appropriate isotope, becomes the preferred theragnostic tool.

Currently, numerous scientific studies are being carried out on the use of radiotracers, such as [¹¹C]C-5-hydroxytryptophan ([¹¹C]C-HTP) and other new receptor markers, such as glucagon-like peptide-1 (GLP1) analogues in tumours such as insulinoma, and gastrin, and bombesin analogues in medullary thyroid cancer [157–161].

GLP-1 analogues in the diagnostics of insulinomas are particularly promising. GLP-1 analogues labelled with ¹¹¹In, ^{99m}Tc, and ⁶⁸Ga [157, 159–161] were used in studies. The preliminary results of the studies indicate the lack of GLP-1 receptor expression in most malignant forms of insulinoma (here, SRI is more often positive), suggesting the usefulness of imaging with labelled GLP-1 analogues in the differentiation between benign and malignant forms of insulin tumours [157, 160].

Research is currently underway on somatostatin receptor antagonists, characterised by a 4–12-fold higher number of somatostatin receptor type 2 (SSTR2) binding

sites, lack of internalisation, and high stability, which translates into higher imaging sensitivity. Imaging with labelled antagonists demonstrated higher sensitivity in detecting lesions in the liver and spleen, lower in bones, and comparable in metastatic lymph nodes and primary tumours compared to agonists [162]. However, due to their limited availability, these markers are not used in routine diagnostics [131, 163].

Another studied receptor is CXCR4 — a chemokine family receptor. It has been found that this receptor is expressed in many neoplasms, and its expression is associated with a more aggressive course of the disease, earlier metastasis, higher risk of recurrence, and shorter survival [164]. Inverse expression of SSTR2 and CXCR4 was found in NETs, from G1 to G3, with an increase in CXCR4 expression and a decrease in SSTR2 expression along with increasing grade. Thus [⁶⁸Ga]Ga-pentixafor PET/CT can serve as a non-invasive tool to assess the applicability of PRRT targeting CXCR4 in advanced SSTR-negative tumours [165].

Minimal consensus statement on imaging and radioisotope examinations in NENs

1. Receptor imaging (preferably PET/CT) along with anatomical imaging (CT/MRI) in the search for the primary lesion, assessment of the stage of disease progression, assessment of treatment effects, and qualification for PRRT/antiproliferative SSA treatment [II, 2A]♦.
2. [¹⁸F]FDG PET/CT for NET G2, NET G3, and NEC and in qualification for receptor radionuclide therapy using radiolabelled somatostatin analogues (PRRT) [III, 2A]♦.

3. Treatment

3.1. Surgical treatment

The treatment of choice for the majority of locally and loco-regionally advanced GEP-NETs G1/G2 is surgical procedure, the scope of which depends on the general condition of the patient, and the primary location and the specificity (biology) of the tumour [1, 4, 166].

Most symptomatic or hormonally functional neuroendocrine tumours constitute an indication for surgical removal, regardless of their size. In the case of non-functional and asymptomatic tumours, the tumour size is one of the criteria determining the treatment method [166]. Small G1 and G2 lesions (tumour size limits are determined for individual organs) with low Ki-67 can be managed conservatively, while larger tumours should undergo minimally invasive treatment (e.g. endoscopy) or surgery. Follow-up and conservative treatment are possible only when there are no features suggesting a malignant nature of the tumour and when its close

and constant surveillance is possible by performing a specific, established panel of examinations.

Most NETs G3 with high Ki-67 and NECs are treated with the same oncological management principles as with other gastrointestinal malignancies. Apart from symptomatic tumours, NEC stage IV is a contraindication to surgical resection, but it is not an absolute contraindication for surgical treatment in NET G3 [1].

In advanced metastatic NECs, resection, cytoreduction, or ablation of liver metastases are not recommended [4]. These methods can be used in selected cases of NET G3 metastasis management.

In the case of stage IV GEP-NET G1/G2 with the M1 feature in the liver, radical resection of the primary tumour and liver metastases is the best therapeutic option [1, 4]. Cytoreduction of hepatic metastases should be considered individually, especially in patients with functional tumours and uncontrolled symptoms as well as in patients with non-functional tumours and related symptoms. Cytoreduction is indicated if the tumour mass can be reduced by > 70% [1]. When metastases cannot be resected, ablative techniques and embolization (chemoembolization, radioembolization) are used [1].

Cytoreductive therapy consisting of the reduction of the primary tumour mass to reduce the symptoms, and obtain better systemic treatment efficacy is indicated if the tumour mass can be reduced by > 90% [1, 4].

The radical resection of stage IV primary G1/G2 tumours with unresectable liver metastases can also be considered [1, 167].

3.1.1. Indications for liver transplantation in GEP-NETs

Liver transplantation in patients with GEP-NETs should be considered in cases of unresectable neoplastic lesions in the liver parenchyma, both primary and metastatic. This method of treatment is also indicated in patients with recurrent hepatic neoplastic disease, after previous liver resection, ablation, or systemic treatment due to GEP-NET [4, 168]. Liver transplantation can be performed in cases of both symptomatic and asymptomatic tumours [4, 169, 170].

The condition for qualification for liver transplantation is the confirmation of liver-only location of GEP-NET metastases or primary tumour (no extrahepatic metastases in imaging examinations, PET/CT, or laparoscopy/diagnostic laparotomy) and G1 or G2 histopathological differentiation according to the WHO classification [169].

It is also recommended that the primary tumour be removed prior to liver transplant surgery, and it is emphasised that the most favourable prognosis is associated with a Ki-67 level below 10%, and according to some authors — Ki-67 < 20% [169, 171].

Transplantologists commonly accept the so-called Milan criteria proposed by Vincenzo Mazzaferro for liver transplantation in patients with NET liver metastases:

- histologically confirmed NET of G1/G2 grade;
- primary tumour located within the portal system, radically removed along with extrahepatic foci in a separate surgery before considering the indications for transplantation;
- metastatic lesions in < 50% volume of the liver parenchyma;
- stable disease/response to treatment for at least 6 months prior to considering transplantation;
- age < 60 years (relative criterion) [172].

The case of each potential recipient should be discussed at a multidisciplinary meeting of oncologists and transplantologists held to consider the dynamics of the disease, patient's age and psychological attitude to the disease, and the proposed treatment strategy.

Given the shortage of organs from deceased donors, donation after circulatory death (DCD) or transplantation of a liver fragment from a living donor may be considered if such strategies are available [172].

Immunosuppressive therapy should be carried out with regimens involving calcineurin inhibitors (tacrolimus or cyclosporine) and glucocorticosteroids.

There are no convincing data on the efficacy of adjuvant chemotherapy, although the literature provides isolated reports on the use of a combination of cisplatin, doxorubicin, 5-FU with vincristine, and 5-FU with leucovorin or doxorubicin [173].

The infiltration of large hepatic vessels is assumed to be an unfavourable prognostic factor for survival, although this is not an absolute contraindication, as well as simultaneous resection of the tumour outside the liver [171].

Minimal consensus statement on surgical treatment in NENs:

1. Surgery is the treatment of choice for the majority of locally and loco-regionally advanced GEP-NETs G1/G2, the scope of which depends on the general condition of the patient, and the location and specificity (biology) of the tumour [IV, 1]♦.
2. Tumour size is one of the main criteria in the decision-making process regarding treatment of non-functioning GEP-NETs G1/G2. Small lesions can be followed up and managed conservatively, while larger tumours should undergo minimally invasive treatment (e.g. endoscopy) or surgery [IV, 2A]♦.
3. Symptomatic and hormonally functional tumours should be resected regardless of the size of the lesion [IV, 1]♦.

4. In the case of GEP-NET G1/G2 with the M1 feature in the liver, radical resection of the primary tumour and liver metastases is the best therapeutic option. Resection should be accompanied by the removal of regional lymph nodes [IV, 2A]♦.
5. In the case of NET G3 with high Ki-67 and NECs, the same oncological management principles apply as to other gastrointestinal malignancies. In advanced metastatic NECs with advanced metastatic lesions, resection, cytoreduction, or ablation of liver metastases are not recommended. These methods are not excluded in the treatment of NET G3 [IV, 2A]♦.
6. Cytoreduction of hepatic metastases should be considered in selected cases in patients with G1/G2 functional tumours and uncontrolled symptoms as well as in patients with non-functional tumours and related symptoms if the tumour mass can be reduced by > 70%. If metastases cannot be resected, ablative techniques and embolization can be considered [IV, 2A]♦.
7. Cytoreductive therapy consisting of the reduction of the primary tumour mass in order to reduce the symptoms and obtain better systemic treatment efficacy constitutes a form of palliative treatment of NETs G1/ G2. It is indicated if the tumour mass can be reduced by > 90% [IV, 2A]♦.
8. Liver transplantation should be considered in selected patients with unresectable GEP-NETs G1 or G2 (Ki-67 < 20%) in the liver and no extrahepatic metastases [IV, 2A]♦.

3.2. Endoscopic treatment

The main goal of GEP-NEN treatment is the radical removal of the tumour, and in the case of functional tumours — also the control of clinical symptoms related to the production of specific hormones [4].

Although the basic method of radical treatment is surgical resection, technological progress in the field of endoscopic equipment and the development of new therapeutic endoscopy techniques make it possible to use this type of treatment in some cases. It has become possible mainly due to the introduction of diagnostic methods such as endoscopic ultrasonography, which enables precise assessment of the gastrointestinal wall and its individual layers along with the surrounding structures, and proper qualification of patients for surgical or endoscopic procedures.

The therapeutic management of GEP-NENs located in the upper gastrointestinal tract and large intestine, often detected during diagnostic endoscopy, depends on the size of the tumour, the depth of invasion, and the presence of metastases at diagnosis. Endoscopic GEP-NEN resection can be used as a treatment

method only in the case of well-differentiated G1 and T1 tumours according to the TNM classification. Before deciding on endoscopic treatment, endosonographic examination is necessary to determine the size of the lesion and the depth of infiltration into the gastrointestinal wall with the assessment of the surrounding lymph nodes. The examination may be complemented by a fine-needle biopsy of the primary lesion and lymph nodes. Only lesions limited to the mucosa and submucosa are suitable for endoscopic removal, while in all other cases local or radical surgical excision is recommended, possibly with supportive treatment or chemotherapy [4, 85]. It is estimated that approximately 20% of gastric NENs, 10% of duodenal NENs, and as many as 80–90% of rectal tumours are eligible for endoscopic removal [174, 175]. Simple polypectomy performed with loop electrocautery is not recommended as a therapeutic method in the treatment of GEP-NENs due to the frequent presence of a positive surgical margin after the procedure.

The following endoscopic methods are currently recommended in the treatment of gastrointestinal GEP-NENs: a) modified endoscopic mucosal resection (mEMR), b) endoscopic submucosal dissection (ESD), and c) endoscopic full-thickness resection (EFTR) using a dedicated endoscopic cap [4, 176–184].

It should be emphasised that the classic EMR (injection of fluid under the lesion and using a loop) is no longer recommended, especially in the case of rectal lesions — as was the case until recently — due to the low percentage not exceeding 75% of complete resection. Three modifications of the classic EMR are available: cap-assisted endoscopic mucosal resection (EMR-C), endoscopic mucosal resection with ligation (EMR-L), and endoscopic mucosal resection with precutting of the mucosa around the lesion (EMR-precut). EMR modifications provide the opportunity for complete resection in over 93% of cases.

The most common complications of mucosal resection and endoscopic submucosal dissection include bleeding (up to 7%) and perforation (5%). They are more common in duodenal and gastric lesion removal than in the case of rectal lesions. Compared to mucosal resection, submucosal dissection is characterised by a higher rate of lesion removal in one piece regardless of tumor size [odds ratio (OR) 13.87] and a lower rate of local recurrence (OR 0.09). However, this method is time consuming and has higher complication rate (bleeding OR 2.2; perforation OR 4.09) [185].

The following histopathological criteria ensure the oncological safety of the endoscopic procedure: complete removal of the lesion (negative margin), no angioinvasion, as well as low mitotic activity and low proliferation index.

In most cases, after endoscopic treatment, further follow-up is recommended. The time intervals depend on the location and severity of the lesion at diagnosis [186].

Endoscopic methods are also applicable in the palliative treatment of NENs in the following cases:

- mechanical jaundice caused by stricture of the bile ducts (biliary stenting);
- gastrointestinal obstruction (gastrointestinal stenting);
- gastrointestinal bleeding (endoscopic bleeding control);
- pain (visceral plexus neurolysis under the control of endoscopic ultrasonography);
- clinical symptoms caused by functional tumours (ablation under the control of endoscopic ultrasonography in patients at high risk of surgery) [187, 188].

Minimal consensus statement on endoscopic treatment in NENs

1. In selected clinical situations (well-differentiated tumour of the stomach, duodenum, and rectum, G1 and T1 in TNM classification), endoscopic methods, such as modified endoscopic mucosal resection (mEMR), endoscopic submucosal dissection (ESD), and endoscopic full thickness resection (EFTR), may constitute a beneficial alternative to surgical treatment. EUS allows for an accurate assessment of the gastrointestinal wall, its individual layers, and the surrounding structures and enables proper qualification of patients for endoscopic or surgical procedures.
2. Endoscopy also offers options for the palliative treatment of mechanical jaundice caused by stenosis of the bile ducts, of gastrointestinal obstruction and bleeding as well as pain (visceral plexus neurolysis under EUS control), and — in exceptional cases — ablation of hormonally functional tumours causing clinical symptoms [V, 2A]♦.

3.3. Systemic treatment

The aim of a systemic therapy is to relieve symptoms accompanying the disease and tumour growth control.

A. Symptomatic treatment

3.3.1. Somatostatin analogues

Somatostatin analogues (SSAs), octreotide and lanreotide, are the standard first-line treatment in NETs. These drugs reduce the secretion of hormones and biologically active substances, and in 70–80% of patients they reduce the most common symptoms (diarrhoea, flush) and significantly improve the quality of life [1, 4]. Long-acting SSAs constitute the treatment of choice in

the case of the symptoms of the following: carcinoid syndrome, glucagonoma, VIPoma, and uncontrolled Zollinger-Ellison syndrome [1] (symptomatic treatment in these syndromes is included in the recommendations regarding pancreatic [54] and small intestine NENs [23]).

Generally, because SSAs are well tolerated, gastrointestinal adverse effects (abdominal discomfort, flatulence, nausea, diarrhoea) are usually transient. Other adverse effects include impaired glucose tolerance and cholelithiasis, occurring in 20–50% of patients (rarely symptomatic).

In cases of worsening of the patient's condition, e.g. exacerbation of symptoms of carcinoid syndrome, administration of higher than standard doses of SSA may be considered (octreotide LAR 30 mg 1 × 4 weeks, lanreotide autogel 120 mg 1 × 4 weeks). The CLARINET FORTE study demonstrated that increasing the frequency of lanreotide administration to a dose of 120 mg every 14 days resulted in an increase in progression-free survival by 8.3 months in patients with intestinal NETs and by 5.6 months in patients with pancreatic NETs (in particular with Ki-67 ≤ 10%) [189]. The presented results of the study show that in patients with disease progression, it may be worth considering a higher frequency of lanreotide autogel dosing before switching to an alternative, but more toxic treatment [189].

SSAs are not the first-line treatment in the case of insulinoma (diazoxide is initially used to control hypoglycaemia) or gastrinoma [high-dose proton pump inhibitors (PPIs) are used to treat peptic ulcer disease]. In the case of malignant forms of insulinoma and gastrinoma, the use of SSA as a second-line treatment may be effective in relieving the disease symptoms [190].

Short-acting SSAs (octreotide, solution for injection 100 µg/amp.) are used when it is necessary to quickly control the clinical symptoms of GEP-NETs (e.g. carcinoid crisis), in the perioperative period or in selected cases, before starting treatment with long-acting analogues, in order to assess drug tolerance [4].

Pasireotide can be used off-label in situations where the previous measures are unsuccessful.

3.3.2. Telotristat

It is an oral tryptophan hydroxylase inhibitor that inhibits the rate of serotonin synthesis. In the Telestar study conducted on 135 patients with refractory carcinoid syndrome, the use of this drug demonstrated a significant reduction in the number of bowel movements. A sustained effect of telotristat (defined as a 30% improvement in bowel movements for over 50% of the 12-week study period) was noted in 44% and 42% of those treated with 250 mg or 500 mg doses three times a day, respectively. Adverse effects include mild

elevation of blood transaminase levels, and cases of nausea and depressive behaviour have been observed at higher doses of this drug. Patients using telotristat showed a significant improvement in quality of life. The drug is approved for the treatment of diarrhoea associated with carcinoid syndrome in situations when SSA treatment is not efficient [1].

3.3.3. Other

The use of everolimus may also be considered in the treatment of uncontrolled symptoms of the disease, especially in the case of metastatic insulinoma or refractory carcinoid syndrome [although it is not approved by the European Medicines Agency (EMA) and the US Food and Drug Administration (FDA)]. Diazoxide remains a valuable drug, especially in malignant insulinoma, due to the inhibition of insulin secretion by tumour cells (bearing in mind that SSAs may increase hypoglycaemia). The symptoms of gastrinoma can be effectively managed with the use of PPIs. In progressive disease, the use of radioligand therapy may also be used to alleviate symptoms [1].

B. Antiproliferative treatment in patients with GEP-NEN

The choice of antiproliferative treatment depends on the primary tumour location, pathomorphological and clinical features, disease dynamics, and the presence of SSTRs. Treatment options include systemic and molecular targeted therapy. So-called biotherapy, with SSA and INFalfa, has the longest history. Other drugs include a selective m-TOR (mammalian target of rapamycin) pathway inhibitor — everolimus and a receptor tyrosine kinase inhibitor (TKI) — sunitinib [191–193]. These drugs have been registered, among others, in the treatment of inoperable and/or metastatic highly or moderately differentiated pancreatic neuroendocrine neoplasms in adults with progressive disease [194, 195]. Their role is discussed in the recommendations for pancreatic NENs [54].

It should be noted that none of the available treatment options provides full effectiveness, but rather stabilisation of varying duration.

SSAs constitute an established antiproliferative treatment in metastatic GEP-NETs, the efficacy of which has been confirmed in clinical trials — PROMID and CLARINET [196, 197]. The extended CLARINET trial demonstrated the efficacy of SSAs in patients with progressive GEP-NETs and good long-term tolerance of SSAs [198].

Based on the results of these studies, ENETS experts stated in their 2016 recommendations that SSAs can be used in stable or progressive disease or in patients with NEN the course of which has not been determined. SSA

preparations are recommended as first-line therapy in midgut and pancreatic NETs. Octreotide is recommended for the control of midgut NET G1 with little hepatic involvement, and lanreotide is recommended in midgut and pancreatic NETs G1 and G2 (Ki-67 up to 10%) control, regardless of the degree of liver involvement (level of evidence 1) [199]. In patients with non-functional NETs G1 indolent disease (no symptoms, liver involvement < 10%, and stable disease), a watch-and-wait strategy is possible. This strategy is used less frequently with PanNET.

In turn, according to the 2020 European Society of Medical Oncology (ESMO) recommendations, SSAs are also recommended as the first-line treatment to control tumour growth (antiproliferative therapy) in advanced or metastatic, slowly growing, well-differentiated NETs G1/G2, SSTR (+) with Ki-67 up to 10% [1, 200]. Knowing the SSTR (+) status is generally required when deciding to use SSA, but it is not predictive of response to treatment. SSA may also be recommended for patients with an unknown SSTR status [200].

It is recommended that SSA be discontinued for four weeks prior to the planned SPECT or PET/CT examination in the case of long-acting preparations and 24–48 hours for short-acting ones. Treatment with SSA should be discontinued before the scheduled administration of PRRT; a five-week washout period is recommended for long-acting forms and a 24-hour withdrawal for short-acting ones.

Minimal consensus statement on somatostatin analogue treatment in NENs

1. SSA is the treatment of choice in patients with hormonally functional and non-functional GEP-NENs, in the period of disease stabilisation or progression, preferably in patients with a low proliferation index, Ki-67 < 10% [I, 1]♦.
2. In patients with NET progression (especially with Ki-67 ≤ 10%) during treatment with SSA administered every four weeks, the dosing frequency of lanreotide should be increased to 120 mg every two weeks before the introduction of subsequent lines of treatment [I, 1]♦.

3.3.4. Interferon alpha

The indications of interferon alpha (INF- α) are similar to those of SSAs [4]. Due to the greater number of adverse effects, it is more commonly a second-line drug used in the control of clinical symptoms of functional tumours.

INF- α can also be used to relieve symptoms (3–5 million IU s.c. 3 × week). Its effectiveness is similar to that of SSAs, but it is used as a second-line drug due to adverse effects (fatigue, weight loss, fever, less commonly depression) [1].

Based on many years of experience and the most recent results of a large randomised trial (including 35% midgut NETs, PFS of 15.4 months for IFN- α and octreotide LAR), antiproliferative therapy with IFN- α may be considered if other treatment options have already been used or cannot be used (e.g. due to the lack of SSTR), especially in midgut tumours, where there are fewer therapeutic options compared to PanNET [201].

So far, in Poland, we do not have any experience with the use of INF- α in GEP-NETs because the drug is not available.

3.3.5. Chemotherapy

Chemotherapy (ChT) is one of many treatment options for GINENs. Indications for chemotherapy depend on the histological characteristics of the neoplasm (grade, Ki-67), its primary location, disease dynamics, as well as the general condition of the patient and the comorbidities [4]. The role of chemotherapy is limited in well-differentiated G1 and G2 neuroendocrine neoplasms. It is one of the treatment options for NETs G3 and the mainstay of treatment for highly aggressive NECs.

The decision to use cytostatics depends on the following:

- the purpose of treatment (adjuvant, neoadjuvant, and palliative ChT);
- factors dependent on the tumour characteristics (degree of cell differentiation — grade, cell proliferation index — Ki-67, tumour growth dynamics);
- patient profile (general condition, comorbidities, patient preferences).

No specific predictors of response to specific ChT regimens have been identified and used in clinical practice so far, but benefits from the use of ChT can be expected in the following:

- tumours with a higher Ki-67 cell proliferation index > 10–20%;
- a large extent of the neoplastic process, the so-called “bulky diseases”;
- neoplasms with rapid progression within 6–12 months, according to the response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)
- the presence of symptoms related to neoplastic disease.

Neoadjuvant chemotherapy

Neoadjuvant chemotherapy may be considered prior to non-metastatic NEC resection. Usually 3–4 cycles of etoposide + cisplatin (or carboplatin) are recommended, especially when surgery cannot be performed within the optimal time of about four weeks or when there is a probability of not achieving radical resection (R1/R2) [202, 203]. In selected patients with locally advanced,

unresectable primary pancreatic NETs G2 with Ki-67 of 5–20% and in those with more aggressive course of disease (NETs G3), systemic induction or neoadjuvant treatment may be considered in individual cases in order to reduce the extent of the disease and enable radical or cytoreductive treatment at a later stage [1].

Adjuvant chemotherapy

In NETs G1/G2 located in the gastrointestinal tract after radical surgical treatment, there are no indications for adjuvant therapy.

It should be emphasised that there is no clear evidence from controlled clinical trials on the effectiveness of adjuvant therapy in NET G3, only evidence from individual centres on which the experts base their opinion, and each case should be considered individually.

In the case of NEC, given the high recurrence rate after radical surgical treatment, adjuvant treatment with platinum based and etoposide regimens should be considered, usually 3–4 courses, and in some cases also in combination with radiotherapy (especially in such locations as oesophagus, duodenum, head of the pancreas, rectum and anal canal), although there is no clear evidence of patients benefiting from this procedure, and each case should be treated individually [1, 202, 203].

Palliative chemotherapy

In patients with well-differentiated neoplasms (NETs G1/G2/G3), ChT can be considered only as palliative management in the case of tumour dissemination (metastatic disease), inability to perform radical surgical treatment (locally advanced process), or lack of radicality (after cytoreductive treatment), as well as in the case of relapse after radical treatment with massive dissemination. The most important qualification criteria for palliative chemotherapy is the symptomatic nature of the disease and/or its dynamics, and the good general condition of the patient (WHO 0–2).

Palliative systemic treatment of NETs G1/G2/G3 is considered in the following cases:

- NEN showing features of progression, with a large tumour mass threatening organ failure, with a relatively high proliferation index — Ki-67 over 10% (NETs G2/G3);
- locally advanced PanNET G2 with Ki-67 of 10–20% or NET G3 as neoadjuvant treatment due to surgery resection;
- progressing, well-differentiated NETs G1/G2/G3 after the failure of other previously used treatments;
- progression found in imaging examinations over a period longer than a year is not considered an independent indication for chemotherapy [1, 203, 204].

It should be emphasised that chemotherapy is generally a treatment of moderate effectiveness in NETs G1/G2. In each case of advanced, highly/intermediately differentiated GEP-NET, before making a decision to administer chemotherapy, the possibility of using local palliative treatment of the primary lesion and/or metastases should be considered: excision (of the primary lesion and/or specific resectable metastases), removal of metastases (thermoablation, radiofrequency ablation RFA, NanoKnife), and local palliative techniques (CT-guided radioembolization and brachytherapy) or less toxic systemic methods (cold SSAs biotherapy, PRRT, molecular targeted therapy). The above considerations are based on expert opinions, global guidelines, and recommendations for the treatment of GEP-NETs.

The effectiveness of chemotherapy in the case of well-differentiated GEP-NETs G1/G2/G3 is much higher in neoplasms of the pancreas than in other locations [203, 205].

An indirect comparison of the results of clinical trials conducted in patients with GEP-NENs indicates a higher probability of obtaining a 43–70% response in patients treated for pancreatic NENs compared to GEP-NENs with a different primary lesion location, at about 5–15% [206, 207], although the interpretations of the results of clinical studies are hampered by different eligibility criteria, different patient populations, and different response assessment criteria [208]. The use of multi-drug regimens with streptozocin (STZ) and 5-fluorouracil (5-FU) or doxorubicin (DOX) makes it possible to obtain an objective response rate (ORR) of approximately 39–69% and overall survival (OS) of 15–30 months. Adding cisplatin to the above regimens significantly increases the rate of complications, and therefore triple regimens are not recommended [209–211]. However, the use of doxorubicin is limited by a cumulative dose of 500 mg/m² due to the risk of cardiotoxicity [212]. Adverse effects typical of this regimen, in addition to haematological toxicity, are the following: nausea/vomiting, fatigue syndrome, symptoms of mucositis, diarrhoea, paraesthesia, impaired renal function, and cardiotoxicity [209]. In pancreatic NENs, STZ with 5-FU is still considered a standard of care, but in Poland STZ is not registered and is currently difficult to obtain.

Treatment of pancreatic NENs with CAPTEM regimen using capecitabine (CAP) and temozolomide (TEM) can be considered according to various recommendations (ENETS, ESMO, NCCN) as an alternative treatment depending on the availability of STZ/5-FU. The results of small prospective and retrospective studies using temozolomide in combination with anti-angiogenic drugs or capecitabine indicate that response rates (RR) range from 15% to 70% [207, 213, 214]. The value of temozolomide administered alone or in combination

with capecitabine or anti-angiogenic drugs is still being evaluated in prospective clinical trials.

The first reports of the prospective phase II CAPTEM *vs.* TEM study in 145 patients with progressive pancreatic NETs confirm the effectiveness of temozolomide-based chemotherapy and suggest superiority of the combined regimen (CAPTEM) compared to TEM alone in terms of longer PFS [22.7 months compared to 14.4 months, respectively; hazard ratio (HR): 0.58, $p = 0.023$]. However, the objective response rate was not statistically different, ORR 33.3% *vs.* 27.8%. The median OS for temozolomide monotherapy was 38 months, and for CAPTEM the median value was not achieved (HR: 0.41; $p = 0.01$) [215].

It seems that a higher percentage of objective responses to alkylating agents, including temozolomide in pancreatic NENs, may correlate with the expression of DNA repair enzyme MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase) the deficiency of which is observed more often (about 50%) in PanNENs than in SINENs [216–219]. However, determination of MGMT expression or methylation status is not currently recommended as a criterion for selecting chemotherapy due to the lack of a standardised MGMT determination method, and the results of studies conducted remain controversial. Results from prospective clinical trials regarding this issue are required [202, 216, 220]. In patients with pancreatic NENs after the failure of first-line chemotherapy, there are alternative systemic treatment options in patients who are in good general condition: in the case of progression in the course of STZ therapy, the second-line treatment is temozolomide ± capecitabine (CAPTEM); in the case of progression when using the CAPTEM scheme as the first-line therapy (due to the lack of STZ availability), chemotherapy with oxaliplatin + 5-FU or capecitabine is recommended.

The effectiveness of the oxaliplatin regimen in the available studies ranged from 17% to 30%, and stabilisation was achieved in 50–67% of patients. However, these studies were conducted in very small groups of patients and require confirmation [221].

Assessing the actual value of chemotherapy in patients with NETs G1/G2 located outside the pancreas is even more difficult due to the small number of studies and their conflicting results. Because of the low ORR, some scientific societies do not mention chemotherapy as a therapeutic option in this indication. Systemic chemotherapy is not recommended for NETs of non-pancreatic origin, except in biologically aggressive tumours after exhausting other treatments. If this treatment is to be considered, two-drug regimens, analogous to those used in pancreatic neuroendocrine neoplasms, are applied. In clinical practice, two-drug regimens with 5-FU

and doxorubicin or streptozocin/dacarbazine [221, 222], or the full oral temozolomide and capecitabine regimen (CAPTEM) are usually opted for [223]. Some reports also indicate the efficacy of the combination of oxaliplatin and 5-FU derivatives [224] or irinotecan with 5-FU [225].

G3 neuroendocrine tumours (NETs G3) and neuroendocrine carcinomas (NECs)

NET G3

The 2019 WHO classification identifies well-differentiated neuroendocrine tumours with a high proliferation index > 20% — NETs G3. Their biological diversity is noteworthy; they are more commonly characterised with lower chemosensitivity, lower dynamics and lower aggressiveness, most of them are associated with DAXX/ATRX gene mutations, and 60–70% of these neoplasms originate from the pancreas, probably as a result of cell dedifferentiation and selection of aggressive cell clones [1, 203]. In metastatic NET G3, the efficacy of platinum-based chemotherapy appears to be limited, with response rates ranging from 0% to 10%. In two studies no objective response rate to platinum-based chemotherapy was obtained in patients with NETs G3 [226, 227]. In a study by Heetfeld et al. the response rate to platinum-based chemotherapy was 2% in patients with NETs G3 and 39% in patients with NECs [228]. In another study, in 16 patients with PanNETs G3, the response rate to platinum-based chemotherapy was 10% [229]. Patients with PanNENs participating in the NORDIC study demonstrated higher response to the platinum-based regimen if their Ki-67 index was > 55% (42% vs. 15%), suggesting that aggressive lesions are more responsive to this regimen [230]. On the other hand, the results of studies using chemotherapy with alkylating agents in patients with NET G3 are more encouraging. In 16 patients with PanNET G3, the response rate to chemotherapy based on alkylating agents was 50% [229]. In addition, a multicentre study of patients with NEN G2 and G3 (including 11 patients with NET G3) evaluated the effects of capecitabine and temozolomide (CAPTEM) in 22% of patients receiving this regimen as the first-line treatment. There was a trend towards median PFS improvement in patients with NET G3 and Ki-67 < 55% (15 vs. 4 months, $p = 0.117$) and in patients who received CAPTEM as the first-line therapy (17 months vs. 8 months, $p = 0.3$) [231]. In a retrospective analysis of studies conducted in Polish centres among 32 patients with G3 neuroendocrine tumours treated with capecitabine and temozolomide, the disease control rate was twice as high in the group of patients with NET G3 compared to NEC (70% vs. 30%). Progression-free survival in NET G3 patients

was 15.3 months (95% CI: 3.9–30.4), and in the case of patients with NEC it was 3.3 months (95% CI: 2.5–7.1). The median overall survival was 22 months (95% CI: 11.8–22.0) and 4.6 months (95% CI: 2.2–5.9), respectively [232]. The toxicity associated with the use of CAPTEM is acceptable, and its safety was further confirmed in a large retrospective study in a group of 426 patients, in whom severe thrombocytopenia and G4 neutropenia were more frequent in women than in men [231, 233, 234]. Recommendations indicate the possibility of using other regimens in this group of neoplasms; apart from capecitabine and temozolomide (CAPTEM), there is oxaliplatin + capecitabine or 5-fluorouracil (CapOX/XELOX/FOLFOX). However, these are only retrospective reports based on the experience of individual centres [230, 235, 236].

NEC

Chemotherapy is the basic method of palliative treatment of patients with advanced GEP-NECs, which are characterised by an aggressive course and a high proliferation index. They account for more than 10% of all gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. Their rapid growth makes them more sensitive to cytotoxic treatment than well-differentiated neoplasms, but their prognosis is much worse [230]. In the case of NEC, the treatment of choice is the use of ChT based on regimens containing cisplatin or carboplatin and etoposide, which allows for 42–70% response (including complete response in 20–25% of patients), with the duration of response rarely exceeding 10 months and with the median overall survival ranging from 15 to 19 months [214, 215]. According to the results of the NORDIC NEC study, the effectiveness of cisplatin is comparable to that of carboplatin, and the choice is based on a different toxicity profile [230]. In the NORDIC NEC study, cancer patients with Ki-67 above 55% had a higher response rate (ORR 42% and 15%, respectively) but shorter survival (OS 10 months and 14 months, respectively) than patients with Ki-67 below 55%. The results of the analysis of the 305 study participants demonstrated that the negative prognostic factors included the following: poor physical condition [WHO/ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status > 2], primary tumours located in the large intestine and rectum, and an increase in the number of platelets or lactate dehydrogenase (LDH) concentration. All of these factors were associated with a reduction in overall survival [230].

The effectiveness of chemotherapy should be assessed every 2–3 cycles. First-line therapy should be administered for a total of six cycles followed by a break in therapy in patients without disease progression. No maintenance treatment is recommended. In the case of

achieving good response to first-line chemotherapy, maintained for at least three months after the completion of treatment, and in the absence of treatment toxicity (e.g. neurotoxicity, ototoxicity, renal failure), re-induction with platinum derivatives may be considered using a PE/CE regimen (cisplatin + etoposide/carboplatin + etoposide).

If tumour progression occurs within the first 4–6 months, second-line chemotherapy should be considered. The use of second-line chemotherapy can be considered individually only in patients with a good performance status [1, 230].

Topotecan turned out to be ineffective in the treatment of NEC [230]. There is no therapeutic standard for second-line treatment. Inclusion in clinical trials should be considered whenever possible.

In the available studies, chemotherapy according to the FOLFIRI regimen achieved an objective response rate of 24%, and a median PFS of about three months [237, 238], while the FOLFOX regimen can achieve an objective response rate of about 21–29% and a median PFS between 2.5 and 4.5 months [238, 239]. A combination of cytostatics and alkylating agents (temozolomide or dacarbazine) may be considered, although there is no evidence from prospective studies, and significantly better results are achieved in pancreatic NETs G3 and NECs with Ki-67 < 55% [232, 236].

Reports on the addition of the anti-angiogenic drug bevacizumab to chemotherapy using the FOLFOX or FOLFIRI regimen are promising [240]. However, this requires further confirmation; therefore, the use of bevacizumab should be limited to scientific studies [241]. Taxanes also show some efficacy in NEC [193].

MiNEN

MiNENs are often treated in a way analogous to their non-neuroendocrine (nNE) or neuroendocrine (NE) component, but there are no prospective data on the optimal therapeutic strategy [199].

Minimal consensus statement on chemotherapy in NENs

1. In patients with NETs G1/G2, chemotherapy can only be considered in the advanced stage of the disease, and its application depends on the histological characteristics of the NET (tumour differentiation), its primary location, dynamics (with significant disease progression within ≤ 6 –12 months), and the patient's general condition (WHO 0–2) as well as comorbidities. The main eligibility criterion for chemotherapy is the symptomatic nature of the disease or the significant dynamics of its progression, especially in NETs G2 or NENs without SSTR expression [II, 1]♦.

2. Advanced NETs G1/G2/G3 of the pancreas — individualised treatment, depending on the proliferative fraction and symptoms. Chemotherapy is not the basic first-line treatment (in patients with Ki-67 < 10% — it can be considered in the case of progression on treatment with a somatostatin analogue or after failure of therapy with targeted drugs — everolimus or sunitinib [II, 1]♦.
3. In the case of a disease that threatens organ function or severe symptoms that are difficult to control, a two-drug regimen, optimally based on streptozocin, should be applied. Currently, this drug is unavailable in Poland; the use of a regimen based on temozolomide and capecitabine (CAPTEM) may be considered [II, 1]♦.
4. In most cases of NETs of the small intestine, chemotherapy is not recommended [V, 2B]♦, as well as in tumours of other parts of the gastrointestinal tract and with unknown primary site. It can be considered after exhausting all other therapeutic options and used only to alleviate the symptoms of the disease.
5. In the case of NETs G3 and NECs (Ki-67 < 55%), STZ \pm 5-FU \pm ADM may be considered or, alternatively, capecitabine and temozolomide (CAPTEM) [II, 1]♦.
6. The mainstay of NEC therapy is cisplatin and etoposide-based chemotherapy as the first-line treatment, especially with high cell proliferation index Ki-67 > 55% [III, 1]♦.

3.3.6. Targeted therapy

Molecularly targeted therapies

In patients with NETs of the gastrointestinal system, molecularly targeted drugs have proven to be an effective and safe therapy. The mechanism of action of targeted drugs includes blocking the activity of many receptors associated with the processes of neoangiogenesis, neoplastic cell proliferation, and inhibition of metastasis. The effectiveness of targeted therapies was first confirmed in pancreatic NETs G1/G2 — in the advanced stage of the disease, two drugs with anti-angiogenic properties were used: a selective mammalian target of the rapamycin (m-TOR) inhibitor — everolimus, and an inhibitor of numerous receptor tyrosine kinases (TKI) — sunitinib [191, 192, 242]. In Poland and in the other countries of the European Union, both drugs have been approved for the treatment of inoperable and/or metastatic highly or moderately differentiated pancreatic neuroendocrine tumours in adult patients with progressive disease [194, 195]. Their role is discussed in the recommendations for pancreatic NENs [54].

Additionally, on the basis of the results of the RADIANT-4 study, everolimus has been registered both in the USA and in Europe in the treatment of advanced NETS G1/G2 (hormonally nonfunctional) originating from parts of the gastrointestinal tract other than the pancreas, as well as from the lungs. A total of 302 patients participated in this prospective, placebo-controlled, randomised, phase III study, 24% of whom were patients with small intestine tumours, 13% were patients with rectal NENs, and approximately 30% were patients with lung NENs. The effects of the drug were also assessed in NEN patients with unknown primary site. There was a significant delay in time to disease progression in the everolimus group compared to the placebo group (11 months *vs.* 3.9 months), with a more than a two-fold reduction in the risk of progression or death (HR: 0.48; 95% CI: 0.35–0.67; $p < 0.00001$). The majority of patients had disease stabilisation (81% in the everolimus group *vs.* 64% in the placebo group), while objective responses were sporadic [243]. Currently, everolimus therapy in non-pancreatic locations is still not reimbursed in Poland.

m-TOR inhibitors may be considered as first- or second-line treatment options after chemotherapy or after SSA therapy, both “cold” and “hot” (PRRT), in locally advanced inoperable or well-differentiated metastatic NETs (G1 and G2) of the gastrointestinal tract. According to the consensus reached, targeted therapies should not be widely used as the first-line treatment due to the potential risk of complications and the lack of reliable research results [1, 199]. There is also no evidence to establish the exact sequence of using the various therapeutic options in the treatment of NENs [244]. In the event of sequential use of therapy, potential toxicity should be taken into account, as indicated by the observations of an Italian, retrospective multicentre study [244, 245] conducted with the participation of 169 patients, which demonstrated a significant increase in toxicity when everolimus was used in patients previously treated with PRRT and/or chemotherapy. Another, smaller, retrospective study conducted in Holland with 24 patients demonstrated that prior use of PRRT did not affect the safety of everolimus therapy [246]. The position of everolimus in the treatment algorithm of progressive NETs is being further investigated. We are currently waiting for the results of two prospective studies: the first study comparing everolimus *vs.* PRRT (COMPETE) and the second one comparing everolimus *vs.* streptozotocin-based chemotherapy in PanNETs (SEQTOR) (NCT03049189, NCT02246127).

In choosing the targeted therapy with either everolimus or sunitinib in the case of pancreatic NETs, knowledge about the adverse effects of treatment and the profile of the patient’s comorbidities is helpful.

Primary adverse events of grade I and II according to CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 3.0) [247] associated with everolimus therapy are as follows: mucosal changes (64%), rash (49%), diarrhoea (34%), fatigue syndrome (31%), and infections (23%), and in the case of grade III and IV: anaemia (6%) and hyperglycaemia (5%). Whereas the treatment with sunitinib was associated with such CTCAE grade I and II complications as the following: diarrhoea (54%), nausea (45%), weakness (34%), and fatigue (32%), and serious, grade III and IV complications — neutropaenia (12%) and hypertension (10%) [191, 192]. Both targeted drugs are oral preparations taken in continuous therapy until disease progression or unacceptable toxicity (everolimus 10 mg/day, sunitinib 37.5 mg/day). The use of everolimus may be limited by uncontrolled diabetes or lung disease (non-infectious pneumonia is a class effect of rapamycin derivatives, including everolimus) [228], and in the case of sunitinib, by severe cardiovascular disease [229]. For both targeted drugs, no significant improvement in quality of life was demonstrated based on FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy — General Questionnaire) quality of life forms.

The use of targeted therapies in combination with SSA in the treatment of hormonally functional NETs is standard practice [1]. The effectiveness of everolimus has been demonstrated in the treatment of hormonally functional pancreatic insulinomas in the scope of controlling symptoms of hypoglycaemia [247, 248] as well as in controlling symptoms of carcinoid syndrome (RADIANT-2) [249]. A similar hypoglycaemic effect was demonstrated in individual cases of pancreatic NETs with sunitinib [250]. The effectiveness of the combination of molecularly targeted drugs with SSA (everolimus + octreotide) in first-line hormonally non-functional NETs with somatostatin receptor overexpression is based on the results of the phase II RADIANT 1 study conducted in patients treated for PanNETs. In this study, PFS was achieved at 16.6 months in the group receiving everolimus in combination with Octreotide LAR 30 mg, compared with 9.7 months in the group receiving everolimus monotherapy [251]. There is still insufficient evidence of the advantage of the targeted drug — SSA combination over the targeted drug monotherapy (> 90% benefit in terms of disease control, no effect on PFS) [252]. The 2020 ESMO recommendations do not include maintaining the therapy with an SSA for non-functioning GEP-NENs based on the results of the COOPERATE-2 study, where the addition of pasireotide to everolimus did not bring benefits compared to everolimus monotherapy in progressive pancreatic NETs [1, 253]. There are currently insufficient data to support the use of other targeted therapies, in-

cluding bevacizumab, sorafenib, pazopanib or axitinib, and cabozantinib, in the treatment of gastrointestinal NENs [254–257]. Studies are ongoing, and preliminary results regarding the use of lenvatinib or cabozantinib are promising.

It is worth mentioning that the recent publications on the activity of surufatinib in the Chinese population are encouraging. A phase III study (SANET) in both pancreatic NETs and non-pancreatic neuroendocrine tumours after previous use of molecularly targeted drugs evaluated the effect of surufatinib, a drug with both anti-angiogenic (inhibiting VEGFR1, VEGFR 2, VEGFR3 and FGFR1) and immunomodulating (CSF1R) potential. The median time to progression in patients receiving surufatinib (9.2 months) was significantly longer than that obtained in the placebo group (3.8 months) [258, 259]. Because the drug is not registered and there are only preliminary results of a phase II study in non-Asian population, the possibility of using its potential in clinical practise is limited [260].

Molecularly targeted drugs can be used as treatment options for first-line or subsequent lines of treatment following chemotherapy or administration of SSA, or SSA combined with PRRT.

The use of targeted treatment in NET G3 or NEC is currently not justified in medical practice due to the lack of evidence from controlled, prospective clinical trials. Reports on the efficacy of molecular targeted drugs show some efficacy in the NET G3 group. Phase II studies are currently underway to assess the effects of everolimus in NET G3 and NEC (NCT02113800, NCT02248012).

Molecularly targeted therapies — adjuvant treatment

There is no scientific evidence to justify the use of targeted therapies in adjuvant management in NETs G1/G2 and NETs G3 as well as NECs of the gastrointestinal system.

Minimal consensus statement on targeted treatment in NENs

1. Targeted treatment (everolimus or sunitinib) can only be considered in palliative management in the advanced stage of the disease, in well-differentiated pancreatic NETs G1/G2 [I, 1]♦.
2. The main eligibility criterion for targeted therapy is progression on SSA, PRRT, or chemotherapy (with moderate or slow progression dynamics). The therapy is registered and available in Poland as part of the NHF drug programme.
3. Standard management of hormonally functional NENs consists of combining targeted drugs with SSA to obtain an antiproliferative effect and to improve control of the complex of hormonal dis-

orders — for example, recurrent hypoglycaemia in the course of a metastatic insulinoma [II, 2A]♦.

4. Targeted therapy with everolimus in non-functional NENs of the gastrointestinal tract with extrapancreatic locations (NENs of the small intestine, large intestine, liver metastases from an unknown primary site) may be considered after the exhaustion of other therapeutic options in the second and third line of treatment (unsuccessful SSA treatment or progression after PRRT [I, 1]♦. In Poland and the EU, therapy in this indication is registered, but it is not reimbursed in Poland.
5. Targeted therapy in NETs G3 and NECs — currently there is no evidence of efficacy.
6. Targeted adjuvant therapy in NENs currently has no justification.

3.3.5 Immunotherapy

Immunotherapy, which looks promising in many cancers, still does not play a significant role in the treatment of neuroendocrine neoplasms (NENs). Research to date shows some potential of immunotherapy in treating high-grade NENs.

A prospective, open-label, multicentre, phase II clinical trial, DART (Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumours, still ongoing, NCT02834013) using the combination of ipilimumab and nivolumab in various types of cancer, included 33 patients with NENs other than pancreatic, including 19 (56%) with NEC, 10 (31%) with NET G2, and 4 (12%) with NET G1. Primary lesions were located in the lungs (6 patients), small intestine (6), stomach (2), rectum (4), cecum (1), CUP (cancer of unknown primary) (5), and other sites.

For the entire cohort, the ORR was 25%. A response was only observed in patients with high-grade cancer [261]. When the group of patients with NEC was assessed, the overall response rate was 26% (regardless of the primary lesion site). The clinical benefit rate (response or stable disease for more than 6 months) was 42% in patients with NEC. The six-month progression-free survival rate was 32%, and the median overall survival was over 8.7 months. The treatment regimen was well tolerated. The most common symptoms were fatigue (32%) and rash (26%). No cases of fatal toxicity were reported [262]. In another phase II study involving 29 patients with advanced NETs the objective ORR was 24% and for pancreatic localisation the ORR was 43% [263]. The KEYNOTE-028 non-randomised, phase 1b study assessed the safety and efficacy of the programmed cell death 1 (PD-1) inhibitor pembrolizumab as monotherapy in a large cohort of patients with advanced solid tumours positive for programmed death ligand 1 (PD-L1) [264]. The study included 16 patients with pancreatic NEC, achieving

stable disease (SD) in 14 and partial response (PR) in one patient. The six-month PFS was 40%, the 12-month PFS was -27%, and the 12-month OS rate was 87%. In a subsequent phase II study, KEYNOTE-158, including GEP-NET, three patients with PanNET and one patient with rectal NET had a partial response after a median follow-up of 24 months [265].

Spartalizumab

Spartalizumab is a humanised anti-PD-1 monoclonal antibody evaluated in a phase II, single-arm, multi-centre study of patients with well-differentiated metastatic NETs G1/G2 (32 GI-NETs; 33 PanNETs) and GEP-NEC. Higher expression of PD-L1 was observed in cells of the immune system in 21 patients with GEP-NEC than in patients with GEP-NET. These data did not reach the primary endpoint, defined as ORR \geq 10% [266]. In the GEP-NEC group, ORR was 4.8% (95% CI: 0.1–23.8), and 12-month overall survival was 19.1%. Interestingly, the ORR was higher in patients with higher PD-L1 expression or CD8+ infiltration at baseline.

Toripalimab

Toripalimab is a humanised IgG4 antibody with the human PD-1 receptor as a target. A phase 1b study assessed its efficacy in patients with relapsed or metastatic NENs after first-line treatment [267]. In a cohort of 40 patients, the ORR was 20% and the median durability of response (DOR) was 15.2 months. Interestingly, in tumours with PD-L1 expression \geq 10% the ORR was 50%, while in tumours with PD-L1 < 10% the ORR was 10.7% ($p = 0.019$).

At present there are insufficient data on the use of immunotherapy in NENs.

Conclusion

1. Systemic therapy should be used to manage and control the symptoms associated with NETs and to control tumour growth [I, 1]♦.
2. The use of SSAs is the standard first-line therapy in patients with symptoms of carcinoid syndrome and in selected hormonally functional PanNETs, e.g. vipoma, glucagonoma [I, 1]♦.
3. In patients with refractory diarrhoea in the course of carcinoid syndrome, it is recommended that SSA be combined with telotristat [I, 1]♦.
4. In the cases of refractory symptoms of carcinoid syndrome, an increase in the standard dose of SSA is admissible [IV, 2B]♦.
5. The choice of antiproliferative treatment depends on the tumour location, pathomorphological and clinical features, disease dynamics, and the presence of SSTRs.
6. The watch-and-wait strategy may be considered in patients with low Ki-67 (< 2%), slow disease progression, and stable clinical status [IV, 1]♦, most commonly in SINETs.
7. SSAs (lanreotide and octreotide) may be recommended as first-line therapy to control tumour growth in advanced, slow-growing, SSTR-positive GI NETs and PanNETs, with Ki-67 of up to 10% [I, 1]♦.
8. Everolimus has been approved by the EMA for the treatment of progressive PanNETs G1/G2 (before or after chemotherapy), GI-NETs, and lung NETs [I, 1]♦. In the case of GI-NETs, it should be used in patients with disease that is clearly progressing [I, 1]♦.
9. The use of everolimus after PRRT is recommended in NETs of the small intestine, but the sequence of therapies requires further research [V, 1]♦.
10. Combined antiproliferative therapy with SSA and everolimus is not recommended [II, 3]♦.
11. Sunitinib is one of the treatment options in advanced, progressive PanNETs.

3.4. Radioisotope therapy

NET radioisotope therapy uses radiolabelled somatostatin analogues, while metaiodobenzylguanidine derivatives (^{131}I mIBG) labelled with ^{131}I are used sporadically [4].

Patients with advanced, unresectable NETs G1 and G2 are eligible for PRRT with radiolabelled somatostatin analogues. Recent data also show the effectiveness of this treatment in patients with NETs G3 [268].

There are no indications for the use of PRRT therapy as adjuvant treatment after radical surgery [4].

3.4.1. Peptide receptor radionuclide therapy with radiolabelled somatostatin analogues (PRRT), recently called targeted radioligand therapy (RLT)

The experience with NET radioligand therapy to date includes primarily the use of DOTA-Tyr3-octreotide and DOTA-Tyr3-octreotate labelled with ^{177}Lu , ^{90}Y , or a mixture of these radioisotopes. Data from non-randomised clinical trials demonstrate that the response to PRRT in patients with NET G1 and G2 (complete and partial remissions) can be obtained in approximately 8–46% of patients, and the median PFS after treatment is 25–36 months [131, 269–276]. In a retrospective analysis of 149 patients with NETs G3, a CR of 1% and a PR of 41% were obtained. Survival parameters were dependent on Ki-67, and in patients with NETs G3, Ki-67 of 20–55%, PFS was 16 months and OS was 31 months, while in patients with NETs G3, Ki-67 > 55%, PFS was 6 months and OS was 9 months [268].

NETTER-1, a prospective, randomised, phase III trial evaluating the effect of treatment with [^{177}Lu] Lu-DOTATATE + Octreotide LAR 30 mg (patients with symptoms of carcinoid syndrome) vs. 60 mg Octreotide LAR in midgut neuroendocrine neoplasms,

demonstrated a 79% (95% CI: 83% to 64%) reduction in the risk of neoplastic disease progression in the group of patients subjected to PRRT. The PRRT response rate (complete and partial remissions) was 19% (95% CI: 11–26%), and the estimated PFS was 40 months [277].

The best candidates for PRRT are patients with intensive accumulation of the radiotracer (at least Krenning 2/3, preferably 3/4) in all neoplastic lesions and with its homogeneous distribution [131].

If not all neoplastic lesions show increased accumulation of the radiotracer, therapy may be considered as a palliative treatment to reduce the symptoms of neoplastic disease and prolong overall survival. In individual cases, the use of PRRT can also be considered as a neoadjuvant treatment to regress the tumour mass before the planned surgery [4, 131, 278].

Qualification for targeted radioligand therapy

Patients with well-differentiated NETs characterised by significant expression of the somatostatin receptor confirmed in the SRI examination are eligible for treatment with radiolabelled somatostatin analogues — with uptake intensity in the tumour/metastatic lesions at least equal to that in the liver, i.e. 2 in the Krenning score [279]. The reference organ used in this score is the liver, which is characterised by one of the lowest physiological accumulations [280]. The current data indicate that the best PRRT effect is achieved when the uptake in metastatic lesions is 2.2-fold greater than in the liver or when SUV_{max} > 13–16.4 [281, 282].

In EANM consensus the experts agreed that patients whose neoplastic lesions are characterised by the uptake of at least 3/4 should be eligible for treatment [131].

Exclusion criteria for PRRT/RLT:

- the lack of patient's consent to treatment;
- pregnancy (a negative pregnancy test is required);
- lactation;
- assessment of the patient's physical condition based on the WHO/ECOG performance status (3 or 4), or on the basis of Karnofsky score (< 60);
- no radiotracer uptake in SRI examination;
- bone marrow failure with the following parameters:
 - a) haemoglobin (Hb) < 8 g/dL,
 - b) platelets < 80 × 10³/μL,
 - c) white blood cells (WBC) < 2 × 10³/μL*,
 - d) lymphocytes < 0.5 × 10³/μL,
 - e) neutrophils < 1 × 10³/μL,
- renal failure [glomerular filtration rate (GFR) < 30 mL/min]♦, blood urea nitrogen (BUN) > 45 mg/dL, creatinine > 150 μmol/L;
- liver failure (three-fold increase in bilirubin).

Patients with leukopaemia < 3000, neutropoemia < 1500, thrombocytopaenia < 100,000, and creati-

nine clearance < 60 mg/mL, due to an increased risk of adverse effects, should be qualified for treatment with caution [4].

Data on the effectiveness of treatment in people under 18 years of age are scarce, and therefore the treatment in this age group should always be considered individually.

Qualifying examinations before implementing PRRT/RLT:

1. Well-differentiated neuroendocrine neoplasm confirmed by histopathological examination.
2. Positive SRI examination result within 12 weeks before the start of therapy (preferably PET/CT) to assess the accumulation of radioisotope in tumour foci.
3. Before the first cycle of PRRT, the patient should undergo a multiphase CT examination or, alternatively, a dynamic MRI examination to assess the extent of the disease process and correlate it with the somatostatin receptor examination.
4. GFR assessment (in doubtful cases, scintigraphic assessment is recommended).
5. Laboratory tests:
 - complete blood count with smear;
 - urea and uric acid, creatinine with biochemical assessment of GFR;
 - alanine transaminase (ALAT), aspartate transaminase (ASPAT), alkaline phosphatase (ALP), and bilirubin (ALP to exclude cases with hidden intra- and extrahepatic subclinical cholestasis);
 - CgA;
 - other laboratory tests depending on the clinical condition.

PET/CT with [¹⁸F]FDG is recommended as a qualifying examination for PRRT/RLT to assess the biological malignancy of neoplastic disease and to exclude "mismatch" [¹⁸F]FDG + / [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-SSA foci, especially in patients with NETs G2 and G3 and as a prognostic factor [4, 131, 142, 143, 145, 146, 150, 151, 272].

Radioisotope therapy regimen

Treatment is normally carried out in four cycles at 8–12-week intervals with the use of ⁹⁰Y-, ¹⁷⁷Lu-, or ⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu-labelled somatostatin analogues. Currently, due to lower nephrotoxicity and data from the NETTER-1 study, the ¹⁷⁷Lu radioisotope or the ⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu tandem treatment is preferred in most centres. In the course of PRRT, an infusion of an amino acid solution is necessary for radioprotection of the kidneys [4]. There is no conclusive evidence that treatment with SSAs reduces the effectiveness of treatment with radiolabelled somatostatin analogues. If there are clinical indications for the use of SSAs, this treatment should not be discontinued during PRRT; however, the interval between the administration of long-acting analogue and PRRT should be at least

four weeks. If it is necessary to continue treatment with SSAs before the implementation of PRRT, short-acting analogues are recommended, which should be discontinued the day before starting PRRT [8]. Literature data on SSAs biologic therapy after the completion of PRRT/RLT (in patients without carcinoid syndrome symptoms) are scarce [276, 283], and the decision should be made on an individual basis.

In the summary of the product characteristics of Lutathera, it is stated that the use of corticosteroids may reduce the expression of SST2 receptors [284]. It is recommended that the administration of high doses of glucocorticoids be avoided during PRRT. In patients with chronic corticosteroid use, the expression of somatostatin receptors should be carefully assessed.

Adverse effects of PRRT/RLT

Adverse effects should be monitored using oncological criteria, optimally on the basis of National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) rev.4.03 or later. They mainly concern the haematopoietic system and kidneys. The infusion of amino acids, L-lysine + arginine, before treatment reduces the risk of radiation damage to the kidneys. In patients with carcinoid syndrome, breakthrough symptoms may occur during therapy; in these patients, short-acting SSAs should be used before, during, and immediately after PRRT.

Retreatment with radiolabelled somatostatin analogues

In the case of progression after effective radioisotope therapy lasting for at least a year, a repeating PRRT may be considered [131, 273, 285–287]. However, in the case of repeated PRRT, a shorter PFS should be expected [287]. If a decision is made to repeat PRRT— due to the greater toxic effect of ^{90}Y — it is recommended that ^{177}Lu is used. Individual dosimetry measurements should also be considered.

3.4.2 Treatment with ^{131}I mIBG.

Treatment with ^{131}I mIBG should be considered in patients with a negative SRI examination result and preserved ^{131}I mIBG accumulation in the primary tumour and/or metastases. This treatment is primarily palliative and allows for the relief of clinical symptoms, including carcinoid syndrome, and other clinical symptoms associated with advanced neoplastic process [4, 131]. Contraindications to treatment include bone marrow depression (according to the above-described criteria). In patients with an active thyroid gland, it is necessary to block the uptake of free ^{131}I iodine not bound to mIBG carrier (using Lugol's iodine or sodium perchlorate).

Qualification for ^{131}I mIBG radioisotope therapy

Diagnostic scintigraphy with ^{131}I mIBG or ^{123}I mIBG is the basic examination used in the qualification for radioisotope therapy. Due to its physical properties, the iodine 123 isotope is preferred (its availability in Poland is limited because of high costs). The examinations should be performed using the whole-body SPECT/CT method with a careful analysis of the location of the radiotracer collection and its comparison with the NET foci visible in CT or MRI. The remaining laboratory tests necessary for the qualification are the same as those used during the qualification for PRRT [4, 131].

3.4.3. PRRT/RLT result assessment

Assessment of treatment results should include structural examinations (i.e. CT, MRI) and somatostatin receptor imaging (note: in order to assess the effectiveness of treatment, SRI must be performed using the same methods as in the case of the qualification for the therapy) approximately three months after the completion of treatment, and subsequently every six months for two years [4, 131]. Further follow-up depends on the clinical course of the disease. RECIST 1.1 is currently used to assess the objective response rate. In the case of assessment of the response to PRRT, the criteria for assessing the effects of treatment are still being discussed, including functional imaging [4, 131].

Sharma et al. used standard and modified Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST) to assess the response to PRRT based on baseline and follow-up ^{68}Ga [Ga-DOTATATE PET/CT scores. They correlated PFS with a single lesion baseline maximum standardised uptake value (SUVmax), the average maximum SUV (SUVmax-av) for up to five lesions, the tumour-to-spleen SUV ratio (SUVT/S) and the tumour-to-liver SUV ratio (SUVT/H), showing that baseline SUVmax and SUVmax-av predicted the response to PRRT (^{177}Lu [Lu-DOTATATE) [282]. A comparison of anatomical CT imaging (RECIST1.1 and Choi) and receptor imaging (PERCIST) analysis demonstrated a higher ^{68}Ga [Ga-DOTATATE PET/CT value in predicting disease progression [288].

The role of PRRT/RLT in the treatment of advanced NENs

Experts recommend PRRT as the second line of treatment (after unlabelled analogues) for unresectable or disseminated GEP-NETs G1/G2/G3 with Krenning 3/4 uptake in all lesions [131]. During the expert discussion, it was concluded that PRRT may constitute the first-line treatment in patients with unresectable or disseminated NETs in selected cases depending on SSTR expression, symptoms, and primary site location [131]. However, in the recommendations of ENETS, PRRT is not con-

sidered as the first-line treatment. It may be considered in patients with advanced disease progression despite the use of another therapeutic method. In patients with midgut tumours, it is recommended as the second-line treatment after the failure of SSA and as an alternative to everolimus [85, 199].

According to ESMO guidelines, PRRT can be used as second-line treatment in patients with NET G1/G2 of the small intestine and Ki-67 < 10% with progression on SSA [1].

Undoubtedly, the progression of neoplastic disease is an indication for the implementation of cytotoxic therapy (chemotherapy/radiotherapy/targeted therapy); however, there are no studies assessing which of them constitutes the most effective first-line treatment. When selecting treatment, the location of the primary site, the dynamics of the neoplastic process, the degree of histological maturity, and the expression of somatostatin receptors should be taken into account.

The main indication for PRRT is disease progression after biologic therapy with SSAs (level 1 evidence in NETs of the small intestine); however, in the case of advanced disease that poses a risk of multiorgan failure, PRRT may be considered as first-line treatment. In other GEP-NEN locations, PRRT can be considered when disease progression is observed in imaging examinations, and individually in the case of advanced disease and high expression of somatostatin receptors in the SRI [4, 131].

Development directions

Research is currently underway to improve the effectiveness of PRRT. The studies involve the use of somatostatin receptor antagonists, which are characterised by much stronger binding to the membrane receptor. In preliminary studies, the accumulation of the [¹⁷⁷Lu] Lu-DOTA-JR1 SSTR antagonist was higher than the [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE SSTR agonist in metastatic NET lesions. Unfortunately, greater accumulation of the radiopharmaceutical was observed in critical organs — kidneys and bone marrow [289, 290].

Another direction of PRRT development is visible in the works on local administration to the hepatic artery [35, 36], and the use of the α -emitters ²¹³Bi and ²²⁵Ac [291, 292].

One of the methods that increases the sensitivity of cells to ionising radiation is the use of compounds called radiosensitisers. For this purpose, attempts are being made to combine PRRT with capecitabine, temozolomide, or 5-FU [293–295].

Another attempt was the combination of PRRT with mTOR (mammalian target of rapamycin kinase, everolimus) inhibitor. However, in the preclinical study, combination therapy was less effective than PRRT alone [296].

Minimal consensus statement on radioligand therapy in NENs

1. PRRT/RLT is indicated in the case of disease progression in patients with disseminated or unresectable NETs, especially those originating from the midgut, and individually in other NET locations with confirmed increase of somatostatin receptor expression revealed in the SRI examination, optimally with a Krenning score of 3/4 [I, 2A]♦.
2. PRRT/RLT may be considered as the first-line treatment in patients with disseminated or unresectable NETs, especially those originating from the midgut, and individually in other NET locations with confirmed increase of somatostatin receptor expression revealed in the SRI examination, optimally with a Krenning score 3/4 [III, 3]♦.
3. In selected cases, treatment of patients with unresectable GEP-NENs may be performed with [¹³¹I] mIBG after prior confirmation of the accumulation of a radiolabelled biogenic amine analogue in a diagnostic examination [III, 3]♦.

3.5. Radiotherapy in neuroendocrine neoplasms

The interest in radiotherapy as an effective method of local treatment resulted from the implementation of sophisticated modern irradiation techniques. Retrospective analysis (data from the 1990s and the 2000s) of the results of treatment with conformal radiotherapy, often combined with simultaneous chemotherapy, demonstrated benefits of the therapy used as radical or adjuvant postoperative treatment, but the toxicity of the treatment limited the total dose to 50.4 Gy/28 fractions, which is suboptimal [297–299]. In contrast, brachytherapy has been shown to be highly effective in the treatment of NENs metastases to the liver due to the high fractional dose of radiation [300]. The use of stereotactic body radiotherapy (SBRT) enables precise administration of high fractional radiation doses into the tumour, which significantly increases the bioequivalent dose deposited in the tumour. Low proliferation neoplasms (Ki-67) are radio-resistant to conventional fractionation, but sensitive to higher fractional doses that are used in SBRT. Therefore, these techniques provide 70–100% local control, which is comparable to surgical resection. SBRT is used in unresectable tumours of the lung, rectum, pancreas, or liver [301–303].

The indications for radiotherapy are individual, and therefore the decision on applying treatment combined with radiotherapy or chemoradiotherapy should be made each time by a multidisciplinary team of experienced specialists. In the case of pain due to metastases to bone or the brain, palliative radiotherapy is the treatment of choice.

Minimal consensus statement on radiotherapy in NENs

1. For individual consideration — the use of radiotherapy as an alternative to surgical treatment in inoperable tumours of the gastrointestinal system or adjuvant postoperative treatment after R1 resections

of tumours of the gastrointestinal system and lungs (SBRT) [IV, 2A, or 2B]♦.

2. Palliative radiotherapy in the case of metastatic lesions in bones and the brain [IV, 2A]♦.

The proposed algorithm of diagnostic and therapeutic procedure is presented in Figure 1.

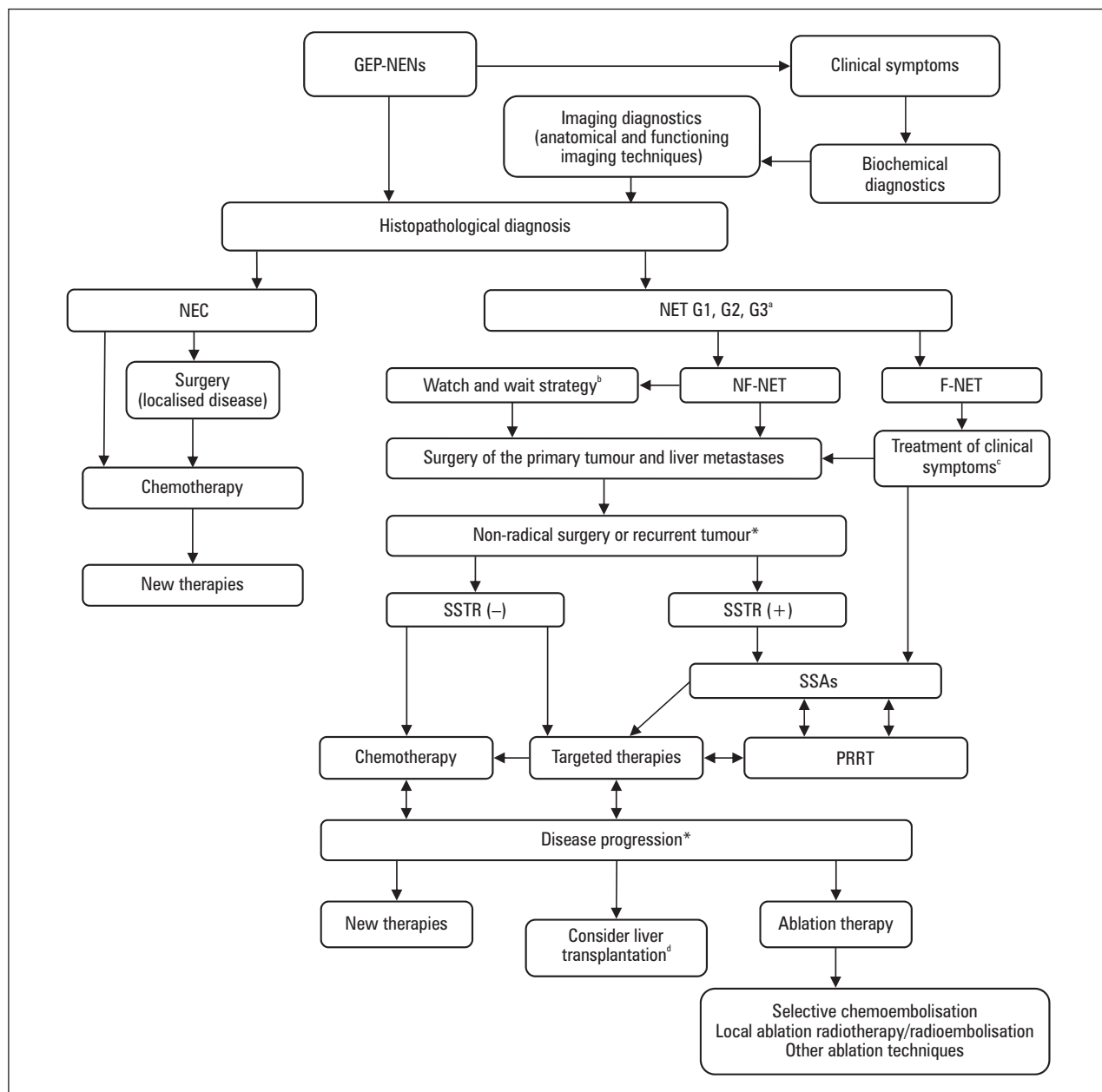


Figure 1. Proposed algorithm of management in gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) [1, 4]. NET — neuroendocrine tumour; F-NET — functioning neuroendocrine tumour; NF-NET — nonfunctioning neuroendocrine tumour; SSTR (+) — somatostatin receptor positive; SSTR (-) — somatostatin receptor negative; SSAs — somatostatin analogues; PRRT — peptide receptor radionuclide therapy. ^amore details about NET G3 management inside these guidelines; ^bwatch-and-wait strategy in asymptomatic NF-NET ≤ 2 cm, more details inside these guidelines; ^cin addition to SSAs, other medical treatment depends on the hormone hypersecretion, more details inside these guidelines; ^dindications for liver transplantation inside these guidelines; *consider surgery of the recurrent tumour and/or hepatic metastases, ± locoregional treatments, more details inside these guidelines

4. Treatment monitoring

Further patient follow-up should include monitoring of clinical symptoms, biochemical and laboratory parameters, conventional imaging methods, as well as SSTR imaging. In patients with NETs G1 after R0/R1 tumour resection and with NETs G2 with low Ki-67 (< 5%), imaging tests are recommended every six months (CT or MRI), in NETs G2 (Ki-67 > 5%) every three months, and in NECs every two to three months. Similar time intervals apply to advanced cases. Patients should be subjected to lifetime follow-up, and the time intervals can be extended to 1–2 years at later stages of the follow-up period (> 5 years). This does not apply to patients with NETs G3 — there should be shorter intervals between subsequent follow-up examinations. Late relapses after 10–20 years are rarely reported. Small (< 1 cm) NETs G1 located in the appendix or rectum after successful R0 resection (in the absence of adverse histopathological features) do not require any follow-up.

SSTR — PET-CT imaging with ⁶⁸GA/⁶⁴Cu or, if it is not available, SSTR scintigraphy (being a much less sensitive test) is recommended over a period of 12–36 months, provided that SSTR-2a expression was found in the tumour cells in imaging examinations or immunohistochemistry tests [304, 305]. Repeated biopsy of the liver or other tissues (in the absence of liver metastases) may be considered in special circumstances, e.g. if the tumour growth dynamics is inconsistent with Ki-67, and when NEC is suspected. The biochemical markers used in the follow-up are CgA and other substances specific to functional tumours. When the CgA levels remain normal, NSE may be an alternative marker, especially in NETs G2 and G3. Currently, we do not have a good marker for disease relapse. It seems that NETest has significant diagnostic potential, exceeding, for example, CgA in detecting residual disease after surgery [36, 39, 40]. In NETs G3, clinical symptoms such as weight loss or weakness are the most common relapse indicators. NSE, lactate dehydrogenase (LDH), and CgA should be monitored in NECs. Conventional imaging of the chest and abdominal cavity should be repeated every 2–3 months. High-resolution CT seems to be the imaging method of choice, but the [¹⁸F]FDG PET/CT may be justified in the case of suspected recurrence, the necessity to distinguish other, non-specific lesions, and in the case of locally advanced NET G3 to exclude distant metastases.

Minimal consensus statement on NEN follow-up

1. Patient follow-up should include monitoring of clinical symptoms, biochemical parameters, and conventional imaging methods, as well as SSTR imaging [V, 2A]♦.

2. In NET G1/G2 patients after R0/R1 resection, imaging examinations (CT or MRI) are recommended every 3–6 months, and in NEC patients, every 2–3 months [V, 2B]♦.
3. Patients should be subjected to lifetime follow-up, and the time intervals can be extended to 1–2 years at later stages of the follow-up period (> 5 years).
4. Small (< 1 cm) NETs G1 located in the appendix or rectum after successful R0 resection (in the absence of adverse histopathological features) do not require any follow-up [IV, 1]♦.

Evidence quality and the strength of recommendations

♦Evidence quality and the strength of recommendations has been established on the basis of the following tables according to ESMO and NCCN [306, 307] (Supplementary File — Tab. S1, S2).

Conflict of interest

For the Conflict of Interest Statement, please see the Supplementary File.

Authors' contributions

All authors contributed to the idea, gathered the information, interpreted the data, and wrote and accepted the final version of the manuscript.

References

1. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31(7): 844–860, doi: [10.1016/j.annonc.2020.03.304](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.304), indexed in Pubmed: [32272208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32272208/).
2. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, et al. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2016; 103(2): 139–143, doi: [10.1159/000443166](https://doi.org/10.1159/000443166), indexed in Pubmed: [26730835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26730835/).
3. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017; 3(10): 1335–1342, doi: [10.1001/jama-oncol.2017.0589](https://doi.org/10.1001/jama-oncol.2017.0589), indexed in Pubmed: [28448665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28448665/).
4. Kos-Kudła B, Blicharz-Dorniak J, Strzelczyk J, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.* 2017; 68(2): 79–110, doi: [10.5603/EP.2017.0015](https://doi.org/10.5603/EP.2017.0015), indexed in Pubmed: [28597909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28597909/).
5. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, et al. ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012; 23 Suppl 7: vii124–vii130, doi: [10.1093/annonc/mds295](https://doi.org/10.1093/annonc/mds295), indexed in Pubmed: [22997445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22997445/).
6. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008; 26(18): 3063–3072, doi: [10.1200/JCO.2007.15.4377](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4377), indexed in Pubmed: [18565894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18565894/).
7. Kos-Kudła B, Blicharz-Dorniak J, Handkiewicz-Junak D, et al. Consensus Conference, Polish Network of Neuroendocrine Tumours. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.* 2013; 64(6): 418–443, doi: [10.5603/EP.2013.0028](https://doi.org/10.5603/EP.2013.0028), indexed in Pubmed: [24431116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24431116/).
8. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, et al. European Neuroendocrine Tumour Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology.* 2004; 80(6): 394–424, doi: [10.1159/000085237](https://doi.org/10.1159/000085237), indexed in Pubmed: [15838182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15838182/).
9. Glinicki P, Kapuścińska R, Jeske W. The differences in chromogranin A (CgA) concentrations measured in serum and in plasma by IRMA and ELISA methods. *Endokrynol Pol.* 2010; 61(4): 346–350, indexed in Pubmed: [20806177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20806177/).

10. Baudin E, Gliotti A, Ducreux M, et al. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer*. 1998; 78(8): 1102–1107, doi: [10.1038/bjc.1998.635](https://doi.org/10.1038/bjc.1998.635), indexed in Pubmed: 9792158.
11. Yao JC, Pavel M, Phan AT, et al. Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(12): 3741–3749, doi: [10.1210/jc.2011-0666](https://doi.org/10.1210/jc.2011-0666), indexed in Pubmed: 21994954.
12. Glinicki P, Jeske W, Glinicki P, et al. Chromogranin A (CgA)—the influence of various factors in vivo and in vitro, and existing disorders on its concentration in blood. *Endokrynol Pol*. 2010; 61(4): 384–387, indexed in Pubmed: 20806183.
13. Cwikła JB, Bodei L, Kolasinska-Cwikła A, et al. Circulating Transcript Analysis (NETest) in GEP-NETs Treated With Somatostatin Analogs Defines Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(11): E1437–E1445, doi: [10.1210/jc.2015-2792](https://doi.org/10.1210/jc.2015-2792), indexed in Pubmed: 26348352.
14. Modlin IM, Drozdov I, Alaimo D, et al. A multianalyte PCR blood test outperforms single analyte ELISAs (chromogranin A, pancreastatin, neurokinin A) for neuroendocrine tumor detection. *Endocr Relat Cancer*. 2014; 21(4): 615–628, doi: [10.1530/ERC-14-0190](https://doi.org/10.1530/ERC-14-0190), indexed in Pubmed: 25015994.
15. Modlin IM, Frilling A, Salem RR, et al. Blood measurement of neuroendocrine gene transcripts defines the effectiveness of operative resection and ablation strategies. *Surgery*. 2016; 159(1): 336–347, doi: [10.1016/j.surg.2015.06.056](https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.06.056), indexed in Pubmed: 26456125.
16. Miller HC, Frampton AE, Malczewska A, et al. MicroRNAs associated with small bowel neuroendocrine tumours and their metastases. *Endocr Relat Cancer*. 2016; 23(9): 711–726, doi: [10.1530/ERC-16-0044](https://doi.org/10.1530/ERC-16-0044), indexed in Pubmed: 27353039.
17. Malczewska A, Frampton AE, Mato Prado M, et al. Circulating MicroRNAs in Small-bowel Neuroendocrine Tumors: A Potential Tool for Diagnosis and Assessment of Effectiveness of Surgical Resection. *Ann Surg*. 2021; 274(1): e1–e9, doi: [10.1097/SLA.0000000000003502](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003502), indexed in Pubmed: 31373926.
18. Malczewska A, Kidd M, Matar S, et al. A Comprehensive Assessment of the Role of miRNAs as Biomarkers in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2018; 107(1): 73–90, doi: [10.1159/000487326](https://doi.org/10.1159/000487326), indexed in Pubmed: 29566385.
19. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*. 2012; 61(1): 6–32, doi: [10.1136/gutjnl-2011-300831](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300831), indexed in Pubmed: 22052063.
20. Telega A, Kos-Kudła B, Foltyn W, et al. Selected neuroendocrine tumor markers, growth factors and their receptors in typical and atypical bronchopulmonary carcinoids. *Endokrynol Pol*. 2012; 63(6): 477–482, indexed in Pubmed: 23339006.
21. Gaztambide S, Vazquez F, Castaño L. Diagnosis and treatment of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Minerva Endocrinol*. 2013; 38(1): 17–28, indexed in Pubmed: 23435440.
22. Kajdaniuk D, Marek B, Borgiel-Marek H, et al. Transforming growth factor $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) in physiology and pathology. *Endokrynol Pol*. 2013; 64(5): 384–396, doi: [10.5603/EP.2013.0022](https://doi.org/10.5603/EP.2013.0022), indexed in Pubmed: 24186596.
23. Bednarczuk T, Zembczak A, Bolanowski M, et al. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and the appendix — update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol*. 2022; 73(3): 549–567, doi: [10.5603/EPa2022.0052](https://doi.org/10.5603/EPa2022.0052).
24. Niederle B, Pape UE, Costa F, et al. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(2): 125–138, doi: [10.1159/000443170](https://doi.org/10.1159/000443170), indexed in Pubmed: 26758972.
25. Witkowska A, Jańczyk A, Nyckowski P, et al. Elevated serum chromogranin A patient with incidentally detected tumors in the caudate lobe of the liver plan. *Endokrynol Pol*. 2012; 63(Suppl 3): 7–8.
26. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, et al. Analysis of 150 patients with carcinoid syndrome seen in a single year at one institution in the first decade of the twenty-first century. *Am J Cardiol*. 2008; 101(3): 378–381, doi: [10.1016/j.amjcard.2007.08.045](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.08.045), indexed in Pubmed: 18237604.
27. Korse CM, Taal BG, de Groot CA, et al. Chromogranin-A and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an excellent pair of biomarkers for diagnostics in patients with neuroendocrine tumor. *J Clin Oncol*. 2009; 27(26): 4293–4299, doi: [10.1200/JCO.2008.18.7047](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.7047), indexed in Pubmed: 19667278.
28. Kos-Kudła B, Zembczak A. [Contemporary methods of diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumors]. *Endokrynol Pol*. 2006; 57(2): 174–186, indexed in Pubmed: 16773594.
29. Malczewska A, Kos-Kudła B, Kidd M, et al. The clinical applications of a multigene liquid biopsy (NETest) in neuroendocrine tumors. *Adv Med Sci*. 2020; 65(1): 18–29, doi: [10.1016/j.advms.2019.10.002](https://doi.org/10.1016/j.advms.2019.10.002), indexed in Pubmed: 31841822.
30. Modlin IM, Kidd M, Malczewska A, et al. The NETest: The Clinical Utility of Multigene Blood Analysis in the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018; 47(3): 485–504, doi: [10.1016/j.ecl.2018.05.002](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.05.002), indexed in Pubmed: 30098712.
31. Oberg K, Krenning E, Sundin A, et al. A Delphic consensus assessment: imaging and biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease management. *Endocr Connect*. 2016; 5(5): 174–187, doi: [10.1530/EC-16-0043](https://doi.org/10.1530/EC-16-0043), indexed in Pubmed: 27582247.
32. Modlin IM, Drozdov I, Kidd M. The identification of gut neuroendocrine tumor disease by multiple synchronous transcript analysis in blood. *PLoS One*. 2013; 8(5): e63364, doi: [10.1371/journal.pone.0063364](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063364), indexed in Pubmed: 23691035.
33. Malczewska A, Prochner A, Walter A, et al. The NETest liquid biopsy is diagnostic for gastric neuroendocrine tumors: observations on the blood-based identification of microscopic and macroscopic residual disease. *BMC Gastroenterol*. 2020; 20(1): 235, doi: [10.1186/s12876-020-01348-2](https://doi.org/10.1186/s12876-020-01348-2), indexed in Pubmed: 32703157.
34. Malczewska A, Bodei L, Kidd M, et al. Blood mRNA Measurement (NETest) for Neuroendocrine Tumor Diagnosis of Image-Negative Liver Metastatic Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(3): 867–872, doi: [10.1210/jc.2018-01804](https://doi.org/10.1210/jc.2018-01804), indexed in Pubmed: 30358858.
35. Modlin IM, Kidd M, Falconi M, et al. A multigenomic liquid biopsy biomarker for neuroendocrine tumor disease outperforms CgA and has surgical and clinical utility. *Ann Oncol*. 2021; 32(11): 1425–1433, doi: [10.1016/j.annonc.2021.08.1746](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1746), indexed in Pubmed: 34390828.
36. Bodei L, Kidd MS, Singh A, et al. PRRT neuroendocrine tumor response monitored using circulating transcript analysis: the NETest. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020; 47(4): 895–906, doi: [10.1007/s00259-019-04601-3](https://doi.org/10.1007/s00259-019-04601-3), indexed in Pubmed: 31838581.
37. Pavel M, Jann H, Prasad V, et al. NET Blood Transcript Analysis Defines the Crossing of the Clinical Rubicon: When Stable Disease Becomes Progressive. *Neuroendocrinology*. 2017; 104(2): 170–182, doi: [10.1159/000446025](https://doi.org/10.1159/000446025), indexed in Pubmed: 27078712.
38. Modlin I, Kidd M, Bodei L, et al. Circulating biomarkers of gastroenteropancreatic and lung neuroendocrine neoplasms: “The times they are a changin’”. *Curr Opin Endocrine Metab Res*. 2021; 18: 243–253, doi: [10.1016/j.coemr.2021.03.017](https://doi.org/10.1016/j.coemr.2021.03.017).
39. van Treijen MJC, Korse CM, van Leeuwen RS, et al. Blood Transcript Profiling for the Detection of Neuroendocrine Tumors: Results of a Large Independent Validation Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 740, doi: [10.3389/fendo.2018.00740](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00740), indexed in Pubmed: 30564197.
40. Bodei L, Kidd MS, Singh A, et al. PRRT genomic signature in blood for prediction of Lu-octreotate efficacy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45(7): 1155–1169, doi: [10.1007/s00259-018-3967-6](https://doi.org/10.1007/s00259-018-3967-6), indexed in Pubmed: 29484451.
41. Bodei L, Kidd M, Modlin IM, et al. Measurement of circulating transcripts and gene cluster analysis predicts and defines therapeutic efficacy of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43(5): 839–851, doi: [10.1007/s00259-015-3250-z](https://doi.org/10.1007/s00259-015-3250-z), indexed in Pubmed: 26596723.
42. Öberg K, Califano A, Strosberg JR, et al. A meta-analysis of the accuracy of a neuroendocrine tumor mRNA genomic biomarker (NETest) in blood. *Ann Oncol*. 2020; 31(2): 202–212, doi: [10.1016/j.annonc.2019.11.003](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.11.003), indexed in Pubmed: 31959337.
43. Malczewska A, Witkowska M, Makulik K, et al. NETest liquid biopsy is diagnostic of small intestine and pancreatic neuroendocrine tumors and correlates with imaging. *Endocr Connect*. 2019; 8(4): 442–453, doi: [10.1530/ec-19-0030](https://doi.org/10.1530/ec-19-0030), indexed in Pubmed: 30865931.
44. Malczewska A, Oberg K, Bodei L, et al. NETest Liquid Biopsy Is Diagnostic of Lung Neuroendocrine Tumors and Identifies Progressive Disease. *Neuroendocrinology*. 2019; 108(3): 219–231, doi: [10.1159/000497037](https://doi.org/10.1159/000497037), indexed in Pubmed: 30654372.
45. Modlin IM, Kidd M, Filosso PL, et al. Molecular strategies in the management of bronchopulmonary and thymic neuroendocrine neoplasms. *J Thorac Dis*. 2017; 9(Suppl 15): S1458–S1473, doi: [10.21037/jtd.2017.03.82](https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.82), indexed in Pubmed: 29201449.
46. Filosso PL, Kidd M, Roffinella M, et al. The utility of blood neuroendocrine gene transcript measurement in the diagnosis of bronchopulmonary neuroendocrine tumours and as a tool to evaluate surgical resection and disease progression. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018; 53(3): 631–639, doi: [10.1093/ejcts/ezx386](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx386), indexed in Pubmed: 29145657.
47. Pęczkowska M, Cwikła J, Kidd M, et al. The clinical utility of circulating neuroendocrine gene transcript analysis in well-differentiated paragangliomas and pheochromocytomas. *Eur J Endocrinol*. 2017; 176(2): 143–157, doi: [10.1530/EJE-16-0727](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0727), indexed in Pubmed: 27913608.
48. Malczewska A, Witkowska M, Wójcik-Giertuga M, et al. Prospective Evaluation of the NETest as a Liquid Biopsy for Gastroenteropancreatic and Bronchopulmonary Neuroendocrine Tumors: An ENETS Center of Excellence Experience. *Neuroendocrinology*. 2021; 111(4): 304–319, doi: [10.1159/000508106](https://doi.org/10.1159/000508106), indexed in Pubmed: 32335553.
49. Malczewska A, Oberg K, Kos-Kudła B. NETest is superior to chromogranin A in neuroendocrine neoplasia: a prospective ENETS CoE analysis. *Endocr Connect*. 2021; 10(1): 110–123, doi: [10.1530/EC-20-0417](https://doi.org/10.1530/EC-20-0417), indexed in Pubmed: 33289691.

50. Malczewska A, Kidd M, Matar S, et al. An Assessment of Circulating Chromogranin A as a Biomarker of Bronchopulmonary Neuroendocrine Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroendocrinology*. 2020; 110(3-4): 198–216, doi: [10.1159/000500525](https://doi.org/10.1159/000500525), indexed in Pubmed: [31266019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31266019/).
51. Matar S, Malczewska A, Oberg K, et al. Blood Chromogranin A Is Not Effective as a Biomarker for Diagnosis or Management of Bronchopulmonary Neuroendocrine Tumors/Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2020; 110(3-4): 185–197, doi: [10.1159/000500202](https://doi.org/10.1159/000500202), indexed in Pubmed: [30995665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30995665/).
52. Rydzewska G, Strzelczyk J, Bednarczuk T, et al. Gastroduodenal neuroendocrine neoplasms including gastrinoma — update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol*. 2022; 73(3): 455–473, doi: [10.5603.a2022.0051](https://doi.org/10.5603.a2022.0051).
53. Starzyńska T, Londzin-Olesik M, Bednarczuk T, et al. Colorectal neuroendocrine neoplasms — update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol*. 2022; 73(3): 584–598, doi: [10.5603.a2022.0053](https://doi.org/10.5603.a2022.0053).
54. Kos-Kudła B, Rosiek V, Borowska M, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms — update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol*. 2022; 73(3): 491–521, doi: [10.5603.a2022.0050](https://doi.org/10.5603.a2022.0050).
55. WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours. IARC, France 2019.
56. WHO Blue Books. <https://whobluebooks.iarc.fr/>.
57. Rindi G, de Herder WW, O'Toole D, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: why such guidelines and how we went about it. *Neuroendocrinology*. 2006; 84(3): 155–157, doi: [10.1159/000098006](https://doi.org/10.1159/000098006), indexed in Pubmed: [17312374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17312374/).
58. Rindi G, de Herder WW, O'Toole D, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: the second event and some final considerations. *Neuroendocrinology*. 2008; 87(1): 5–7, doi: [10.1159/000109975](https://doi.org/10.1159/000109975), indexed in Pubmed: [17940331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17940331/).
59. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, et al. all other Frascati Consensus Conference participants, European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006; 449(4): 395–401, doi: [10.1007/s00428-006-0250-1](https://doi.org/10.1007/s00428-006-0250-1), indexed in Pubmed: [16967267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16967267/).
60. Deroose CM, Hindié E, Kebebew E, et al. Molecular Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Status and Future Directions. *J Nucl Med*. 2016; 57(12): 1949–1956, doi: [10.2967/jnumed.116.179234](https://doi.org/10.2967/jnumed.116.179234), indexed in Pubmed: [27811124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27811124/).
61. Ito T, Jensen RT. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: recent advances, controversies, unresolved issues, and roles in management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017; 24(1): 15–24, doi: [10.1097/MED.0000000000000300](https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000300), indexed in Pubmed: [27875420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27875420/).
62. Opalińska M, Hubalewska-Dydejczyk A, Sowa-Staszczak A, et al. NEN — the role of somatostatin receptor scintigraphy in clinical setting. *Nucl Med Rev Cent Eur*. 2016; 19(2): 118–125, doi: [10.5603/NMR.2016.0023](https://doi.org/10.5603/NMR.2016.0023), indexed in Pubmed: [27479789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27479789/).
63. Fanti S, Ambrosini V, Tomassetti P, et al. Evaluation of unusual neuroendocrine tumours by means of 68Ga-DOTA-NOC PET. *Biomed Pharmacother*. 2008; 62(10): 667–671, doi: [10.1016/j.biopha.2008.01.010](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2008.01.010), indexed in Pubmed: [18358680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18358680/).
64. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med*. 2007; 48(4): 508–518, doi: [10.2967/jnumed.106.035667](https://doi.org/10.2967/jnumed.106.035667), indexed in Pubmed: [17401086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17401086/).
65. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidehauer K, et al. Mallorca Consensus Conference participants, European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with (111)In-pentetreotide. *Neuroendocrinology*. 2009; 90(2): 184–189, doi: [10.1159/000225946](https://doi.org/10.1159/000225946), indexed in Pubmed: [19713709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19713709/).
66. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, et al. Mallorca Consensus Conference participants, European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology*. 2009; 90(2): 167–183, doi: [10.1159/000184855](https://doi.org/10.1159/000184855), indexed in Pubmed: [19077417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19077417/).
67. Walczyk J, Sowa-Staszczak A. Diagnostic imaging of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms with a focus on ultrasound. *J Ultrasound*. 2019; 19(78): 228–235, doi: [10.15557/JoU.2019.0034](https://doi.org/10.15557/JoU.2019.0034), indexed in Pubmed: [31807329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31807329/).
68. Chiti A, Fanti S, Savelli G, et al. 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(10): 1396–1403, doi: [10.1007/s002590050314](https://doi.org/10.1007/s002590050314), indexed in Pubmed: [9818279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9818279/).
69. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, et al. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(9): 2271–2277, doi: [10.1111/j.1572-0241.2000.02480.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02480.x), indexed in Pubmed: [11007228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11007228/).
70. Gouya H, Vignaux O, Augui J, et al. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2003; 181(4): 987–992, doi: [10.2214/ajr.181.4.1810987](https://doi.org/10.2214/ajr.181.4.1810987), indexed in Pubmed: [14500214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14500214/).
71. Del Prete M, Di Sarno A, Modica R, et al. ENETS Centre of Excellence Multidisciplinary Group for Neuroendocrine Tumors in Naples (Italy). Role of contrast-enhanced ultrasound to define prognosis and predict response to biotherapy in pancreatic neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest*. 2017; 40(12): 1373–1380, doi: [10.1007/s40618-017-0723-x](https://doi.org/10.1007/s40618-017-0723-x), indexed in Pubmed: [28667452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28667452/).
72. Giesel FL, Wulfert S, Zechmann CM, et al. Contrast-enhanced ultrasound monitoring of perfusion changes in hepatic neuroendocrine metastases after systemic versus selective arterial 177Lu/90Y-DOTATOC and 213Bi-DOTATOC radiopeptide therapy. *Exp Oncol*. 2013; 35(2): 122–126, indexed in Pubmed: [23828389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23828389/).
73. Hoefel C, Job L, Ladam-Marcus V, et al. Detection of hepatic metastases from carcinoid tumor: prospective evaluation of contrast-enhanced ultrasonography. *Dig Dis Sci*. 2009; 54(9): 2040–2046, doi: [10.1007/s10620-008-0570-x](https://doi.org/10.1007/s10620-008-0570-x), indexed in Pubmed: [19034651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19034651/).
74. Kim S, Marcus R, Wells ML, et al. The evolving role of imaging for small bowel neuroendocrine neoplasms: estimated impact of imaging and disease-free survival in a retrospective observational study. *Abdom Radiol (NY)*. 2020; 45(3): 623–631, doi: [10.1007/s00261-020-02410-z](https://doi.org/10.1007/s00261-020-02410-z), indexed in Pubmed: [31980866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31980866/).
75. Puli SR, Kalva N, Bechtold ML, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta analysis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(23): 3678–3684, doi: [10.3748/wjg.v19.i23.3678](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i23.3678), indexed in Pubmed: [23801872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23801872/).
76. Manta R, Nardi E, Pagano N, et al. Pre-operative Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Endoscopic Ultrasonography and Computed Tomography in a Large Series. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016; 25(3): 317–321, doi: [10.15403/jgld.2014.1121.253.ned](https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.253.ned), indexed in Pubmed: [27689195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27689195/).
77. Chen HT, Xu GQ, Teng XD, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography for rectal neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(30): 10470–10477, doi: [10.3748/wjg.v20.i30.10470](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i30.10470), indexed in Pubmed: [25132764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25132764/).
78. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. National Cancer Institute Expert Panel. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93(8): 583–596, doi: [10.1093/jnci/93.8.583](https://doi.org/10.1093/jnci/93.8.583), indexed in Pubmed: [11309435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11309435/).
79. Hiramoto JS, Feldstein VA, LaBerge JM, et al. Intraoperative ultrasound and preoperative localization detects all occult insulinomas; discussion 1025-6. *Arch Surg*. 2001; 136(9): 1020–1025, doi: [10.1001/archsurg.136.9.1020](https://doi.org/10.1001/archsurg.136.9.1020), indexed in Pubmed: [11529824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11529824/).
80. Marcal LP, Patnana M, Bhosale P, et al. Intraoperative abdominal ultrasound in oncologic imaging. *World J Radiol*. 2013; 5(3): 51–60, doi: [10.4329/wjrv.5.i3.51](https://doi.org/10.4329/wjrv.5.i3.51), indexed in Pubmed: [23671741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23671741/).
81. Mörk H, Ignee A, Schuessler G, et al. Analysis of neuroendocrine tumour metastases in the liver using contrast enhanced ultrasonography. *Scand J Gastroenterol*. 2007; 42(5): 652–662, doi: [10.1080/00365520601021765](https://doi.org/10.1080/00365520601021765), indexed in Pubmed: [17454888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17454888/).
82. Yamao K, Nakamura T, Suzuki T, et al. Endoscopic diagnosis and staging of mucinous cystic neoplasms and intraductal papillary-mucinous tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2003; 10(2): 142–146, doi: [10.1007/s00534-002-0802-y](https://doi.org/10.1007/s00534-002-0802-y), indexed in Pubmed: [14505147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14505147/).
83. Sun Bo, Hu B. The role of intraductal ultrasonography in pancreaticobiliary diseases. *Endosc Ultrasound*. 2016; 5(5): 291–299, doi: [10.4103/2303-9027.191607](https://doi.org/10.4103/2303-9027.191607), indexed in Pubmed: [27803901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27803901/).
84. Yasuda K, Sakata M, Ueda M, et al. The use of pancreatoscopy in the diagnosis of intraductal papillary mucinous tumor lesions of the pancreas. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3(7_Suppl 1): s53–s57, doi: [10.1016/s1542-3565\(05\)00263-6](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(05)00263-6), indexed in Pubmed: [16012998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16012998/).
85. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Neuroendocrine and Adrenal Tumors (Version 3.2021). <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1448>.
86. Scherübl H, Cadiot G, Jensen RT, et al. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? *Endoscopy*. 2010; 42(8): 664–671, doi: [10.1055/s-0030-1255564](https://doi.org/10.1055/s-0030-1255564), indexed in Pubmed: [20669078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20669078/).
87. Attili F, Capurso G, Vanella G, et al. Diagnostic and therapeutic role of endoscopy in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Dig Liver Dis*. 2014; 46(1): 9–17, doi: [10.1016/j.dld.2013.04.007](https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.04.007), indexed in Pubmed: [23731843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23731843/).
88. Ito T, Hijioka S, Masui T, et al. Advances in the diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms in Japan. *J Gastroenterol*. 2017; 52(1): 9–18, doi: [10.1007/s00535-016-1250-9](https://doi.org/10.1007/s00535-016-1250-9), indexed in Pubmed: [27539256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27539256/).
89. Cerwenka H. Neuroendocrine liver metastases: contributions of endoscopy and surgery to primary tumor search. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(10): 1009–1014, doi: [10.3748/wjg.v18.i10.1009](https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i10.1009), indexed in Pubmed: [22416174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22416174/).

90. Wang SC, Parekh JR, Zuraek MB, et al. Identification of unknown primary tumors in patients with neuroendocrine liver metastases. *Arch Surg*. 2010; 145(3): 276–280, doi: [10.1001/archsurg.2010.10](https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.10), indexed in Pubmed: [20231629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20231629/).
91. Frilling A, Smith G, Clift AK, et al. Capsule endoscopy to detect primary tumour site in metastatic neuroendocrine tumours. *Dig Liver Dis*. 2014; 46(11): 1038–1042, doi: [10.1016/j.dld.2014.07.004](https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.07.004), indexed in Pubmed: [25086997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25086997/).
92. van Tuyl SAC, van Noorden JT, Timmer R, et al. Detection of small-bowel neuroendocrine tumors by video capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2006; 64(1): 66–72, doi: [10.1016/j.gie.2006.01.054](https://doi.org/10.1016/j.gie.2006.01.054), indexed in Pubmed: [16813805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16813805/).
93. Neumann H, Fry LC, Neurath ME Review article on current applications and future concepts of capsule endoscopy. *Digestion*. 2013; 87(2): 91–99, doi: [10.1159/000345346](https://doi.org/10.1159/000345346), indexed in Pubmed: [23306733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23306733/).
94. Blicharz-Dorniak J, Kos-Kudła B, Foltyn W, et al. Is determination of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors serum concentrations useful in patients with gastroenteropancreatic and bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms? *Endokrynol Pol*. 2012; 63(6): 470–476, indexed in Pubmed: [23339005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23339005/).
95. Zagorowicz ES, Pietrzak AM, Wronska E, et al. Small bowel tumors detected and missed during capsule endoscopy: single center experience. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(47): 9043–9048, doi: [10.3748/wjg.v19.i47.9043](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i47.9043), indexed in Pubmed: [24379629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24379629/).
96. Fukumoto A, Manabe N, Tanaka S, et al. Usefulness of EUS with double-balloon enteroscopy for diagnosis of small-bowel diseases. *Gastrointest Endosc*. 2007; 65(3): 412–420, doi: [10.1016/j.gie.2006.08.045](https://doi.org/10.1016/j.gie.2006.08.045), indexed in Pubmed: [17321241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17321241/).
97. Kosmala W, Milewski J, Rydzewska G. Cztery lata doświadczeń w enteroskopii dwubalonowej na świecie. *Przegl Gastroenterol*. 2007; 2: 305–310.
98. Milewski J, Rydzewska G. Enteroskopia dwubalonowa — nowa technika diagnostyki i terapii endoskopowej chorób jelita cienkiego. *Przegl Gastroenterol*. 2006; 1: 54–59.
99. Domagk D, Bretthauer M, Lenz P, et al. Carbon dioxide insufflation improves intubation depth in double-balloon enteroscopy: a randomized, controlled, double-blind trial. *Endoscopy*. 2007; 39(12): 1064–1067, doi: [10.1055/s-2007-966990](https://doi.org/10.1055/s-2007-966990), indexed in Pubmed: [18072057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18072057/).
100. Ethun CG, Postlewait LM, Baptiste GG, et al. Small bowel neuroendocrine tumors: A critical analysis of diagnostic work-up and operative approach. *J Surg Oncol*. 2016; 114(6): 671–676, doi: [10.1002/jso.24390](https://doi.org/10.1002/jso.24390), indexed in Pubmed: [27511436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27511436/).
101. Sulbaran M, de Moura E, Bernardo W, et al. Overtube-assisted enteroscopy and capsule endoscopy for the diagnosis of small-bowel polyps and tumors: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2016; 4(2): E151–E163, doi: [10.1055/s-0041-108261](https://doi.org/10.1055/s-0041-108261), indexed in Pubmed: [26878042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26878042/).
102. Leszczyński S, Pilch-Kowalczyk J. Diagnostyka obrazowa. Układ trawienny. PZWL, Warszawa 2012.
103. Olson MC, Navin PJ, Welle CL, et al. Small bowel radiology. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021; 37(3): 267–274, doi: [10.1097/MOG.0000000000000719](https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000719), indexed in Pubmed: [33591028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33591028/).
104. Barlow JM, Goss BC, Hansel SL, et al. CT enterography: technical and interpretive pitfalls. *Abdom Imaging*. 2015; 40(5): 1081–1096, doi: [10.1007/s00261-015-0364-5](https://doi.org/10.1007/s00261-015-0364-5), indexed in Pubmed: [25652953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25652953/).
105. Minordi LM, Binda C, Scaldaferrri F, et al. Primary neoplasms of the small bowel at CT: a pictorial essay for the clinician. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018; 22(3): 598–608, doi: [10.26355/eurev_201802_14281](https://doi.org/10.26355/eurev_201802_14281), indexed in Pubmed: [29461587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29461587/).
106. Grazzini G, Danti G, Cozzi D, et al. Diagnostic imaging of gastrointestinal neuroendocrine tumours (GI-NETs): relationship between MDCT features and 2010 WHO classification. *Radiol Med*. 2019; 124(2): 94–102, doi: [10.1007/s11547-018-0946-8](https://doi.org/10.1007/s11547-018-0946-8), indexed in Pubmed: [30255371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30255371/).
107. Shinya T, Inai R, Tanaka T, et al. Small bowel neoplasms: enhancement patterns and differentiation using post-contrast multiphasic multidetector CT. *Abdom Radiol (NY)*. 2017; 42(3): 794–801, doi: [10.1007/s00261-016-0945-y](https://doi.org/10.1007/s00261-016-0945-y), indexed in Pubmed: [27783113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27783113/).
108. Fidler JL, Fletcher JG, Reading CC, et al. Preoperative detection of pancreatic insulinomas on multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2003; 181(3): 775–780, doi: [10.2214/ajr.181.3.1810775](https://doi.org/10.2214/ajr.181.3.1810775), indexed in Pubmed: [12933480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12933480/).
109. Procacci C, Carboognin G, Accordini S, et al. Nonfunctioning endocrine tumors of the pancreas: possibilities of spiral CT characterization. *Eur Radiol*. 2001; 11(7): 1175–1183, doi: [10.1007/s003300000714](https://doi.org/10.1007/s003300000714), indexed in Pubmed: [11471608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11471608/).
110. Takumi K, Fukukura Y, Higashi M, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: Correlation between the contrast-enhanced computed tomography features and the pathological tumor grade. *Eur J Radiol*. 2015; 84(8): 1436–1443, doi: [10.1016/j.ejrad.2015.05.005](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.05.005), indexed in Pubmed: [26022520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26022520/).
111. Baur ADJ, Pavel M, Prasad V, et al. Diagnostic imaging of pancreatic neuroendocrine neoplasms (pNEN): tumor detection, staging, prognosis, and response to treatment. *Acta Radiol*. 2016; 57(3): 260–270, doi: [10.1177/0284185115579932](https://doi.org/10.1177/0284185115579932), indexed in Pubmed: [25855665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25855665/).
112. Cwikła JB, Buscombe JR, Caplin ME, et al. Diagnostic imaging of carcinoid metastases to the abdomen and pelvis. *Med Sci Monit*. 2004; 10(Suppl 3): 9–16, indexed in Pubmed: [16538192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16538192/).
113. Kumbasar B, Kamel IR, Tekes A, et al. Imaging of neuroendocrine tumors: accuracy of helical CT versus SRS. *Abdom Imaging*. 2004; 29(6): 696–702, doi: [10.1007/s00261-003-0162-3](https://doi.org/10.1007/s00261-003-0162-3), indexed in Pubmed: [15162235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15162235/).
114. Kaltenbach B, Wichmann JL, Pfeifer S, et al. Iodine quantification to distinguish hepatic neuroendocrine tumor metastasis from hepatocellular carcinoma at dual-source dual-energy liver CT. *Eur J Radiol*. 2018; 105: 20–24, doi: [10.1016/j.ejrad.2018.05.019](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.05.019), indexed in Pubmed: [30017280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30017280/).
115. de Mestier L, Dromain C, d'Assignies G, et al. Evaluating digestive neuroendocrine tumor progression and therapeutic responses in the era of targeted therapies: state of the art. *Endocr Relat Cancer*. 2014; 21(3): R105–R120, doi: [10.1530/ERC-13-0365](https://doi.org/10.1530/ERC-13-0365), indexed in Pubmed: [24351682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24351682/).
116. Lebda-Wyborny T, Barczyk A, Pilch-Kowalczyk J. Wirtualna kolonoskopia CT — nowa metoda oceny patologii jelita grubego. *Chirurgia Polska*. 2008; 10(2): 89–101.
117. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med*. 2008; 359(12): 1207–1217, doi: [10.1056/NEJMoa0800996](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800996), indexed in Pubmed: [18799557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18799557/).
118. Regge D, Laudi C, Galatola G, et al. Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for the detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer. *JAMA*. 2009; 301(23): 2453–2461, doi: [10.1001/jama.2009.832](https://doi.org/10.1001/jama.2009.832), indexed in Pubmed: [19531785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19531785/).
119. Pickhardt PJ, Yee J, Johnson CD. CT colonography: over two decades from discovery to practice. *Abdom Radiol (NY)*. 2018; 43(3): 517–522, doi: [10.1007/s00261-018-1501-8](https://doi.org/10.1007/s00261-018-1501-8), indexed in Pubmed: [29516105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29516105/).
120. Elmaoglu M, Celik A. Rezonans magnetyczny, podstawy fizyczne, obrazowanie, ułożenie pacjenta, protokoły. Medipage, Warszawa 2015.
121. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2005; 23(1): 70–78, doi: [10.1200/JCO.2005.01.013](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.013), indexed in Pubmed: [15625361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15625361/).
122. Sankowski AJ, Cwikła JB, Nowicki ML, et al. The clinical value of MRI using single-shot echoplanar DWI to identify liver involvement in patients with advanced gastroenteropancreatic-neuroendocrine tumors (GEP-NETs), compared to FSE T2 and FFE T1 weighted image after i.v. Gd-EOB-DTPA contrast enhancement. *Med Sci Monit*. 2012; 18(5): MT33–MT40, doi: [10.12659/msm.882719](https://doi.org/10.12659/msm.882719), indexed in Pubmed: [22534718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22534718/).
123. Oberg K, Akerström G, Rindi G, et al. ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 21 Suppl 5: v223–v227, doi: [10.1093/annonc/mdq192](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq192), indexed in Pubmed: [20555086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20555086/).
124. Kim JH, Eun HW, Kim YJ, et al. Staging accuracy of MR for pancreatic neuroendocrine tumor and imaging findings according to the tumor grade. *Abdom Imaging*. 2013; 38(5): 1106–1114, doi: [10.1007/s00261-013-0011-y](https://doi.org/10.1007/s00261-013-0011-y), indexed in Pubmed: [23728305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23728305/).
125. Van Hoe L, Gryspeerdt S, Marchal G, et al. Helical CT for the preoperative localization of islet cell tumors of the pancreas: value of arterial and parenchymal phase images. *AJR Am J Roentgenol*. 1995; 165(6): 1437–1439, doi: [10.2214/ajr.165.6.7484581](https://doi.org/10.2214/ajr.165.6.7484581), indexed in Pubmed: [7484581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7484581/).
126. Howe JR, Merchant NB, Conrad C, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Paper on the Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2020; 49(1): 1–33, doi: [10.1097/MPA.0000000000001454](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001454), indexed in Pubmed: [31856076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31856076/).
127. Carlbom L, Caballero-Corbalán J, Granberg D, et al. Whole-body MRI including diffusion-weighted MRI compared with 5-HTP PET/CT in the detection of neuroendocrine tumors. *Ups J Med Sci*. 2017; 122(1): 43–50, doi: [10.1080/03009734.2016.1248803](https://doi.org/10.1080/03009734.2016.1248803), indexed in Pubmed: [27894208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27894208/).
128. Moryoussef E, de Mestier L, Belkebir M, et al. Impact of Liver and Whole-Body Diffusion-Weighted MRI for Neuroendocrine Tumors on Patient Management: A Pilot Study. *Neuroendocrinology*. 2017; 104(3): 264–272, doi: [10.1159/000446369](https://doi.org/10.1159/000446369), indexed in Pubmed: [27120316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27120316/).
129. Ganeshan D, Bhosale P, Yang T, et al. Imaging features of carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *AJR Am J Roentgenol*. 2013; 201(4): 773–786, doi: [10.2214/AJR.12.9758](https://doi.org/10.2214/AJR.12.9758), indexed in Pubmed: [24059366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24059366/).
130. Kamaoui I, De-Luca V, Ficarelli S, et al. Value of CT enteroclysis in suspected small-bowel carcinoid tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 194(3): 629–633, doi: [10.2214/AJR.09.2760](https://doi.org/10.2214/AJR.09.2760), indexed in Pubmed: [20173138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20173138/).
131. Ambrosini V, Kunikowska J, Baudin E, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms. *Eur J Cancer*. 2021; 146: 56–73, doi: [10.1016/j.ejca.2021.01.008](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.01.008), indexed in Pubmed: [33588146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33588146/).
132. Reubi JC, Schär JC, Waser B, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1–SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med*. 2000; 27(3): 273–282, doi: [10.1007/s002590050034](https://doi.org/10.1007/s002590050034), indexed in Pubmed: [10774879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10774879/).
133. Caplin ME, Pavel M, Cwikła JB, et al. CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014; 371(3): 224–233, doi: [10.1056/NEJMoa1316158](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1316158), indexed in Pubmed: [25014687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25014687/).

134. Gabriel M, Decristoforo C, Donnemiller E, et al. An inpatient comparison of ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC with ¹¹¹In-DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. *J Nucl Med.* 2003; 44(5): 708–716, indexed in Pubmed: [12732671](#).
135. Kunikowska J, Lewington V, Krolcicki L. Optimizing Somatostatin Receptor Imaging in Patients With Neuroendocrine Tumors: The Impact of ^{99m}Tc-HYNICTOC SPECT/SPECT/CT Versus ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT Upon Clinical Management. *Clin Nucl Med.* 2017; 42(12): 905–911, doi: [10.1097/RLU.0000000000001877](#), indexed in Pubmed: [29076910](#).
136. Deppen SA, Blume J, Bobbey AJ, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE Compared with ¹¹¹In-DTPA-Octreotide and Conventional Imaging for Pulmonary and Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med.* 2016; 57(6): 872–878, doi: [10.2967/jnumed.115.165803](#), indexed in Pubmed: [26769864](#).
137. Milione M, Maisonneuve P, Spada F, et al. The Clinicopathologic Heterogeneity of Grade 3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Morphological Differentiation and Proliferation Identify Different Prognostic Categories. *Neuroendocrinology.* 2017; 104(1): 85–93, doi: [10.1159/000445165](#), indexed in Pubmed: [26943788](#).
138. Kaemmerer D, Peter L, Lupp A, et al. Molecular imaging with ⁶⁸Ga-SSTR PET/CT and correlation to immunohistochemistry of somatostatin receptors in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011; 38(9): 1659–1668, doi: [10.1007/s00259-011-1846-5](#), indexed in Pubmed: [21626438](#).
139. Johnbeck CB, Knigge U, Loft A, et al. Head-to-Head Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT: A Prospective Study of 59 Patients with Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med.* 2017; 58(3): 451–457, doi: [10.2967/jnumed.116.180430](#), indexed in Pubmed: [27660147](#).
140. Hubalewska-Dydejczyk A, Kulig J, Szybinski P, et al. Radio-guided surgery with the use of ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC octreotide in intra-operative detection of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34(10): 1545–1555, doi: [10.1007/s00259-007-0476-4](#), indexed in Pubmed: [17653543](#).
141. Kunikowska J, Słodkowski M, Koperski Ł, et al. Radioguided surgery in patient with pancreatic neuroendocrine tumour followed by PET/CT scan as a new approach of complete resection evaluation — case report. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2014; 17(2): 110–114, doi: [10.5603/NMR.2014.0028](#), indexed in Pubmed: [25088113](#).
142. Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, ¹²³I-MIBG scintigraphy, and ¹⁸F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2010; 51(5): 704–712, doi: [10.2967/jnumed.109.069765](#), indexed in Pubmed: [20395333](#).
143. Severi S, Nanni O, Bodei L, et al. Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in patients treated with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for advanced differentiated neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 40(6): 881–888, doi: [10.1007/s00259-013-2369-z](#), indexed in Pubmed: [23443937](#).
144. Evangelista L, Ravelli I, Bignotto A, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-peptides and ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with neuroendocrine tumor: A review. *Clin Imaging.* 2020; 67: 113–116, doi: [10.1016/j.clinimag.2020.05.035](#), indexed in Pubmed: [32559681](#).
145. Kunikowska JK, Pawlak D. Is PET/CT with ¹⁸F-FDG necessary for qualification patients to Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) — preliminary report? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011; 38: S425–S425.
146. Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(3): 978–985, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-09-1759](#), indexed in Pubmed: [20103666](#).
147. Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S, et al. Comparison of the Impact of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT on Clinical Management in Patients with Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med.* 2017; 58(1): 91–96, doi: [10.2967/jnumed.116.178095](#), indexed in Pubmed: [27516446](#).
148. Chan DLH, Pavlakis N, Schembri GP, et al. Dual Somatostatin Receptor/¹⁸F-FDG PET/CT Imaging in Metastatic Neuroendocrine Tumours: Proposal for a Novel Grading Scheme with Prognostic Significance. *Theranostics.* 2017; 7(5): 1149–1158, doi: [10.7150/thno.18068](#), indexed in Pubmed: [28435454](#).
149. Mapelli P, Partelli S, Salgarello M, et al. Dual Tracer ⁶⁸Ga-DOTATOC and ¹⁸F-FDG PET Improve Preoperative Evaluation of Aggressiveness in Resectable Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11(2), doi: [10.3390/diagnostics11020192](#), indexed in Pubmed: [33525712](#).
150. Delpassand ES, Samarhandi A, Mourtada JS, et al. Long-Term Survival, Toxicity Profile, and role of ¹⁸F-FDG PET/CT scan in Patients with Progressive Neuroendocrine Tumors Following Peptide Receptor Radionuclide Therapy with High Activity In-111 Pentetreotide. *Theranostics.* 2012; 2(5): 472–480, doi: [10.7150/thno.3739](#), indexed in Pubmed: [22737186](#).
151. Zemczak A, Kołodziej M, Gut P, et al. Effect of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with tandem isotopes — [⁹⁰Y]/[¹⁷⁷Lu] Lu-DOTATATE in patients with disseminated neuroendocrine tumours depending on [¹⁸F]FDG PET/CT qualification in Polish multicentre experience - do we need [¹⁸F]FDG PET/CT for qualification to PRRT? *Endokrynol Pol.* 2020; 71(3): 240–248, doi: [10.5603/EPa2020.0014](#), indexed in Pubmed: [32293704](#).
152. Saleh M, Bhosale PR, Yano M, et al. New frontiers in imaging including radiomics updates for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Abdom Radiol (NY).* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s00261-020-02833-8](#), indexed in Pubmed: [33095312](#).
153. Ambrosini V, Morigi JJ, Nanni C, et al. Current status of PET imaging of neuroendocrine tumours ([¹⁸F]FDOPA, [⁶⁸Ga]tracers, [¹¹C]/[¹⁸F]-HTP). *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2015; 59(1): 58–69, indexed in Pubmed: [25677589](#).
154. Balogova S, Talbot JN, Nataf V, et al. ¹⁸F-fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 40(6): 943–966, doi: [10.1007/s00259-013-2342-x](#), indexed in Pubmed: [23417499](#).
155. Bozkurt ME, Virgolini I, Balogova S, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and F-DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017; 44(9): 1588–1601, doi: [10.1007/s00259-017-3728-y](#), indexed in Pubmed: [28547177](#).
156. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, et al. Comparison of ¹⁸F-fluoro-L-DOPA, ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose, and ¹⁸F-fluorodopamine PET and ¹²³I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(12): 4757–4767, doi: [10.1210/jc.2009-1248](#), indexed in Pubmed: [19864450](#).
157. Antwi K, Fani M, Heye T, et al. Comparison of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) PET/CT, SPECT/CT and 3T MRI for the localisation of occult insulinomas: evaluation of diagnostic accuracy in a prospective crossover imaging study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 45(13): 2318–2327, doi: [10.1007/s00259-018-4101-5](#), indexed in Pubmed: [30054698](#).
158. Kunikowska J, Ziemnicka K, Pawlak D, et al. Medullary thyroid carcinoma - PET/CT imaging with ⁶⁸Ga-labelled gastrin and somatostatin analogues. *Endokrynol Pol.* 2016; 67(1): 68–71, doi: [10.5603/EP2016.0010](#), indexed in Pubmed: [26884118](#).
159. Luo Y, Yu M, Pan Q, et al. ⁶⁸Ga-NOTA-exendin-4 PET/CT in detection of occult insulinoma and evaluation of physiological uptake. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015; 42(3): 531–532, doi: [10.1007/s00259-014-2946-9](#), indexed in Pubmed: [25398421](#).
160. Sowa-Staszczak A, Pach D, Mikolajczak R, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging with [Lys40(Ahx-HYNIC-^{99m}Tc/EDDA)NH₂]-exendin-4 for the detection of insulinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 40(4): 524–531, doi: [10.1007/s00259-012-2299-1](#), indexed in Pubmed: [23224740](#).
161. Sowa-Staszczak A, Trofimiuk-Müldner M, Stefańska A, et al. ^{99m}Tc Labeled Glucagon-Like Peptide-1-Analogue (^{99m}Tc-GLP1) Scintigraphy in the Management of Patients with Occult Insulinoma. *PLoS One.* 2016; 11(8): e0160714, doi: [10.1371/journal.pone.0160714](#), indexed in Pubmed: [27526057](#).
162. Zhu W, Cheng Y, Wang X, et al. Head-to-Head Comparison of ⁶⁸Ga-DOTA-JR11 and ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in Patients with Metastatic, Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors: A Prospective Study. *J Nucl Med.* 2020; 61(6): 897–903, doi: [10.2967/jnumed.119.235093](#), indexed in Pubmed: [31676731](#).
163. Nicolas GP, Schreiter N, Kaul F, et al. Sensitivity Comparison of ⁶⁸Ga-OPS202 and ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Prospective Phase II Imaging Study. *J Nucl Med.* 2018; 59(6): 915–921, doi: [10.2967/jnumed.117.199760](#), indexed in Pubmed: [29191855](#).
164. Jacobson O, Weiss ID. CXCR4 chemokine receptor overview: biology, pathology and applications in imaging and therapy. *Theranostics.* 2013; 3(1): 1–2, doi: [10.7150/thno.5760](#), indexed in Pubmed: [23382779](#).
165. Werner RA, Weich A, Higuchi T, et al. Imaging of Chemokine Receptor 4 Expression in Neuroendocrine Tumors — a Triple Tracer Comparative Approach. *Theranostics.* 2017; 7(6): 1489–1498, doi: [10.7150/thno.18754](#), indexed in Pubmed: [28529632](#).
166. Panzuto F, Massironi S, Partelli S, et al. Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasia: The rules for non-operative management. *Surg Oncol.* 2020; 35: 141–148, doi: [10.1016/j.suronc.2020.08.015](#), indexed in Pubmed: [32877883](#).
167. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, et al. Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology.* 2017; 105(3): 255–265, doi: [10.1159/000464292](#), indexed in Pubmed: [28237989](#).
168. Le Treut YP, Grégoire E, Klempnauer J, et al. For ELITA. Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe—results and trends in patient selection: a 213-case European liver transplant registry study. *Ann Surg.* 2013; 257(5): 807–815, doi: [10.1097/SLA.0b013e31828ee17c](#), indexed in Pubmed: [23532105](#).
169. Lerut JP, Orlando G, Orlando R, et al. European Liver Transplant Registry. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic epitheloid hemangioendothelioma: report of the European

- liver transplant registry. *Ann Surg.* 2007; 246(6): 949–57; discussion 957, doi: [10.1097/SLA.0b013e31815c2a70](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815c2a70), indexed in Pubmed: 18043096.
170. Gu P, Wu J, Newman E, et al. Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors of gastroesophageal and pancreatic origin. *Int J Hepatol.* 2012; 2012: 131659, doi: [10.1155/2012/131659](https://doi.org/10.1155/2012/131659), indexed in Pubmed: 22518318.
 171. Sher LS, Levi DM, Wechsler JS, et al. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors: Outcomes and prognostic variables. *J Surg Oncol.* 2015; 112(2): 125–132, doi: [10.1002/jso.23973](https://doi.org/10.1002/jso.23973), indexed in Pubmed: 26171686.
 172. Mazzaferro V, Sposito C, Coppa J, et al. The Long-Term Benefit of Liver Transplantation for Hepatic Metastases From Neuroendocrine Tumors. *Am J Transplant.* 2016; 16(10): 2892–2902, doi: [10.1111/ajt.13831](https://doi.org/10.1111/ajt.13831), indexed in Pubmed: 27134017.
 173. Moris D, Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: A systematic review. *Surgery.* 2017; 162(3): 525–536, doi: [10.1016/j.surg.2017.05.006](https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.05.006), indexed in Pubmed: 28624178.
 174. Basuroy R, Srirajakanthan R, Prachalias A, et al. Review article: the investigation and management of gastric neuroendocrine tumours. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39(10): 1071–1084, doi: [10.1111/apt.12698](https://doi.org/10.1111/apt.12698), indexed in Pubmed: 24628514.
 175. Zhao B, Hollandsworth HM, Lopez NE, et al. Outcomes for a Large Cohort of Patients with Rectal Neuroendocrine Tumors: an Analysis of the National Cancer Database. *J Gastrointest Surg.* 2021; 25(2): 484–491, doi: [10.1007/s11605-020-04525-6](https://doi.org/10.1007/s11605-020-04525-6), indexed in Pubmed: 32016672.
 176. Gu MG, Lee SH. [Endoscopic Treatment Outcome of Rectal Neuroendocrine Tumors Removed by Ligation-assisted Endoscopic Submucosal Resection]. *Korean J Gastroenterol.* 2018; 72(3): 128–134, doi: [10.4166/kjg.2018.72.3.128](https://doi.org/10.4166/kjg.2018.72.3.128), indexed in Pubmed: 30270594.
 177. Kim J, Kim JH, Lee JY, et al. Clinical outcomes of endoscopic mucosal resection for rectal neuroendocrine tumor. *BMC Gastroenterol.* 2018; 18(1): 77, doi: [10.1186/s12876-018-0806-y](https://doi.org/10.1186/s12876-018-0806-y), indexed in Pubmed: 29866049.
 178. Wang XY, Chai NL, Linghu EQ, et al. The outcomes of modified endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for the treatment of rectal neuroendocrine tumors and the value of endoscopic morphology classification in endoscopic resection. *BMC Gastroenterol.* 2020; 20(1): 200, doi: [10.1186/s12876-020-01340-w](https://doi.org/10.1186/s12876-020-01340-w), indexed in Pubmed: 32586282.
 179. So H, Yoo SuH, Han S, et al. Efficacy of Precut Endoscopic Mucosal Resection for Treatment of Rectal Neuroendocrine Tumors. *Clin Endosc.* 2017; 50(6): 585–591, doi: [10.5946/ce.2017.039](https://doi.org/10.5946/ce.2017.039), indexed in Pubmed: 29020763.
 180. Aeppli P, Criblez D, Baumeler S, et al. Endoscopic full thickness resection (EFTR) of colorectal neoplasms with the Full Thickness Resection Device (FTRD): Clinical experience from two tertiary referral centers in Switzerland. *United European Gastroenterol J.* 2018; 6(3): 463–470, doi: [10.1177/2050640617728001](https://doi.org/10.1177/2050640617728001), indexed in Pubmed: 29774161.
 181. Meier B, Albrecht H, Wiedbrauck T, et al. Full-thickness resection of neuroendocrine tumors in the rectum. *Endoscopy.* 2020; 52(1): 68–72, doi: [10.1055/a-1008-9077](https://doi.org/10.1055/a-1008-9077), indexed in Pubmed: 31614372.
 182. Evans JA, Chandrasekhara V, Chathadi KV, et al. ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. *Gastrointest Endosc.* 2015; 82(1): 1–8, doi: [10.1016/j.gie.2015.03.1967](https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.03.1967), indexed in Pubmed: 25935705.
 183. Fendrich V, Bartsch DK. Surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg.* 2011; 396(3): 299–311, doi: [10.1007/s00423-011-0741-7](https://doi.org/10.1007/s00423-011-0741-7), indexed in Pubmed: 21279821.
 184. Türagá KK, Kvolcs LK. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(2): 113–132, doi: [10.3322/caac.20097](https://doi.org/10.3322/caac.20097), indexed in Pubmed: 21388967.
 185. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2015; 47(9): 829–854, doi: [10.1055/s-0034-1392882](https://doi.org/10.1055/s-0034-1392882), indexed in Pubmed: 26317585.
 186. Spindelböck W, Kump PK, Püspök A, et al. [Neuroendocrine tumors in daily gastroenterology and endoscopy - a practice manual]. *Z Gastroenterol.* 2019; 57(12): 1493–1513, doi: [10.1055/a-1013-4279](https://doi.org/10.1055/a-1013-4279), indexed in Pubmed: 31826281.
 187. Armellini E, Crinò SF, Ballarè M, et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation of a pancreatic neuroendocrine tumor. *Endoscopy.* 2015; 47 Suppl 1 UCTN: E600–E601, doi: [10.1055/s-0034-1393677](https://doi.org/10.1055/s-0034-1393677), indexed in Pubmed: 26671543.
 188. Bhutani MS, Arora A. New developments in endoscopic ultrasound-guided therapies. *Endosc Ultrasound.* 2015; 4(4): 304–311, doi: [10.4103/2303-9027.170419](https://doi.org/10.4103/2303-9027.170419), indexed in Pubmed: 26643698.
 189. Pavel M, Čwikla JB, Lombard-Bohas C, et al. Efficacy and safety of high-dose lanreotide autogel in patients with progressive pancreatic or midgut neuroendocrine tumours: CLARINET FORTE phase 2 study results. *Eur J Cancer.* 2021; 157: 403–414, doi: [10.1016/j.ejca.2021.06.056](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.06.056), indexed in Pubmed: 34597974.
 190. Jawiarczyk A, Bolanowski M, Syrycka J, et al. Effective therapy of insulinoma by using long-acting somatostatin analogue. A case report and literature review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2012; 120(2): 68–72, doi: [10.1055/s-0031-1287792](https://doi.org/10.1055/s-0031-1287792), indexed in Pubmed: 22187292.
 191. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011; 364(6): 501–513, doi: [10.1056/NEJMoa1003825](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003825), indexed in Pubmed: 21306237.
 192. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011; 364(6): 514–523, doi: [10.1056/NEJMoa1009290](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009290), indexed in Pubmed: 21306238.
 193. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, et al. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer.* 2014; 120(18): 2814–2823, doi: [10.1002/cncr.28721](https://doi.org/10.1002/cncr.28721), indexed in Pubmed: 24771552.
 194. ChPL — Afinitor (everolimus). <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register>.
 195. ChPL — Sutent (sunitinib). <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register>.
 196. Kos-Kudła B. Treatment of neuroendocrine tumors: new recommendations based on the CLARINET study. *Contemp Oncol (Pozn).* 2015; 19(5): 345–349, doi: [10.5114/wo.2015.56006](https://doi.org/10.5114/wo.2015.56006), indexed in Pubmed: 26793016.
 197. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. PROMID Study Group. 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(28): 4656–4663, doi: [10.1200/JCO.2009.22.8510](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.8510), indexed in Pubmed: 19704057.
 198. Caplin ME, Pavel M, Čwikla JB, et al. CLARINET Investigators. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. *Endocr Relat Cancer.* 2016; 23(3): 191–199, doi: [10.1530/ERC-15-0490](https://doi.org/10.1530/ERC-15-0490), indexed in Pubmed: 26743120.
 199. Pavel M, O’Toole D, Costa F, et al. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology.* 2016; 103(2): 172–185, doi: [10.1159/000443167](https://doi.org/10.1159/000443167), indexed in Pubmed: 26731013.
 200. Halfdanarson TR, Strosberg JR, Tang L, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas.* 2020; 49(7): 863–881, doi: [10.1097/MPA.0000000000001597](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001597), indexed in Pubmed: 32675783.
 201. Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review. *Digestion.* 2000; 62 Suppl 1: 92–97, doi: [10.1159/000051862](https://doi.org/10.1159/000051862), indexed in Pubmed: 10940694.
 202. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology.* 2016; 103(2): 186–194, doi: [10.1159/000443172](https://doi.org/10.1159/000443172), indexed in Pubmed: 26731334.
 203. Pellat A, Walter T, Augustin J, et al. Chemotherapy in Resected Neuroendocrine Carcinomas of the Digestive Tract: A National Study from the French Group of Endocrine Tumours. *Neuroendocrinology.* 2020; 110(5): 404–412, doi: [10.1159/000502825](https://doi.org/10.1159/000502825), indexed in Pubmed: 31430756.
 204. Öberg K. (ed.) *Advances in Neuroendocrine Tumor Management.* Future Medicine, London 2011: 52–63.
 205. Pisegna JR. (ed.) *Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors.* Springer, New York 2014: 65–75.
 206. Okusaka T, Ueno H, Morizane C, et al. Cytotoxic chemotherapy for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015; 22(8): 628–633, doi: [10.1002/jhbp.257](https://doi.org/10.1002/jhbp.257), indexed in Pubmed: 25940377.
 207. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer.* 2011; 117(2): 268–275, doi: [10.1002/cncr.25425](https://doi.org/10.1002/cncr.25425), indexed in Pubmed: 20824724.
 208. 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(21): 1189–1194, doi: [10.1056/NEJM19801203032101](https://doi.org/10.1056/NEJM19801203032101), indexed in Pubmed: 6252466.
 209. Dilz LM, Denecke T, Steffen IG, et al. Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer.* 2015; 51(10): 1253–1262, doi: [10.1016/j.ejca.2015.04.005](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.04.005), indexed in Pubmed: 25935542.
 210. Meyer T, Qian W, Caplin ME, et al. Capecitabine and streptozocin ± cisplatin in advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer.* 2014; 50(5): 902–911, doi: [10.1016/j.ejca.2013.12.011](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.12.011), indexed in Pubmed: 24445147.
 211. Turner NC, Strauss SJ, Sarker D, et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozocin for neuroendocrine tumours. *Br J Cancer.* 2010; 102(7): 1106–1112, doi: [10.1038/sj.bjc.6605618](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605618), indexed in Pubmed: 20234360.

212. Gurusamy K, Davidson B. Diagnostic accuracy of different imaging modalities following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 9(9): CD011515, doi: [10.1002/14651858.cd011515](https://doi.org/10.1002/14651858.cd011515), indexed in Pubmed: [CD011515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26011515/).
213. Chan JA, Stuart K, Earle CC, et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol.* 2012; 30(24): 2963–2968, doi: [10.1200/JCO.2011.40.3147](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.3147), indexed in Pubmed: [22778320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22778320/).
214. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol.* 2006; 24(3): 401–406, doi: [10.1200/JCO.2005.03.6046](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.6046), indexed in Pubmed: [16421420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16421420/).
215. Kunz P, Catalano P, Nimeiri H, et al. A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2211). *J Clin Oncol.* 2018; 36(15_suppl): 4004–4004, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.4004](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.4004).
216. Cives M, Ghayouri M, Morse B, et al. Analysis of potential response predictors to capecitabine/temozolomide in metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2016; 23(9): 759–767, doi: [10.1530/ERC-16-0147](https://doi.org/10.1530/ERC-16-0147), indexed in Pubmed: [27552969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27552969/).
217. Cros J, Hentic O, Rebours V, et al. MGMT expression predicts response to temozolomide in pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2016; 23(8): 625–633, doi: [10.1530/ERC-16-0117](https://doi.org/10.1530/ERC-16-0117), indexed in Pubmed: [27353036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27353036/).
218. Kulke MH, Hornick JL, Fraumeni C, et al. O6-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(1): 338–345, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-08-1476](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1476), indexed in Pubmed: [19118063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19118063/).
219. Kolańska-Cwikła A. Chemioterapia w guzach neuroendokrynych układu pokarmowego (GEP-NEN). *OncoReview.* 2012; 2(4): 255–261.
220. Lemelin A, Barritault M, Hervieu V, et al. MGMT-NET investigators. O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) status in neuroendocrine tumors: a randomized phase II study (MGMT-NET). *Dig Liver Dis.* 2019; 51(4): 595–599, doi: [10.1016/j.dld.2019.02.001](https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.02.001), indexed in Pubmed: [30824408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30824408/).
221. Cassier PA, Walter T, Eymard B, et al. Gemcitabine and oxaliplatin combination chemotherapy for metastatic well-differentiated neuroendocrine carcinomas: a single-center experience. *Cancer.* 2009; 115(15): 3392–3399, doi: [10.1002/cncr.24384](https://doi.org/10.1002/cncr.24384), indexed in Pubmed: [19472402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19472402/).
222. Oberg K. Management of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol.* 2004; 15 Suppl 4: iv293–iv298, doi: [10.1093/annonc/mdh942](https://doi.org/10.1093/annonc/mdh942), indexed in Pubmed: [15477324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15477324/).
223. Fine RL, Gulati AP, Krantz BA, et al. Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers: The Pancreas Center at Columbia University experience. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; 71(3): 663–670, doi: [10.1007/s00280-012-2055-z](https://doi.org/10.1007/s00280-012-2055-z), indexed in Pubmed: [23370660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23370660/).
224. Spada F, Antonuzzo L, Marconcini R, et al. Oxaliplatin-Based Chemotherapy in Advanced Neuroendocrine Tumors: Clinical Outcomes and Preliminary Correlation with Biological Factors. *Neuroendocrinology.* 2016; 103(6): 806–814, doi: [10.1159/000444087](https://doi.org/10.1159/000444087), indexed in Pubmed: [26789262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26789262/).
225. Wada Y, Hirayama Y, Seki R, et al. [Long-term remission survival with a case of rectal carcinoid tumor with metastasis in the soft tissue effectively treated with the combination therapy of irinotecan/5-fluorouracil/levofolinate followed by resection]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 2007; 96(11): 2513–2515, doi: [10.2169/naika.96.2513](https://doi.org/10.2169/naika.96.2513), indexed in Pubmed: [18069303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18069303/).
226. Hijioka S, Hosoda W, Matsuo K, et al. Rb Loss and Mutation Are Predictors of the Response to Platinum-Based Chemotherapy in Pancreatic Neuroendocrine Neoplasm with Grade 3: A Japanese Multicenter Pancreatic NEN-G3 Study. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(16): 4625–4632, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-16-3135](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3135), indexed in Pubmed: [28455360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28455360/).
227. Velayoudom-Céphis FL, Duvillard P, Foucan L, et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? *Endocr Relat Cancer.* 2013; 20(5): 649–657, doi: [10.1530/ERC-13-0027](https://doi.org/10.1530/ERC-13-0027), indexed in Pubmed: [23845449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23845449/).
228. Heetfeld M, Chougnat CN, Olsen IH, et al. other Knowledge Network members. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer.* 2015; 22(4): 657–664, doi: [10.1530/ERC-15-0119](https://doi.org/10.1530/ERC-15-0119), indexed in Pubmed: [26113608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26113608/).
229. Raj N, Valentino E, Capanu M, et al. Treatment Response and Outcomes of Grade 3 Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms Based on Morphology: Well Differentiated Versus Poorly Differentiated. *Pancreas.* 2017; 46(3): 296–301, doi: [10.1097/MPA.0000000000000735](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000735), indexed in Pubmed: [27759713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27759713/).
230. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol.* 2013; 24(1): 152–160, doi: [10.1093/annonc/mds276](https://doi.org/10.1093/annonc/mds276), indexed in Pubmed: [22967994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22967994/).
231. Sahu A, Jefford M, Lai-Kwon J, et al. CAPTEM in Metastatic Well-Differentiated Intermediate to High Grade Neuroendocrine Tumors: A Single Centre Experience. *J Oncol.* 2019; 2019: 9032753, doi: [10.1155/2019/9032753](https://doi.org/10.1155/2019/9032753), indexed in Pubmed: [30915122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30915122/).
232. Rogowski W, Wachula E, Gorzelak A, et al. Capecitabine and temozolomide combination for treatment of high-grade, well-differentiated neuroendocrine tumour and poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma — retrospective analysis. *Endokrynol Pol.* 2019; 70(4): 313–317, doi: [10.5603/EPa.2019.0010](https://doi.org/10.5603/EPa.2019.0010), indexed in Pubmed: [30843182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30843182/).
233. Al-Toubah TE, Pelle E, Haider M, et al. Toxicity analysis of capecitabine/temozolomide in NETs. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15_suppl): 4614–4614, doi: [10.1200/JCO.2020.38.15](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15).
234. Lu Y, Zhao Z, Wang Ji, et al. Safety and efficacy of combining capecitabine and temozolomide (CAPTEM) to treat advanced neuroendocrine neoplasms: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(41): e12784, doi: [10.1097/MD.00000000000012784](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012784), indexed in Pubmed: [30313101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30313101/).
235. Bajetta E, Catena L, Procopio G, et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007; 59(5): 637–642, doi: [10.1007/s00280-006-0306-6](https://doi.org/10.1007/s00280-006-0306-6), indexed in Pubmed: [16937105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16937105/).
236. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, et al. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer.* 2011; 117(20): 4617–4622, doi: [10.1002/cncr.26124](https://doi.org/10.1002/cncr.26124), indexed in Pubmed: [21456005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21456005/).
237. Hentic O, Hammel P, Couvelard A, et al. FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. *Endocr Relat Cancer.* 2012; 19(6): 751–757, doi: [10.1530/ERC-12-0002](https://doi.org/10.1530/ERC-12-0002), indexed in Pubmed: [22940375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22940375/).
238. Walter T, Tougeron D, Baudin E, et al. CEPD investigators. Poorly differentiated gastro-entero-pancreatic neuroendocrine carcinomas: Are they really heterogeneous? Insights from the FFCD-GTE national cohort. *Eur J Cancer.* 2017; 79: 158–165, doi: [10.1016/j.ejca.2017.04.009](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.04.009), indexed in Pubmed: [28501762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28501762/).
239. Hadoux J, Malka D, Planchard D, et al. Post-first-line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2015; 22(3): 289–298, doi: [10.1530/ERC-15-0075](https://doi.org/10.1530/ERC-15-0075), indexed in Pubmed: [25770151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25770151/).
240. Collot T, Fumet JD, Klopfenstein Q, et al. Bevacizumab-based Chemotherapy for Poorly-differentiated Neuroendocrine Tumors. *Anticancer Res.* 2018; 38(10): 5963–5968, doi: [10.21873/anticancer.12943](https://doi.org/10.21873/anticancer.12943), indexed in Pubmed: [30275226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30275226/).
241. Walter T, Malka D, Hentic O, et al. Evaluating bevacizumab in combination with FOLFIRI after the failure of platinum-etoposide regimen in patients with advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: The PRODIGE 41-BEVANEC randomized phase II study. *Dig Liver Dis.* 2018; 50(2): 195–198, doi: [10.1016/j.dld.2017.11.020](https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.11.020), indexed in Pubmed: [29258812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29258812/).
242. Rosiek V, Kos-Kudła B. Targeted therapies in neuroendocrine neoplasms. *OncoReview.* 2012; 2(3): 163–170.
243. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2016; 387(10022): 968–977, doi: [10.1016/s0140-6736\(15\)00817-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00817-x), indexed in Pubmed: [26703889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26703889/).
244. Grande E. Sequential treatment in disseminated well- and intermediate-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: Common sense or low rationale? *World J Clin Oncol.* 2016; 7(2): 149–154, doi: [10.5306/wjco.v7.i2.149](https://doi.org/10.5306/wjco.v7.i2.149), indexed in Pubmed: [27081637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27081637/).
245. Panzuto F, Rinzivillo M, Fazio N, et al. Real-world study of everolimus in advanced progressive neuroendocrine tumors. *Oncologist.* 2014; 19(9): 966–974, doi: [10.1634/theoncologist.2014-0037](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0037), indexed in Pubmed: [25117065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25117065/).
246. Kamp K, Gumz B, Feelders RA, et al. Safety and efficacy of everolimus in gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors after (177)Lu-octreotate. *Endocr Relat Cancer.* 2013; 20(6): 825–831, doi: [10.1530/ERC-13-0254](https://doi.org/10.1530/ERC-13-0254), indexed in Pubmed: [24036133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24036133/).
247. Trotti A, Colevas A, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol.* 2003; 13(3): 176–181, doi: [10.1016/s1053-4296\(03\)00031-6](https://doi.org/10.1016/s1053-4296(03)00031-6), indexed in Pubmed: [12903007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12903007/).
248. Bernard V, Lombard-Bohas C, Taquet MC, et al. French Group of Endocrine Tumors. Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. *Eur J Endocrinol.* 2013; 168(5): 665–674, doi: [10.1530/EJE-12-1101](https://doi.org/10.1530/EJE-12-1101), indexed in Pubmed: [23392213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23392213/).
249. Pavel M, Hainsworth J, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2011; 378(9808): 2005–2012, doi: [10.1016/s0140-6736\(11\)61742-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61742-x), indexed in Pubmed: [22119496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22119496/).

250. Chen J, Wang C, Han J, et al. Therapeutic effect of sunitinib malate and its influence on blood glucose concentrations in a patient with metastatic insulinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013; 13(6): 737–743, doi: [10.1586/era.13.45](https://doi.org/10.1586/era.13.45), indexed in Pubmed: 23573816.
251. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28(1): 69–76, doi: [10.1200/JCO.2009.24.2669](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.2669), indexed in Pubmed: 19933912.
252. Bajetta E, Catena L, Fazio N, et al. Everolimus in combination with octreotide long-acting repeatable in a first-line setting for patients with neuroendocrine tumors: an ITMO group study. *Cancer.* 2014; 120(16): 2457–2463, doi: [10.1007/s12004-013-2463-6](https://doi.org/10.1007/s12004-013-2463-6), indexed in Pubmed: 24752410.
253. Kulke MH, Ruzsiewicz P, Van Cutsem E, et al. A randomized, open-label, phase 2 study of everolimus in combination with pasireotide LAR or everolimus alone in advanced, well-differentiated, progressive pancreatic neuroendocrine tumors: COOPERATE-2 trial. *Ann Oncol.* 2017; 28(6): 1309–1315, doi: [10.1093/annonc/mdx078](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx078), indexed in Pubmed: 28327907.
254. Castellano D, Capdevila J, Sastre J, et al. Soraafenib and bevacizumab combination targeted therapy in advanced neuroendocrine tumour: a phase II study of Spanish Neuroendocrine Tumour Group (GETNE0801). *Eur J Cancer.* 2013; 49(18): 3780–3787, doi: [10.1016/j.ejca.2013.06.042](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.042), indexed in Pubmed: 24012098.
255. Grande E, Capdevila J, Castellano D, et al. Pazopanib in pretreated advanced neuroendocrine tumors: a phase II, open-label trial of the Spanish Task Force Group for Neuroendocrine Tumors (GETNE). *Ann Oncol.* 2015; 26(9): 1987–1993, doi: [10.1093/annonc/mdv252](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv252), indexed in Pubmed: 26063633.
256. Hobday T, Yin J, Pettinger A, et al. Multicenter prospective phase II trial of bevacizumab (bev) for progressive pancreatic neuroendocrine tumor (PNET). *J Clin Oncol.* 2015; 33(15_suppl): 4096–4096, doi: [10.1200/jco.2015.33.15_suppl.4096](https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.4096).
257. Strosberg J, Goldman J, Costa F, et al. The Role of Chemotherapy in Well-Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Front Horm Res.* 2015; 44: 239–247, doi: [10.1159/000403785](https://doi.org/10.1159/000403785), indexed in Pubmed: 26303716.
258. Xu J, Shen L, Bai C, et al. Surufatinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumours (SANET-p): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(11): 1489–1499, doi: [10.1016/s1470-2045\(20\)30493-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30493-9), indexed in Pubmed: 32966810.
259. Xu J, Shen L, Zhou Z, et al. Surufatinib in advanced extrapancreatic neuroendocrine tumours (SANET-ep): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(11): 1500–1512, doi: [10.1016/s1470-2045\(20\)30496-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30496-4), indexed in Pubmed: 32966811.
260. Dasari A, Li D, Sung MW, et al. Efficacy and safety of surufatinib in United States (US) patients (pts) with neuroendocrine tumors (NETs). *J Clin Oncol.* 2020; 38(15_suppl): 4610–4610, doi: [10.1200/JCO.2020.38.15_](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_).
261. Patel SP, Othus M, Chae YK, et al. A Phase II Basket Trial of Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors (DART SWOG 1609) in Patients with Nonpancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res.* 2020; 26(10): 2290–2296, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-19-3356](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3356), indexed in Pubmed: 31969335.
262. Patel SP, Mayerson E, Chae YK, et al. A phase II basket trial of Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors (DART) SWOG S1609: High-grade neuroendocrine neoplasm cohort. *Cancer.* 2021; 127(17): 3194–3201, doi: [10.1002/cncr.33591](https://doi.org/10.1002/cncr.33591), indexed in Pubmed: 33882143.
263. Klein O, Kee D, Markman B, et al. Immunotherapy of Ipilimumab and Nivolumab in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors: A Subgroup Analysis of the CA209-538 Clinical Trial for Rare Cancers. *Clin Cancer Res.* 2020; 26(17): 4454–4459, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-20-0621](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0621), indexed in Pubmed: 32532787.
264. Ott PA, Bang YJ, Piha-Paul SA, et al. T-Cell-Inflamed Gene-Expression Profile, Programmed Death Ligand 1 Expression, and Tumor Mutational Burden Predict Efficacy in Patients Treated With Pembrolizumab Across 20 Cancers: KEYNOTE-028. *J Clin Oncol.* 2019; 37(4): 318–327, doi: [10.1200/JCO.2018.78.2276](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.2276), indexed in Pubmed: 30557521.
265. Strosberg J, Mizuno N, Doi T, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Clin Cancer Res.* 2020; 26(9): 2124–2130, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-19-3014](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3014), indexed in Pubmed: 31980466.
266. Yao JC, Strosberg J, Fazio N, et al. Spatalizumab in metastatic, well/poorly-differentiated neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer.* 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1530/ERC-20-0382](https://doi.org/10.1530/ERC-20-0382), indexed in Pubmed: 33480358.
267. Lu M, Zhang P, Zhang Y, et al. Efficacy, Safety, and Biomarkers of Toripalimab in Patients with Recurrent or Metastatic Neuroendocrine Neoplasms: A Multiple-Center Phase Ib Trial. *Clin Cancer Res.* 2020; 26(10): 2337–2345, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-19-4000](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-4000), indexed in Pubmed: 32086343.
268. Carlsen EA, Fazio N, Granberg D, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in gastroenteropancreatic NEN G3: a multicenter cohort study. *Endocr Relat Cancer.* 2019; 26(2): 227–239, doi: [10.1530/ERC-18-0424](https://doi.org/10.1530/ERC-18-0424), indexed in Pubmed: 30540557.
269. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 40(5): 800–816, doi: [10.1007/s00259-012-2330-6](https://doi.org/10.1007/s00259-012-2330-6), indexed in Pubmed: 23389427.
270. Kunikowska J, Królicki L, Sowa-Staszczak A, et al. Polish experience in Peptide receptor radionuclide therapy. *Recent Results Cancer Res.* 2013; 194: 467–478, doi: [10.1007/978-3-642-27994-2_26](https://doi.org/10.1007/978-3-642-27994-2_26), indexed in Pubmed: 22918776.
271. Kunikowska J, Pawlak D, Bąk MI, et al. Long-term results and tolerability of tandem peptide receptor radionuclide therapy with Y/Lu-DOTATATE in neuroendocrine tumors with respect to the primary location: a 10-year study. *Ann Nucl Med.* 2017; 31(5): 347–356, doi: [10.1007/s12149-017-1163-6](https://doi.org/10.1007/s12149-017-1163-6), indexed in Pubmed: 28316066.
272. Kunikowska J, Zemczak A, Kolodziej M, et al. Tandem peptide receptor radionuclide therapy using Y/Lu-DOTATATE for neuroendocrine tumors efficacy and side-effects - polish multicenter experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020; 47(4): 922–933, doi: [10.1007/s00259-020-04690-5](https://doi.org/10.1007/s00259-020-04690-5), indexed in Pubmed: 31980909.
273. Pach D, Sowa-Staszczak A, Kunikowska J, et al. 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. *Radiother Oncol.* 2012; 102(1): 45–50, doi: [10.1016/j.radonc.2011.08.006](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.08.006), indexed in Pubmed: 21885142.
274. Sowa-Staszczak A, Pach D, Kunikowska J, et al. Efficacy and safety of 90Y-DOTATATE therapy in neuroendocrine tumours. *Endokrynol Pol.* 2011; 62(5): 392–400, indexed in Pubmed: 22069099.
275. Sowa-Staszczak A, Pach D, Stefańska A, et al. Case report of a patient with initially inoperable well-differentiated midgut neuroendocrine tumor (WDNT) — PRRT and long-acting somatostatin analogs as the neoadjuvant therapy. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2012; 15(2): 137–139, indexed in Pubmed: 22936508.
276. Handkiewicz-Junak DSA, Hasse-Lazar K, et al. Consolidation treatment with somatostatin analogues after radiolabeled peptide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41: S212–S212.
277. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017; 376(2): 125–135, doi: [10.1056/NEJMoa1607427](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427), indexed in Pubmed: 28076709.
278. Sowa-Staszczak A, Pach D, Chrzan R, et al. 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(9): 1669–1674, doi: [10.1007/s00259-011-1835-8](https://doi.org/10.1007/s00259-011-1835-8), indexed in Pubmed: 21559978.
279. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, et al. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol.* 2005; 23(12): 2754–2762, doi: [10.1200/JCO.2005.08.066](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.08.066), indexed in Pubmed: 15837990.
280. Kunikowska J, Królicki L, Pawlak D, et al. Semiquantitative analysis and characterization of physiological biodistribution of (68)Ga-DOTA-TATE PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2012; 37(11): 1052–1057, doi: [10.1097/RLU.0b013e31825b2555](https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e31825b2555), indexed in Pubmed: 22996234.
281. Kratochwil C, Stefanova M, Mavriopoulou E, et al. SUV of [68Ga]DOTA-TOC-PET/CT Predicts Response Probability of PRRT in Neuroendocrine Tumors. *Mol Imaging Biol.* 2015; 17(3): 313–318, doi: [10.1007/s11307-014-0795-3](https://doi.org/10.1007/s11307-014-0795-3), indexed in Pubmed: 25319765.
282. Sharma R, Wang WM, Yusuf S, et al. Ga-DOTATATE PET/CT parameters predict response to peptide receptor radionuclide therapy in neuroendocrine tumours. *Radiother Oncol.* 2019; 141: 108–115, doi: [10.1016/j.radonc.2019.09.003](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.09.003), indexed in Pubmed: 31542317.
283. Sowa-Staszczak A, Stefanska A, Chrapczynski P, et al. Does combination of “cold” and “hot” somatostatin analogs prolong survival of patients with neuroendocrine neoplasms? *Endocr J.* 2017; 64(2): 171–177, doi: [10.1507/endocrj.EJ16-0219](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0219), indexed in Pubmed: 27853048.
284. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170926138665/anx_138665_pl.pdf.
285. Severi S, Sansovini M, Ianniello A, et al. Feasibility and utility of re-treatment with (177)Lu-DOTATATE in GEP-NENs relapsed after treatment with (90)Y-DOTATOC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015; 42(13): 1955–1963, doi: [10.1007/s00259-015-3105-7](https://doi.org/10.1007/s00259-015-3105-7), indexed in Pubmed: 26112388.
286. Yordanova A, Mayer K, Brossart P, et al. Safety of multiple repeated cycles of Lu-octreotate in patients with recurrent neuroendocrine tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017; 44(7): 1207–1214, doi: [10.1007/s00259-017-3652-1](https://doi.org/10.1007/s00259-017-3652-1), indexed in Pubmed: 28246882.
287. Zemczak A, Gut P, Pawlak D, et al. The Safety and Efficacy of the Repeated PRRT with [Y]/[Lu]Lu-DOTATATE in Patients with NET. *Int J Endocrinol.* 2021; 2021: 6615511, doi: [10.1155/2021/6615511](https://doi.org/10.1155/2021/6615511), indexed in Pubmed: 33552155.
288. Huizing DMV, Aalbersberg EA, Versleijen MWJ, et al. Early response assessment and prediction of overall survival after peptide receptor ra-

- dionuclide therapy. *Cancer Imaging*. 2020; 20(1): 57, doi: [10.1186/s40644-020-00335-w](https://doi.org/10.1186/s40644-020-00335-w), indexed in Pubmed: [32778165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32778165/).
289. Beykan S, Fani M, Jensen SB, et al. In Vivo Biokinetics of Lu-OPS201 in Mice and Pigs as a Model for Predicting Human Dosimetry. *Contrast Media Mol Imaging*. 2019; 2019: 6438196, doi: [10.1155/2019/6438196](https://doi.org/10.1155/2019/6438196), indexed in Pubmed: [30733648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30733648/).
290. Wild D, Fani M, Fischer R, et al. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: a pilot study. *J Nucl Med*. 2014; 55(8): 1248–1252, doi: [10.2967/jnumed.114.138834](https://doi.org/10.2967/jnumed.114.138834), indexed in Pubmed: [24963127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24963127/).
291. Ballal S, Yadav MP, Bal C, et al. Broadening horizons with Ac-DOTATATE targeted alpha therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour patients stable or refractory to Lu-DOTATATE PRRT: first clinical experience on the efficacy and safety. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020; 47(4): 934–946, doi: [10.1007/s00259-019-04567-2](https://doi.org/10.1007/s00259-019-04567-2), indexed in Pubmed: [31707430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31707430/).
292. Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, et al. ²¹³Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41(11): 2106–2119, doi: [10.1007/s00259-014-2857-9](https://doi.org/10.1007/s00259-014-2857-9), indexed in Pubmed: [25070685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25070685/).
293. Claringbold PG, Price RA, Turner JH. Phase I–II study of radiolabelled ¹⁷⁷Lu-octreotate in combination with capecitabine and temozolomide in advanced low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer Biother Radiopharm*. 2012; 27(9): 561–569, doi: [10.1089/cbr.2012.1276](https://doi.org/10.1089/cbr.2012.1276), indexed in Pubmed: [23078020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23078020/).
294. Claringbold PG, Turner JH. Pancreatic Neuroendocrine Tumor Control: Durable Objective Response to Combination ¹⁷⁷Lu-Octreotate-Capecitabine-Temozolomide Radiopeptide Chemotherapy. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(5): 432–439, doi: [10.1159/000434723](https://doi.org/10.1159/000434723), indexed in Pubmed: [26065489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26065489/).
295. Kashyap R, Hofman MS, Michael M, et al. Favourable outcomes of (¹⁷⁷Lu)-octreotate peptide receptor chemoradionuclide therapy in patients with FDG-avid neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42(2): 176–185, doi: [10.1007/s00259-014-2906-4](https://doi.org/10.1007/s00259-014-2906-4), indexed in Pubmed: [25209134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25209134/).
296. Bison SM, Pool SE, Koelewijn SJ, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with [(¹⁷⁷Lu-DOTA(0),Tyr(3))]octreotate in combination with RAD001 treatment: further investigations on tumor metastasis and response in the rat pancreatic CA20948 tumor model. *EJNMMI Res*. 2014; 4: 21, doi: [10.1186/s13550-014-0021-y](https://doi.org/10.1186/s13550-014-0021-y), indexed in Pubmed: [24995150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24995150/).
297. Zagar TM, White RR, Willett CG, et al. Resected pancreatic neuroendocrine tumors: patterns of failure and disease-related outcomes with or without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83(4): 1126–1131, doi: [10.1016/j.ijrobp.2011.09.041](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.09.041), indexed in Pubmed: [22270161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22270161/).
298. Arvold ND, Willett CG, Fernandez-del Castillo C, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors with involved surgical margins: prognostic factors and the role of adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83(3): e337–e343, doi: [10.1016/j.ijrobp.2011.12.068](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.12.068), indexed in Pubmed: [22414286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22414286/).
299. Contessa JN, Griffith KA, Wolff E, et al. Radiotherapy for pancreatic neuroendocrine tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 75(4): 1196–1200, doi: [10.1016/j.ijrobp.2008.12.044](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.12.044), indexed in Pubmed: [19327905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19327905/).
300. Schippers AC, Colletini F, Steffen IG, et al. Initial Experience with CT-Guided High-Dose-Rate Brachytherapy in the Multimodality Treatment of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases. *J Vasc Interv Radiol*. 2017; 28(5): 672–682, doi: [10.1016/j.jvir.2016.07.011](https://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.07.011), indexed in Pubmed: [27645463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27645463/).
301. Myrehaug S, Hallet J, Chu W, et al. Proof of concept for stereotactic body radiation therapy in the treatment of functional neuroendocrine neoplasms. *J Radiosurg SBRT*. 2020; 6(4): 321–324, indexed in Pubmed: [32185093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32185093/).
302. Hudson JM, Chung HTK, Chu W, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Management of Liver Metastases from Neuroendocrine Neoplasms: A Preliminary Study. *Neuroendocrinology*. 2022; 112(2): 153–160, doi: [10.1159/000514914](https://doi.org/10.1159/000514914), indexed in Pubmed: [33530088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33530088/).
303. Chan DL, Thompson R, Lam M, et al. External Beam Radiotherapy in the Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours: A Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018; 30(7): 400–408, doi: [10.1016/j.clon.2018.03.006](https://doi.org/10.1016/j.clon.2018.03.006), indexed in Pubmed: [29615284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29615284/).
304. Knigge U, Capdevila J, Bartsch DK, et al. Antibes Consensus Conference Participants, Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation. *Neuroendocrinology*. 2017; 105(3): 310–319, doi: [10.1159/000458155](https://doi.org/10.1159/000458155), indexed in Pubmed: [28222443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28222443/).
305. van Adrichem RCS, Kamp K, van Deurzen CHM, et al. Is There an Additional Value of Using Somatostatin Receptor Subtype 2a Immunohistochemistry Compared to Somatostatin Receptor Scintigraphy Uptake in Predicting Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor Response? *Neuroendocrinology*. 2016; 103(5): 560–566, doi: [10.1159/000441604](https://doi.org/10.1159/000441604), indexed in Pubmed: [26536001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26536001/).
306. European Society for Medical Oncology. Standard Operating Procedures (SOPs) for Authors and templates for ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO-MCBS Scores 2021. <https://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/file/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf>.
307. The National Comprehensive Cancer Network. About the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) 2020. <https://www.nccn.org/professionals/default.aspx>.



Aktualizacja zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Beata Kos-Kudła i wsp. *Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)*. Endokrynol. Pol. 2022; 73 (3): 387-423; doi: 10.5603/EPa2022.0049. Należy cytować wersję pierwotną. Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej.

Beata Kos-Kudła¹, Wanda Foltyn¹, Anna Malczewska¹, Tomasz Bednarczuk^{2*}, Marek Bolanowski^{3*}, Małgorzata Borowska^{4*}, Ewa Chmielik^{5*}, Jarosław B. Ćwikła^{6*}, Iwona Gisterek^{7*}, Daria Handkiewicz-Junak^{8*}, Alicja Hubalewska-Dydejczyk^{9*}, Barbara Jarzab^{8*}, Michał Jarzab^{10*}, Roman Junik^{11*}, Dariusz Kajdaniuk^{12*}, Grzegorz Kamiński^{13*}, Agnieszka Kolańska-Ćwikła^{14*}, Aldona Kowalska^{15*}, Leszek Królicki^{16*}, Maciej Krzakowski^{17*}, Jolanta Kunikowska^{16*}, Katarzyna Kuśnierz^{18*}, Andrzej Lewiński^{19*}, Łukasz Liszka^{20*}, Magdalena Londzin-Olesik^{1*}, Bogdan Marek^{12*}, Anna Nasierowska-Guttmejer^{21*}, Ewa Nowakowska-Dułała^{22*}, Marianne E. Pavel^{23*}, Joanna Pilch-Kowalczyk^{24*}, Jarosław Reguła^{25*}, Violetta Rosiek^{1*}, Marek Ruchała^{26*}, Grażyna Rydzewska^{27*}, Lucyna Siemińska^{12*}, Anna Sowa-Staszczak^{9*}, Teresa Starzyńska^{28*}, Zoran Stojčev^{29*}, Janusz Strzelczyk^{1*}, Michał Studniarek^{30*}, Anelli Syrenicz^{31*}, Marek Szczepkowski^{32*}, Ewa Wachuła^{33*}, Wojciech Zajęcki^{4*}, Anna Zemczak^{1*}, Wojciech Zgliczyński^{34*}, Krzysztof Zieniewicz^{35*}

¹Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice; ²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa; ³Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław; ⁴Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice; ⁵Zakład Patologii Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach, Gliwice; ⁶Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn; ⁷Katedra Onkologii i Radioterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice; ⁸Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach, Gliwice; ⁹Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków; ¹⁰Oddział Piersi, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach, Gliwice; ¹¹Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Bydgoszcz; ¹²Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice; ¹³Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa; ¹⁴Klinika Onkologii i Radioterapii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa; ¹⁵Klinika Endokrynologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce; ¹⁶Zakład Medycyny Nuklearnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa; ¹⁷Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa; ¹⁸Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice; ¹⁹Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź; ²⁰Zakład Patomorfologii i Diagnostyki Molekularnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice; ²¹Wydział Medyczny, Uczelnia Łazarskiego w Warszawie, Warszawa; ²²Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice; ²³Department of Medicine 1, Endocrinology and Diabetology, Friedrich Alexander University of Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Niemcy; ²⁴Zakład Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice; ²⁵Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa; ²⁶Klinika Endokrynologii, Metabolizmu i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań; ²⁷Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa; ²⁸Katedra i Klinika Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin; ²⁹Klinika Onkologii i Chorób Piersi, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa; ³⁰Zakład Radiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk; ³¹Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin; ³²Oddział Kliniczny Chirurgii Kolorektalnej, Ogólnej i Onkologicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa; ³³Oddział Onkologii Klinicznej, Gdyńskie Centrum Onkologii, Szpital Morski, Gdynia; ³⁴Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa; ³⁵Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

*Nazwiska autorów podano w kolejności alfabetycznej



Prof. dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła, Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych, ENETS Center of Excellence, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Ceglana 35, 40-514 Katowice, tel/faks: +48 32 3581366; e-mail: e-mail: bkoskudla@sum.edu.pl

Streszczenie

Ciągły postęp w diagnostyce i leczeniu nowotworów neuroendokrynnych (NENs), pojawiające się nowe wyniki badań klinicznych oraz powstanie kolejnych zaleceń towarzystw medycznych skłoniło ekspertów skupionych w Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych do uaktualnienia opublikowanych w 2017 roku zaleceń dotyczących postępowania w nowotworach neuroendokrynnych. W niniejszym artykule przedstawiono zalecenia ogólne postępowania w NENs, będące wynikiem ustaleń ekspertów uczestniczących w IV Konferencji Okrągłego Stołu, pt. *Polskie rekomendacje w diagnostyce i leczeniu nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego, Żelechów, czerwiec 2021 r.* Korzystając z bogatego doświadczenia ośrodków zajmujących się tymi nowotworami, mamy nadzieję, że udało nam się wypracować najbardziej optymalny sposób postępowania u chorych z NENs, uwzględniający najnowsze doniesienia i osiągnięcia medycyny, który będzie mógł być skutecznie realizowany w naszym kraju. W kolejnych częściach tego opracowania przedstawiono zasady postępowania w: NEN żołądka i dwunastnicy (z uwzględnieniem *gastrinoma*), trzustki, jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego oraz jelita grubego.

Słowa kluczowe: nowotwory neuroendokrynne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe; diagnostyka; leczenie

Nowotwory neuroendokrynne (NENs, *neuroendocrine neoplasms*) wywodzą się z rozszianego układu komórek neuroendokrynnych i mogą lokalizować się w różnych miejscach organizmu. Najczęściej jednak występują w układzie pokarmowym oraz w płucach. Określenie „NENs” obejmuje zarówno wysokozróżnicowane guzy neuroendokrynne, jak również raki neuroendokrynne (NECs, *neuroendocrine carcinomas*), które stanowią 10–20% wszystkich NENs. W postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym należy uwzględnić przede wszystkim takie cechy NEN, jak: aktywność proliferacyjna, obecność receptorów somatostatynowych (SSTR, *somatostatin receptors*), szybkość wzrostu guza oraz rozległość i zasięg choroby [1].

1. Występowanie i epidemiologia

Nowotwory neuroendokrynne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP-NENs, *gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*) są rzadką, heterogenną grupą nowotworów, które mogą wykazywać zdolność do produkcji hormonów oraz amin biogennych (hormonalnie czynne), jednak znaczna część z nich nie produkuje tych substancji w ilościach powodujących objawy kliniczne. Stanowią one około 70% wszystkich NENs oraz około 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego. Najczęstsza lokalizacja NEN w układzie pokarmowym to jelito cienkie i trzustka [1, 2]. Częstość występowania NENs w latach 1994–2009 wzrosła z 2,48 do 5,86 na 100 000/rok [2]. Na podstawie badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych (SEER, *The Surveillance, Epidemiology and Results*) i Norwegii (NRC, *the Norwegian Registry of Cancer*) wykazano, że najczęstsze NENs układu pokarmowego wywodzą się z jelita cienkiego lub odbytnicy (zapadalność ok. 1,2/100 000/rok), trzustki (ok. 0,8/100 000/rok), żołądka lub wyrostka robaczkowego (ok. 0,4/100 000/rok) [3–6]. Obecnie ogólny

wskaźnik występowania tych nowotworów wynosi średnio 35 przypadków/100 000.

Pomiędzy rokiem 1997 a rokiem 2012 częstość występowania GEP-NENs wzrosła 6-krotnie. Częściej też rozpoznaje się NENs o zasięgu miejscowym i regionalnym niż z obecnością odległych przerzutów. Wykrywalność NENs ciągle stale zwiększa się, na przykład od roku 1973 do roku 2004 zapadalność na NENs zwiększyła się z 2,1 do 5,25 nowych przypadków na 100 000 osób/rok z najczęściej opisywanym ogniskiem pierwotnym w jelicie cienkim (37,4%). Od roku 2000 NENs odbytnicy rozpoznawane są częściej niż NENs jelita cienkiego [2, 6–8]. Dane SEER wskazują, że występowanie GEP-NETs w Stanach Zjednoczonych wynosiło 3,56/100 000/rok. W Europie częstość występowania GEP-NETs również ulega zwiększeniu — od 1,33 do 2,33/100 000 populacji/rok, jednak dane te pochodzą z różnych rejestrów i są głównie retrospektywne. Notuje się przewagę zachorowań wśród mężczyzn (5,35/100 000/rok) w porównaniu z kobietami (4,76/100 000/rok) [1, 5–7]. Znacząca większość NENs to guzy sporadyczne, wysokozróżnicowane. Czasem jednak GEP-NETs wywodzące się z trzustki, dwunastnicy, żołądka oraz znacznie rzadziej z grasicy i płuc mogą stanowić jeden z elementów zespołu MEN-1 (*multiple endocrine neoplasia type 1*). Guzy neuroendokrynne trzustki (PanNETs, *pancreatic neuroendocrine tumors*) mogą również wiązać się z zespołem von Hippel-Lindau (VHL, *Von Hippel-Lindau syndrome*), ze stwardnieniem guzowatym (TSC, *tuberous sclerosis complex*) oraz neurofibromatozą. W tych chorobach wrodzonych NETs mogą występować wieloogniskowo, a także 10–20 lat wcześniej niż w chorobach sporadycznych. Częstość podłoża dziedzicznego (MEN-1, VHL) szacuje się na około 5%. Badania genomu ujawniły obecność mutacji zarodkowych dotyczących na przykład *MUTYH*, *CHEK2*, *BRCA2* i skłonności do PanNETs u około 17% badanej populacji [1].

2. Diagnostyka

2.1. Diagnostyka biochemiczna

W diagnostyce biochemicznej NENs uwzględnia się markery nieswoiste i swoiste.

A. Markery nieswoiste

Najczęściej stosuje się oznaczenie stężenia chromograniny A (CgA, *chromogranin A*) w surowicy (rzadziej w osoczu) [1, 8, 9]. We krwi CgA jest stosunkowo stabilnym białkiem. Jednakże istnieją różne metody oznaczania stężenia CgA: radioimmunologiczne (RIA, *radioimmunoassay*) lub enzymatyczne (ELISA, *enzyme-linked immunoabsorbent assay test*) w surowicy lub osoczu [9]. Niestety, nie ma międzynarodowych standardów CgA i różnice pomiędzy dostępnymi testami są znaczące. Do monitorowania przebiegu choroby wskazane jest oznaczanie CgA tą samą metodą [7]. Eksperti Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynnych (ENETS, *European Neuroendocrine Tumor Society*) podkreślają w swoich ostatnich zaleceniach, że CgA może być pomocne w rozpoznaniu, ocenie odpowiedzi na leczenie oraz wykrywaniu postępu i wznowy we wczesnym stadium. Wskazują jednak na pilną potrzebę standaryzacji oznaczania CgA [2].

Innym nieswoistym markerem NENs jest neuronospecyficzna enolaza (NSE, *neuron-specific enolase*). Charakteryzuje się ona mniejszą czułością i specyficznością (30–50%) w diagnozowaniu GEP-NENs w porównaniu z CgA [9]. Jej podwyższone stężenie obserwuje się w rakach neuroendokrynnych. Czułość tego markera wynosi 63% w wielkokomórkowym raku neuroendokrynnym (LCNEC, *large cell NEC*) i 62% w drobnokomórkowym raku neuroendokrynnym (SCNEC, *small cell NEC*). Stężenie NSE jest także niezależnym czynnikiem prognostycznym NEC. Znacznie niższa jest jego czułość w NET G1 i G2, wynosi odpowiednio 19% i 54%. Jednoczesne oznaczenie CgA i NSE wykazuje większą czułość i specyficzność rozpoznania NEN [10, 11].

Polipeptyd trzustkowy (PP, *pancreatic polypeptide*) może być użytecznym markerem nieczynnych hormonalnie NENs trzustki, szczególnie wchodzących w skład zespołu MEN-1 [12].

Duże nadzieje pokłada się w nowych markerach molekularnych, z których najbardziej obiecującym jest NETest. Za jego pomocą analizuje się profil ekspresji wybranych transkryptów genowych, charakterystycznych dla NEN. Wykonywanie tego testu jest uzasadnione zarówno na etapie rozpoznania NEN, jak i w celu monitorowania przebiegu choroby, odpowiedzi na leczenie i wczesnego wykrywania progresji [13–15].

Potencjalnymi biomarkerami NEN są ponadto krążące mikroRNA, między innymi dzięki występowaniu

i stabilności w płynach ustrojowych oraz swoistości dla danego nowotworu [16–18].

B. Markery swoiste

Wybór oznaczanych specyficznych markerów GEP-NENs zależy od obrazu klinicznego i typu podejrzanego nowotworu [19–22].

Najczęstszym zespołem objawów klinicznych związanych z czynnością hormonalną NET jest zespół rakowiaka. Obraz kliniczny omówiono w zaleceniach dotyczących NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego [23]. Postać klasyczna jest zależna głównie od nadmiernego wydzielania serotoniny. Postać atypową obserwuje się w rakowiakach płuc oraz w NEN żołądka i zależy ona od nadmiernego wydzielania serotoniny, 5-hydrokstytryptofanu (5-HT, *5-hydroxytryptamine*; prekursor serotoniny) i/lub histaminy.

Badaniem przesiewowym w kierunku zespołu rakowiaka jest dwukrotne oznaczenie dobowego wydalania metabolitu serotoniny — kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA, *5-hydroxyindoleacetic acid*) w moczu, przy zachowaniu odpowiedniej diety. Należy również pamiętać o konieczności zakwaszenia moczu w trakcie zbiórki [7, 20, 24, 25] oraz możliwych wynikach fałszywie dodatnich i ujemnych [4].

Biorąc pod uwagę, iż u około 20% chorych ze źle kontrolowanym zespołem rakowiaka rozwija się rakowiakowa choroba serca [26], wydaje się zasadne oznaczanie najbardziej użytecznego do tej pory biomarkera rakowiakowej choroby serca — N-końcowego peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro B-type natriuretic peptide*), który jest biomarkerem zarówno diagnostycznym, jak i prognostycznym zająca serca [27].

Guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego (głównie trzustki) mogą być przyczyną ektopowej produkcji: korykotropiny (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*), hormonu uwalniającego hormon wzrostu (GHRH, *growth hormone releasing hormone*), wazopresyny, białka podobnego do parathormonu (PTHrP, *parathyroid hormone-related protein*). Diagnostyka w kierunku zespołów ektopowych jest uzależniona od objawów klinicznych [7].

U wszystkich chorych z NENs typu *foregut*, a w szczególności u chorych z NEN grasicy, dwunastnicy (*gastrinoma*) oraz trzustki, należy wykonać badania w kierunku zespołu MEN-1 [28]. Do podstawowych badań przesiewowych w MEN-1 zalicza się ocenę stężenia wapnia zjonizowanego lub całkowitego, parathormonu (*intact PTH*), gastryny, prolaktyny i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*). U chorych, u których podejrzewa się MEN-1, należy rozważyć wykonanie badań molekularnych w celu stwierdzenia mutacji w genie *MEN-1* kodującym meninę [7, 11].

NETest jest nowym krążącym biomarkerem nowotworów neuroendokrynych z potencjalnym zastosowaniem w rozpoznawaniu, monitorowaniu aktywności oraz postępu choroby [1, 29–31]. Badanie NETest obejmuje pomiar krążących we krwi transkryptów neuroendokrynych [32]. Wynik testu uzyskuje się za pomocą oceny algorytmicznej i jest on wyrażony jako wskaźnik aktywności choroby w zakresie od 0 do 100%. Wynik ujemny testu (< 20%) wyklucza NEN lub świadczy o radykalnym usunięciu choroby; dodatni wynik testu ($\geq 20\%$) koreluje z rozpoznaniem NEN bez identyfikacji lokalizacji ogniska pierwotnego [29, 30]. Kliniczne zastosowanie NETestu obejmuje także identyfikację choroby mikroskopowej [33, 34], ocenę radykalności leczenia operacyjnego [15, 35], monitorowanie skuteczności między innymi leczenia analogami somatostatyny [13], terapii radioizotopowej [36] oraz ocenę postępu choroby [37]. Wynik testu w przedziale 20–40% wskazuje na stabilizację choroby, natomiast wynik w zakresie 41–100% — na progresję choroby [38, 39]. Na podstawie doświadczeń z NETestem opracowano nowy wskaźnik, tak zwany PPQ (*PRRT predictive quotient*), pozwalający z 95-procentową dokładnością przewidzieć odpowiedź na leczenie radioizotopowe [40, 41]. Metaanaliza oceniająca parametry NETestu jako klinicznego biomarkera wykazała diagnostyczną skuteczność testu na poziomie 95–96% oraz dokładność w różnicowaniu stabilizacji od progresji choroby wynoszącą 84,5–85,5% [42].

Udział polskiej populacji w badaniach nad klinicznym zastosowaniem NETestu potwierdza wcześniejsze doniesienia o jego użyteczności w rozpoznawaniu NENs układu pokarmowego [33, 43], oddechowego [44–46], *pheochromocytoma* oraz *paraganglioma* [29, 30, 47], a także korelacji z badaniami obrazowymi [43] oraz aktywnością (postępem) choroby [13, 43, 46, 48]. Porównanie użyteczności klinicznej NETestu oraz krążącej chromograniny A wykazało znaczną przewagę biomarkera molekularnego w diagnostyce oraz monitorowaniu NENs [48–51].

Przedstawione dane literaturowe wskazują na potencjalną kliniczną użyteczność NETestu. Zastosowanie NETestu w codziennej praktyce klinicznej umożliwi optymalne umiejscowienie testu w algorytmach postępowania w polskiej populacji chorych z NEN.

Szczegółową diagnostykę biochemiczną omówiono w rekomendacjach dotyczących nowotworów neuroendokrynych żołądka i dwunastnicy [52], jelita cienkiego [23], jelita grubego [53] i trzustki [54].

Minimalny zakres badań biochemicznych

1. U chorych z rozpoznany NEN, oznaczenie CgA jest przydatne w monitorowaniu przebiegu choroby [IV, 2B]♦.

2. Badanie stężeń hormonów i substancji specyficznych dla danego zespołu, zależnie od występujących u pacjenta objawów klinicznych.

3. W przypadku podejrzenia MEN-1 wskazane jest oznaczenie stężenia wapnia zjonizowanego, parathormonu (PTH), hormonów przysadki (głównie prolaktyny) oraz należy rozważyć wykonanie badań genetycznych [IV, 2A]♦.

2.2. Diagnostyka patomorfologiczna

2.2.1. Klasyfikacja histopatologiczna NEN

W 2000 roku wprowadzono ujednoczoną klasyfikację histologiczną Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) i ENETS dla nowotworów neuroendokrynych układu pokarmowego. GEP-NENs wywodzą z 15 typów komórek rozproszonego systemu neuroendokrynego (DES, *diffuse endocrine system*) zlokalizowanych w narządach przewodu pokarmowego (przetyku, żołądka, dwunastnicy, jelicie cienkim czczym i krętym, wyrostku robaczkowym, okrężnicy, odbytnicy) oraz trzustce, wątrobie i drogach żółciowych. Klasyfikację histologiczną GEP-NENs uaktualniono w 2010 roku. Dwie cechy mikroskopowe: stopień zróżnicowania i stopień histologicznej dojrzałości (G, *Grade*) były podstawą do podziału guzów na trzy kategorie. Kluczowym kryterium tego podziału była cecha G oceniana na podstawie indeksu proliferacyjnego Ki-67 i liczby figur podziału w 10 dużych polach widzenia (dpw). Uwzględniając powyższe cechy nowotworów, GEP-NENs podzielono na dwie główne kategorie z podtypami:

Guzy neuroendokryne wysokozróżnicowane, o niskiej złośliwości (WD-NETs, *well-differentiated neuroendocrine tumors*):

— NETs G1 — guzy neuroendokryne wysokodojrzałe;

— NETs G2 — guzy neuroendokryne średniodojrzałe.

Guzy neuroendokryne niskozróżnicowane, niskodojrzałe, o wysokiej złośliwości (PD-NENs, *poorly differentiated neuroendocrine neoplasms*):

— NENs G3 — guzy neuroendokryne niskodojrzałe/rak neuroendokryny (NEC, *neuroendocrine carcinoma*). Rozpoznanie PD-NET było równoznaczne z diagnozą raka neuroendokrynego.

Aktualizację klasyfikacji NENs WHO/ENETS z 2010 roku opublikowano w 2017 roku w odniesieniu do narządów endokrynych. Kategoria nowotworów neuroendokrynych trzustki (PanNENs, *pancreatic neuroendocrine neoplasms*) o morfologii wysokozróżnicowanej okazała się grupą heterogenną pod względem stopnia dojrzałości/złośliwości z podziałem na trzy podtypy; małego, średniego i dużego stopnia (*NET G1, G2, G3*). Natomiast termin „nowotwory niskozróżnicowane

NEC” odniósł się do raków neuroendokrynych drobno- i wielkokomórkowych. Wyróżnione typy histologiczne nieczynnych hormonalnie neuroendokrynych nowotworów trzustki (NF-PanNENs, *non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms*) stały się podstawą do kolejnej aktualizacji klasyfikacji wszystkich NENs układu pokarmowego w 2019 roku [55]. W 2019 roku klasyfikacja GEP-NETs została zaakceptowana i ostatecznie opracowana przez Międzynarodową Agencję ds. Badań nad Rakiem (IARC, *International Agency for Research on Cancer*) WHO w formie nowej, piątej edycji Klasyfikacji WHO, opublikowanej jako „niebieskie księgi WHO” [56]. Po raz pierwszy w 2019 roku „niebieska księga WHO” włączyła GEP-NETs jako osobną grupę nowotworów do poszczególnych narządów układu pokarmowego. W tabeli 1 przedstawiono klasyfikację i kryteria (*grading*) podziału GEP-NENs według klasyfikacji WHO 2019.

Oceny stopnia dojrzałości NENs dokonuje się na podstawie dwóch cech: liczby figur podziału liczonych na 2 mm² oraz indeksu proliferacyjnego Ki-67. Według kryteriów sprzed 2019 roku liczbę figur podziału liczono w 10 dpw. Z uwagi jednak na różnice w polu widzenia w różnych mikroskopach przyjęto zasadę oceny mitoz liczoną w polu o powierzchni 2 mm². Kryteria tej oceny przedstawiono w tabeli 2.

2.2.2. Obowiązkowe i warunkowe metody badania patomorfologicznego NEN

W wytycznych opracowanych przez ENETS przedstawiono zasady badania materiału w zależności od jego rodzaju. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa nie jest zalecana jako metoda diagnostyczna w przypadku braku rozpoznania guza pierwotnego. Może ona być zastosowana w przypadku użycia metody *cell block* lub w celu potwierdzenia przerzutu o znanym punkcie wyjścia [57–59].

Zasady opracowania materiału biopsyjnego z guza pierwotnego lub przerzutów oraz materiału operacyjnego zamieszczono w poprzedniej edycji niniejszych zaleceń [4].

Minimalny zakres badań patomorfologicznych

1. W diagnostyce patomorfologicznej małej biopsji (wycinki ze zmiany) zaleca się ustalenie rozpoznania typu nowotworu, wysokozróżnicowanego — NET, niskozróżnicowanego — NEC lub mieszanego — MiNEN (*mixed neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasm*) i stopnia dojrzałości nowotworu (G1, G2, G3 w przypadkach NET). Wielkość materiału biopsyjnego może być jednak zbyt mała i niereprezentatywna dla całego guza. W diagnostyce materiałów operacyjnych oraz polipów z utkaniem

Tabela 1. Klasyfikacja i kryteria (G, *grading*) podziału nowotworów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NENs) według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) 2019 [55]

Terminologia	Stopień zróżnicowania	Stopień dojrzałości (G)	Liczba figur podziału/2 mm ²	Indeks proliferacyjny Ki-67
NET G1	Wysokozróżnicowane	Niski	< 2	< 3%
NET G2		Średni	2–20	3–20%
NET G3		Wysoki	> 20	> 20% Zwykle do 50%
Rak neuroendokryny drobnokomórkowy	Niskozróżnicowany	Zawsze wysoki	> 20	20%
Rak neuroendokryny wielkokomórkowy		Nie zalecane określanie cechy G		Zwykle powyżej 50%
MiNEN	Wysoko- lub niskozróżnicowany	Zmienny	Zmienny	Zmienny

NET (*neuroendocrine tumor*) — nowotwór neuroendokryny; MiNEN (*mixed neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasm*) — mieszany nowotwór neuroendokryny

Tabela 2. Kryteria oceny stopnia histologicznej dojrzałości (G, *grading*) według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) 2019 [55]

Sposób oceny stopnia histologicznej dojrzałości, cechy G, według WHO 2019	
Liczba figur podziału na 2 mm ²	Indeks proliferacyjny Ki-67
Liczba mitoz w 10 dużych polach widzenia, przy powiększeniu 40× i średnicy okularu 0,5 mm, wybranych spośród 50 pól wielkości 0,2 mm ²	Procent komórek wykazujących immunohistochemiczną ekspresję MIB1 w 500 komórkach w polach o największej aktywności (tzw. <i>hot spot</i>)

MIB1 — przeciwciało monoklonalne przeciwko antygenowi Ki-67

- NEN lub biopsji z wątroby, przy znanym punkcie wyjścia guza lub przy uzupełnieniu danych z badań obrazowych, rekomenduje się ocenę stopnia zaawansowania nowotworu według klasyfikacji TNM. Klinicznie przydatną cechą jest ocena marginesów odcięcia polipa z utkaniem NET po jego endoskopowym wycięciu (obowiązkowo w przypadku NET jelita grubego) lub marginesów chirurgicznych w materiale operacyjnym. Rozpoznanie patomorfologiczne NEN należy w każdym przypadku potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi z oceną ekspresji CgA, synaptofizyny i aktywności proliferacyjnej Ki-67 z przeciwciałem MIB1. W przypadku oceny stopnia dojrzałości (cechy G) zaleca się precyzyjne określenie liczbą procentu komórek z ekspresją przeciwciała MIB1.
- Minimalny raport histopatologiczny materiału operacyjnego z NEN powinien zawierać następujące dane:
 - dane kliniczne: miejsce lokalizacji anatomicznej, objawy kliniczne w przypadkach nowotworów czynnych hormonalnie oraz nazwę procedury endoskopowej lub chirurgicznej;
 - cechy makroskopowe: opis guza z określeniem jego lokalizacji, wielkości, wyglądu na przekroju, stosunku do tkanek otaczających i marginesów chirurgicznych zgodnie z wytycznymi narządowymi;
 - cechy mikroskopowe: określenie typu histologicznego z opisem struktur histoformatywnych guza i typu komórki, ocena indeksu proliferacyjnego Ki-67/MIB1 oraz liczby figur podziału badanego w obszarach o najwyższej aktywności (hot spot) według systemu ENETS/WHO (G1–G3) oraz określenie stopnia histologicznej dojrzałości (cecha G) z dokładnym określeniem liczbą procentu komórek MIB1(+);
 - opis histopatologicznych parametrów inwazyjności nowotworu: angiolimfoinwazji, naciekania nerwów, obecności martwicy, naciekania torebki (pseudotorebki) guza oraz określenie głębokości naciekania narządu oraz przylegających tkanek, narządów;
 - określenie ekspresji immunohistochemicznej: obowiązkowo CgA, synaptofizyny i Ki-67 z użyciem przeciwciała MIB1 oraz warunkowo, na zlecenie klinicystów, innych markerów hormonalnych;
 - opis przerzutów nowotworu, jeśli są obecne;
 - opis marginesów chirurgicznych;
 - opis dodatkowych parametrów, jeśli są obecne, takich jak zapalenia, innej komponenty nowotworowej;
 - rozpoznanie (diagnoza patomorfologiczna).
 - Raport histopatologiczny powinien być zakończony diagnozą zawierającą następujące parametry:
 - obowiązkowo typ nowotworu według klasyfikacji WHO z 2019 roku;

- obowiązkowo stopień histologicznej dojrzałości (G) według wytycznych WHO z 2019 roku;
- obowiązkowo stopień patologicznego zaawansowania pTNM według kryteriów ENETS i/lub TNM AJCC/UICC (*American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control*) z określeniem roku edycji;
- ocena marginesów polipektomii lub marginesów chirurgicznych;
- warunkowo ocenę typu dominującej komórki;
- poziom przedoperacyjny w przypadkach wydzielania insuliny, gastryny, serotoniny;
- sugestię punktu wyjścia nowotworu w przypadkach guzów wątroby lub przerzutów do węzłów chłonnych przy nieznanym punkcie wyjścia NEN [I, 1]♦.

Szczegółową diagnostykę patomorfologiczną uwzględniającą stopień patologicznego zaawansowania pTNM według kryteriów ENETS i/lub TNM AJCC/UICC omówiono w rekomendacjach dotyczących nowotworów neuroendokrynnych żołądka i dwunastnicy [52], jelita cienkiego [23], jelita grubego [53] oraz trzustki [54].

2.3. Diagnostyka lokalizacyjna

Diagnostyka obrazowa NENs wiąże się z wieloma trudnościami wynikającymi z małych rozmiarów zmian, często nietypowego położenia i niecharakterystycznych objawów klinicznych. Z tego względu konieczne jest stosowanie różnych metod obrazowych zarówno o charakterze anatomicznym, jak i czynnościowym.

Wśród technik obrazowania anatomicznego wykorzystuje się:

- ultrasonografię (USG, *ultrasonography*), szczególnie ultrasonografię endoskopową (EUS, *endoscopic ultrasonography*);
- tomografię komputerową (CT, *computed tomography*);
- tomografię rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*);
- endoskopię;
- endoskopię kapsułową (VCE, *video capsule endoscopy, wireless endoscopy*);

Klasyczne metody obrazowe (CT, USG, MRI) są przydatne przede wszystkim w ocenie stopnia zaawansowania choroby oraz w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie. Spełniają również podstawową funkcję w planowaniu leczenia chirurgicznego ogniska pierwotnego. Umożliwiają także wykonanie biopsji cienko- lub gruboigłowej.

W ostatnich latach znacząco rozwinęły się techniki endoskopowe. Zwiększyła się również dostępność do nich. Metody te pozwalają obecnie nie tylko na wykonywanie procedur diagnostycznych, ale również leczniczych.

Ważnym osiągnięciem w diagnostyce NENs było wprowadzenie badań scyntygraficznych obrazujących ekspresję układu receptorów somatostatynowych (SRI, *somatostatin receptor imaging*). Badania te mają charakter czynnościowy, określają gęstość receptora somatostatynowego (SRD, *somatostatin receptor density*), pozwalają na charakterystykę zmian chorobowych na poziomie molekularnym [60, 61].

Aktualnie w praktyce klinicznej stosuje się badania z agonistami receptorów somatostatynowych znakowanymi ^{68}Ga : [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE i [^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC lub $^{99\text{m}}\text{Tc}$: [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-HYNIC-TATE i [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-HYNIC-TOC [62].

Badania z wykorzystaniem wymienionych metod charakteryzują się większą czułością w rozpoznawaniu pierwotnych ognisk chorobowych oraz przerzutów do kości i płuc.

Zastosowanie wspólnie technik obrazowania morfologicznego i czynnościowego pozwoliło na zwiększenie czułości i swoistości metod diagnostycznych stosowanych w NENs [63–66].

Zarówno badania morfologiczne, jak i czynnościowe stosuje się w: ocenie rozległości choroby, ustaleniu położenia ogniska pierwotnego, ustaleniu postępowania chirurgicznego, ocenie odpowiedzi na postępowanie lecznicze, kwalifikacji do leczenia radioizotopowego.

2.3.1. Ultrasonografia

2.3.1.1. Ultrasonografia przezbrzuszną

Badanie USG, ze względu na szeroką dostępność i niskie koszty, jest najczęściej pierwszym wykonywanym badaniem obrazowym. Czułość badania zależy od położenia ogniska chorobowego, doświadczenia lekarza wykonującego badanie oraz warunków anatomicznych i technicznych [4].

W praktyce klinicznej badanie USG znajduje zastosowanie przede wszystkim we wstępnej diagnostyce guzów endokrynych trzustki oraz zmian przerzutowych w wątrobie. Ze względu na ograniczenia techniczne USG jest badaniem mało przydatnym w ocenie pozostałych części przewodu pokarmowego [4, 67].

Obraz NEN w badaniu USG jest niecharakterystyczny. Guz jest często wyraźnie odgraniczony, hipoechogeniczny, czasem z hiperechogeniczną otoczką, ogniskami martwicy, zwapnieniami. Guz może jednak mieć również charakter hiper- lub izoechogeniczny. Większość ognisk chorobowych wykazuje w badaniu dopplerowskim bogate unaczynienie [4, 67].

Czułość przezbrzusznego badania USG w diagnostyce ognisk przerzutowych w wątrobie wynosi 82–88%, a swoistość 92–95% [67, 68]. Czułość metody w rozpoznawaniu guzów trzustki jest znacznie mniejsza i wynosi 39% (17–79%) [57, 69, 70]. Użyteczne w dia-

gnostyce ultrasonograficznej NENs jest zastosowanie kontrastu (CEUS, *contrast-enhanced ultrasonography*); 78–86% ognisk chorobowych wykazuje wzmocnienie kontrastowe w fazie tętnicznej. W związku ze zwykle bogatym unaczynieniem guzów neuroendokrynych pacjenci z rozpoznaniem NET są dobrymi kandydatami do CEUS. Metoda ta pozwala prognozować odpowiedź guza na leczenie, może być także cennym uzupełnieniem wielofazowego badania TK, co zmniejsza dawkę promieniowania, jaką w trakcie diagnostyki i terapii otrzymuje pacjent [71, 72]. Czułość badania CEUS w diagnostyce przerzutów do wątroby zwiększa się do 99% [73].

2.3.1.2. Ultrasonografia endoskopowa

Obecnie badanie EUS jest stosowane w diagnostyce NEN trzustki, żołądka, dwunastnicy i końcowego odcinka jelita grubego [67]. Niewielka odległość między źródłem ultradźwięków a badanym obiektem umożliwia użycie fali ultradźwiękowej o wyższej częstotliwości niż w konwencjonalnym aparacie USG. Dzięki temu uzyskuje się znacznie lepszą rozdzielczość obrazu [4].

Wśród uznanych wskazań do EUS należy wymienić ocenę miejscowego zaawansowania zmian nowotworowych przewodu pokarmowego, diagnostykę zmian podśluzówkowych oraz chorób trzustki i dróg żółciowych. Badanie pozwala na uwidocznienie zmiany chorobowej o małej średnicy oraz ocenę okolicznych węzłów chłonnych. Metoda umożliwia także dokładne określenie stosunków anatomicznych (położenie guza w stosunku do dróg żółciowych i głównych naczyń) oraz głębokość naciekania ściany przewodu pokarmowego [4].

Badanie EUS jest szczególnie przydatne w diagnostyce NEN trzustki (ze względu na ich z reguły niewielkie rozmiary), ogólnie czułość metody to 82–93%, a specyficzność 86–95% [74]. Parametry te zależą od umiejscowienia ogniska chorobowego: dla guzów położonych w obrębie głowy i trzonu trzustki czułość metody wynosi około 90% (77–100%), dla guzów położonych obwodowo — 75–80% [66, 69, 70]. Swoistość metody oceniana jest na 98% [75]. W diagnostyce ognisk chorobowych położonych w trzustce u osób z grupy wysokiego ryzyka EUS jest metodą bardziej czułą niż CT [76].

Przezodbytnicza EUS jest najbardziej czułą metodą w przedoperacyjnej ocenie miejscowego stopnia zaawansowania guzów odbytnicy; czułość metody w ocenie guza i nacieku ściany odbytnicy wynosi 76–93%, a przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych — 61–88% [77, 78].

2.3.1.3. Ultrasonografia śródoperacyjna

Śródoperacyjne badanie ultrasonograficzne (IOUS, *intra-operative ultrasonography*) jest stosowane przede

wszystkim w rozpoznawaniu zmian ogniskowych w trzustce. Czułość tej techniki wynosi 90% (74–96%), zwłaszcza w połączeniu ze śródoperacyjną oceną palpacyjną [79–81].

2.3.1.4. Ultrasonografia wewnętrzprzewodowa

Minisondy mogą być wprowadzane przez kanał biopsyjny endoskopu do przewodów trzustkowego lub żółciowego. Technika ta umożliwi ocenę wnętrza przewodu i jego ściany (IDUS, *intraductal sonography*). Pozwala to na lepsze niż w przypadku EUS uwidocznienie NEN trzustki w bezpośrednim sąsiedztwie przewodu trzustkowego oraz zmian w jego świetle. Czułość badania wynosi około 94% [82] i zwiększa się niemal do 100% dla zmian w przewodzie trzustkowym większych niż 3 mm [83, 84].

2.3.2. Badania endoskopowe

Badania endoskopowe mają podstawowe znaczenie w diagnostyce zmian o charakterze nowotworów neuroendokrynych wywodzących się ze ściany żołądka, dwunastnicy i jelita grubego [85, 86].

Wykorzystanie kolonoskopii jako narzędzia służącego do wczesnego wykrywania raka jelita grubego pozwoliło na rozpoznawanie zmian o charakterze GEP-NEN nie tylko w odbytnicy i okrężnicy, ale także w dystalnym odcinku jelita cienkiego. Należy podkreślić, że zmiany te najczęściej znajdowane są przypadkowo w trakcie badań wykonywanych z powodu niecharakterystycznych objawów, jak dyspepsja, niedokrwistość lub właśnie w trakcie badań przesiewowych. Guzy neuroendokryne mają zwykle postać polipowatego uniesienia śluzówki i często dopiero badanie histopatologiczne pozwala na ustalenie właściwego rozpoznania [2, 87]. Wielkość zmiany, stopień infiltracji ściany przewodu pokarmowego oraz ewentualna obecność przerzutów lokoregionalnych wpływają na strategię leczniczą i mogą być ocenione na podstawie EUS. Badanie to pozwala również na uzyskanie materiału do oceny histopatologicznej [2, 88].

Panendoskopia (ezofagogastroduodenoskopia, endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego) oraz kolonoskopia z ileoskopią są niejednokrotnie pierwszymi badaniami wykonywanymi u chorych z podejrzeniem lub rozpoznaniem NEN o nieznanym punkcie wyjścia, po stwierdzeniu przerzutów w węzłach chłonnych lub wątrobie [4, 87]. Sytuacja taka jest częsta w przypadku nowotworów neuroendokrynych wywodzących się zwłaszcza z jelita cienkiego, a ustalenie lokalizacji ogniska pierwotnego może mieć znaczenie dla wyboru optymalnej metody postępowania pomimo wcześniejszego uzyskania rozpoznania na podstawie badania histopatologicznego i immunohistochemicznego materiału pobranego w czasie celowanej biopsji

przerzutu. W razie wątpliwości wskazane jest wykonanie badania górnego odcinka przewodu pokarmowego endoskopem z optyką boczną, ponieważ pozwala on na lepszą ocenę okolicy brodawki dwunastniczej większej (Vatera). Poprawnie przeprowadzone badania endoskopowe w poszukiwaniu punktu wyjścia u chorych z przerzutami do wątroby pozwalają na wykrycie blisko 100% pierwotnych zmian zlokalizowanych w żołądku oraz 86% zmian w jelicie grubym [5, 89, 90].

Badanie jelita cienkiego jest obecnie możliwe dzięki wykorzystaniu endoskopii kapsułkowej i enteroskopii. Endoskopia kapsułkowa (VCE) jest nieinwazyjnym badaniem jelita cienkiego wykonywanym za pomocą jednorazowej, bezprzewodowej kapsułki. Kapsułka po połknięciu przez pacjenta przemieszcza się biernie przez przewód pokarmowy, pozwalając na ocenę śluzówki jelita cienkiego na całej jego długości. Badanie nie zastępuje panendoskopii ani kolonoskopii. Obecnie stosowane kapsułki nie są sterowalne i nie można powtórnie ocenić wybranego fragmentu jelita oraz nie pozwalają na pobranie materiału do badania histopatologicznego [5, 91, 92]. Ograniczeniem endoskopii kapsułkowej jest czas pracy baterii umieszczonej w kapsule. Z tego względu u części chorych z zaburzeniami perystaltyki końcowy odcinek jelita krętego może pozostać niezbadany. Najczęstszym powikłaniem endoskopii kapsułkowej (0,75% wszystkich badań) jest uwięzienie kapsułki w zwężeniu jelita cienkiego spowodowanym bądź stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych, innymi chorobami (np. chorobą Crohna) lub właśnie guzem neuroendokrynym. Trzeba bowiem pamiętać, że NEN jelita cienkiego ze względu na wydzielane czynniki wzrostowe prowadzące do odczynów desmoplastycznych krezki mogą powodować istotne zwężenia jelita [4, 93]. Aktualne doniesienia wskazują na stosunkowo małą czułość badania z użyciem kapsułki endoskopowej w rozpoznawaniu zmian typu *midgut*. Czułość badania, zwłaszcza w detekcji zmian podśluzówkowych i rosnących ekscentrycznie, wynosi około 45%. Guzy jelita cienkiego rozpoznawane są najczęściej przypadkowo, na przykład w trakcie diagnostyki krwawienia do przewodu pokarmowego [4, 93–95].

Metodą diagnostyczną pozwalającą na ocenę jelita cienkiego z możliwością pobrania materiału do badania histopatologicznego i ewentualnym zastosowaniem terapii endoskopowej jest enteroskopia wspomaganą balonem (jedno-, dwubalonowa) lub spiralna [96, 97]. W czasie jej wykonywania istnieje możliwość jednoczesnego zastosowania EUS z użyciem miniatury głowic o średnicy zewnętrznej 2 mm lub 2,6 mm, wprowadzanych przez kanał biopsyjny enteroskopu [4, 96]. Endoskopia kapsułkowa i enteroskopia są metodami uzupełniającymi się. Nieinwazyjna VCE pozwala na

wstępne ustalenie położenia ogniska chorobowego, natomiast enteroskopia umożliwia pobranie materiału do badania histopatologicznego i przeprowadzenie zabiegów terapeutycznych [4, 97, 98].

Pełną ocenę jelita cienkiego w trakcie enteroskopii uzyskuje się u około 80% chorych, a skuteczność diagnostyczna badania wynosi około 55% [99–101].

2.3.3. Tomografia komputerowa

Badanie CT z użyciem spiralnego, wielorzędowego tomografu (MDCT, *multidetector computed tomography*) jest obecnie metodą standardową w ocenie położenia ognisk chorobowych i określeniu stopnia zaawansowania NEN. Tomografię komputerową wykorzystuje się również do monitorowania efektów leczenia. Badanie to wykazuje jednak stosunkowo małą czułość w lokalizacji ogniska pierwotnego, jeżeli pacjent jest badany bez właściwego przygotowania, z użyciem niewłaściwego protokołu. Dla następujących lokalizacji istnieją oddzielne protokoły badania, wymagające także odmiennego przygotowania pacjenta: badanie trzustki odbywa się w protokole wielofazowym obejmującym oprócz fazy natywnej fazę tętniczną, mięśzową (tętniczną późną), wrotną i w niektórych przypadkach opóźnioną. Kolejną procedurą to badanie żołądka, dwunastnicy oraz jelita cienkiego, które polega na rozciągnięciu przewodu pokarmowego poprzez wypełnienie jego światła płynem o pochłanianiu niższym niż ściana jelita [4, 102, 103]. Podobne przygotowanie do badania można wykorzystać w ocenie okrężnicy, choć zwykle badana jest ona w kolonografii CT. Do badania przewodu pokarmowego zaleca się podanie między 900 a 2000 ml płynu, który powinien być miernie hyperosmotyczny, aby odpowiednio rozciągnął cewę pokarmową. Jednym z częstszych błędów prowadzącym do fałszywie dodatnich rozpoznań jest słabo rozprężone jelito i opisanie skurczu jelita jako patologii [103]. Z kolei nieadekwatnie niskie parametry prądów w trakcie badania prowadzą do wyników fałszywie ujemnych [104].

W zależności od sposobu wypełnienia światła przewodu pokarmowego badanie przyjmuje nazwę „enterografia CT” (jeśli pacjent wypija kontrast o niskim pochłanianiu) lub „enterokliza CT” (jeśli zostanie on podany z użyciem sondy wprowadzonej do jelita cienkiego). Po uzyskaniu właściwego wypełnienia przewodu pokarmowego wykonywane jest badanie CT przed dożylnym podaniem kontrastu i po nim. Skanowanie po dożylnym podaniu kontrastu powinno się odbywać dwufazowo — w fazie tętnicznej i wrotnej, z objęciem całości jelit oraz wątroby — w celu ujawnienia ewentualnych przerzutów [4]. Enterokliza CT wykazuje czułość 92,8% i specyficzność 99,2% w wykrywaniu małych guzów jelita cienkiego [105]. Morfologiczny wykładnik guza neuroendokrynnego w jelicie cienkim czy żołądka

to najczęściej hiperwaskularyzowana masa wpuklająca się w obręb światła przewodu pokarmowego [i wymagająca różnicowania z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumor*)], rzadziej widoczne jest wyłącznie pogrubienie ściany [106]. Oprócz bezpośrednio widocznego w jelicie guza możliwe jest zobrazowanie zmian pozajelitowych, takich jak przerzut do tkanki tłuszczowej krezki z odczynem desmoplastycznym lub bez niego, ze zwapnieniami lub bez, zmienione przerzutowo lokalne węzły chłonne, przerzuty do wątroby, wodobrzusze [106, 107].

Obecność nowotworu neuroendokrynnego w jelicie cienkim stymuluje reakcję desmoplastyczną w tkance tłuszczowej okołojelitowej, co może prowadzić do upośledzenia ukrwienia w dorzeczu naczyń objętych odczynem desmoplastycznym, a także do niedrożności jelita cienkiego [105]. Do objawów wskazujących na złośliwy charakter guza należą: duża objętość, martwica, cechy naciekania tkanek sąsiadujących (zmiany te występują u ok. 20% chorych). W fazie tętnicznej najczęściej obserwuje się zmiany hiperdensyjne, rzadziej są one hipowaskularyzowane lub torbielowate. W fazie wrotnej guzy typu NET najczęściej są zmianami hipodensyjnymi, ponieważ ulegają szybkiemu wypłukaniu z kontrastu [4].

W diagnostyce guzów trzustki czułość badania CT wynosi 73% (63–82%), a swoistość — 96% (83–100%) [4, 108–110]. Czułość badania w ocenie zmian przerzutowych do wątroby wynosi 82% (78–100%), a swoistość — 92% (83–100%) [4, 58, 111–113]. W diagnostyce przerzutów pozawątrobowych czułość CT to 75% (63–90%), a swoistość — 99% (98–100%) [4, 57]. Dzięki wprowadzeniu do diagnostyki dwuenergetycznych CT i ocenie znormalizowanego wychwyty jodu (NIU, *normalized iodine uptake*) możliwe stało się zwiększenie czułości do 100%, a specyficzności do 90,2% w diagnostyce różnicowej hiperwaskularyzowanych przerzutów w wątrobie [114].

W ocenie monitorowania odpowiedzi na leczenie, ze względu na niewystarczającą czułość i swoistość pojedynczych badań, zaleca się stosowanie metod anatomicznych i czynnościowych łącznie [115].

W trakcie aktywnego leczenia badania kontrolne wykonuje się zależnie od dynamiki choroby i sposobu leczenia — nie częściej niż raz na trzy miesiące, zazwyczaj co pół roku. W trakcie obserwacji klinicznej o częstotliwości wykonywania badań kontrolnych decydują stan kliniczny pacjenta oraz wyniki badań biochemicznych, przy czym kontrola morfologiczna nie powinna być rzadsza niż raz w roku. Podstawową metodą obrazowania ze względu na dobrą dostępność i powtarzalność jest badanie CT natomiast w razie przeciwwskazań do CT bądź niezgodności obrazu uzyskanego w badaniu CT ze stanem klinicznym pacjenta zaleca się wykonanie MRI.

2.3.3.1. Kolonografia CT

W ocenie patologii jelita grubego preferowana jest klasyczna kolonoskopia umożliwiająca histopatologiczną weryfikację znalezisk, jednak w razie potrzeby można przeprowadzić badanie typu wirtualnej kolonoskopii (VC, *virtual colonoscopy*) z użyciem CT. Metoda ta pozwala na trójwymiarowe odwzorowanie ścian i zawartości jelita grubego. Do uzyskania doskonałych rekonstrukcji typu 3D konieczne jest wykonanie badania warstwą submilimetrową [4].

Badany wymaga odpowiedniego przygotowania, podobnie jak do tradycyjnej kolonoskopii. Przygotowanie polega na całkowitym opróżnieniu jelita grubego z mas kałowych i płynu (zalegające masy kałowe mogą być przyczyną wyników fałszywie dodatnich) [4, 116].

Pełna ocena badania obejmuje analizę topocanu i obrazów w przekrojach aksjalnych (traktowanych jako obrazy referencyjne) oraz analizę rekonstrukcji wielopłaszczyznowych i trójwymiarowych (m.in. algorytmy 3D typu nawigator). Nowością poprawiającą skuteczność interpretacji wyników jest komputerowe wspomaganie rozpoznania (CAD, *computer aide diagnosis*) [4].

Kolonografia CT jest bezpieczną i dobrze tolerowaną przez chorych metodą diagnostyczną. Czułość i swoistość metody jest porównywalna z klasyczną kolonoskopią.

Czułość kolonografii CT i kolonoskopii jest zbliżona; według różnych autorów wynosi 90% dla zmian większych niż 10 mm, 85% dla zmian większych niż 6 mm; czułość i swoistość w diagnostyce nowotworów złośliwych wynosi 88–100%, a nowotworów łagodnych — około 86% [117, 118]. Metoda ma niską czułość w wykrywaniu zmian płaskich i niewielkich rozmiarów, o czym należy zawsze pamiętać. Wykorzystywana jest rzadko ze względu na małą dostępność i wyraźną praktyczną przewagę klasycznej kolonoskopii.

Jakość uzyskanych obrazów zależy od współpracy i przygotowania chorego [116]. Metoda ta, stosowana w diagnostyce obrazowej od ponad 20 lat, jest aktualnie uznawana za lepszą, szybszą, tańszą i bezpieczniejszą metodę oceny wnętrza jelita grubego w porównaniu z klasyczną kolonoskopią, co umożliwia jej stosowanie w przypadku technicznych trudności w wykonaniu pełnego endoskopowego badania jelita grubego [119].

2.3.4. Badanie tomografii rezonansu magnetycznego

Czułość i swoistość MRI są zbliżone do CT w rozpoznawaniu zarówno ogniska pierwotnego, jak i przerzutów NEN [96]. Protokół badania uwzględnia wykonanie następujących obrazów/sekwencji:

- T1-zależne (SE, *spin-echo*);
- T1-zależne z saturacją sygnału tłuszczu;

- T1-zależne (GRE, *gradient-echo*) po podaniu środka kontrastowego (badanie dynamiczne i statyczne), cienkie warstwy aksjalne;
- 3D T1 GRE, z saturacją tłuszczu, przed dożylnym (*i.v.*, *intravenous*) podaniem kontrastu i po jego podaniu;
- T2-zależne (FSE, *fast spinecho*);
- T2-zależne z saturacją sygnału tłuszczu [120], zależne od dyfuzji (DWI, *diffusion-weighted imaging*) wraz z mapami pozornego współczynnika dyfuzji (ADC, *apparent diffusion coefficient*).

Guzy neuroendokryne wykazują sygnał hipointensywny na obrazach T1-zależnych i hiperintensywny na obrazach T2-zależnych (rzadko hipointensywny — jeśli zawierają dużą komponentę tkanki włóknistej), ulegają wyraźnemu wzmocnieniu po podaniu środka kontrastującego. Guzy torbielowate lub z ogniskami martwicy ulegają wzmocnieniu obrączkowemu. Sygnałem hipointensywnym na obrazach T1-zależnych charakteryzuje się 75% ognisk przerzutowych w badaniu MRI, większość z nich ulega silnemu wzmocnieniu po podaniu środka kontrastującego. Technika MRI pozwala również na wykonanie badania typu kolonografii MRI. Zalety i wady tej metody są zbliżone do wspomnianych w przypadku kolonografii CT [4].

Badanie MRI — przy zastosowaniu optymalnego protokołu — pozwala na rozpoznanie 80–95% ognisk przerzutowych w wątrobie [111, 118, 121, 122] oraz 73–93% NEN trzustki [111, 123]. W diagnostyce ognisk pozatrzustkowych i pozawątrobowych czułość badania jest znacznie mniejsza i wynosi 68–89% [124, 125].

Tomografię rezonansu magnetycznego całego ciała uważa się za badanie II rzutu w ocenie przerzutów do wątroby o wielkości poniżej 10 mm oraz w ocenie ognisk o niecharakterystycznym wzmocnieniu w badaniu CT. Badanie to zaleca się także u chorych uczulonych na jodowe środki kontrastowe stosowane w CT [4]. Sekwencja DWI pozwala na różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych — zarówno pierwotnych, jak i przerzutowych [126].

Pojawiają się również prace dotyczące użycia sekwencji DWI do badania całego ciała u pacjentów z NEN jako szczególnie czulej w wykrywaniu przerzutów [127, 128].

2.3.5. Enterokliza/enterografia CT/MRI

W celu oceny jelita cienkiego obecnie stosuje się enterografię/enteroklizę CT/MRI (*patrz wyżej*). Metody te zwiększają czułość CT do 100% [102, 129, 130]. W porównaniu z rutynową CT jamy brzusznej i miednicy mniejszej enterografia CT jest dwukrotnie skuteczniejsza w rozpoznawaniu patologii jelita cienkiego [74].

Techniki te pozwalają na identyfikację nawet niewielkich odcinkowych zgrubień ściany jelita, niewiel-

kich guzków śródściennych i odcinkowych zwężeń światła. Badanie MRI charakteryzuje się lepszą rozdzielczością tkankową niż CT, umożliwia ocenę warstw ściany jelita i stopnia naciekania jej przez guz. Zakresem badania powinno być objęte pole od poziomu wątroby do spojenia łonowego [4].

W enteroklizie CT/MRI kontrast jest podawany przez zgłębnik założony pod kontrolą fluoroskopową za zagięcie dwunastniczo-czcze. W enterografii/enteroklizie MR zaleca się stosowanie kontrastów dwufazowych do rozciągnięcia światła jelita [74].

Balon antyrefluksowy zapobiega cofaniu się środka kontrastowego do dwunastnicy. Po zakończeniu podawania środka kontrastującego wykonywane jest badanie MRI jamy brzusznej z zastosowaniem cewki powierzchniowej. Należy stosować szybkie sekwencje T1- i T2-zależne (np. HASTE, FIESTA), T2-zależne z saturacją sygnału tłuszczu oraz badanie po *i.v.* podaniu środka kontrastującego (obrazy T1-zależne), grubość warstw powinna wynosić 3–5 mm. Standardowo badany powinien być ułożony na plecach (pozycja na brzuchu jest niewygodna i pacjent nie jest w stanie w niej długo pozostać, dlatego stosuje się ją rzadziej, np. w przypadku obecności artefaktów). W przypadku enteroklizy CT po wypełnieniu światła jelita negatywnym środkiem kontrastowym (np. wodnym roztworem laktulozy) podaje się *i.v.* środek kontrastowy w objętości 1,5–2 ml/kg, z prędkością 3–4 ml/s, badanie wykonuje się w fazie tętnicznej uruchamianej z użyciem funkcji *smart prep* oraz z opóźnieniem 30–60 s (od 45. s — faza jelitowa), grubość warstw powinna wynosić między 1 mm a 3,0 mm [4, 102].

W enterografii CT/MRI kontrast podawany jest doustnie (*p.o.*, *per os*) godzinę przed badaniem. W badaniu MRI wskazane jest podanie *i.v.* leków zwalniających perystaltykę jelit [np. 1 ampułka buskolizyny 20 mg w 1 ml, możliwe podanie *i.v.* lub domięśniowe (*i.m.*, *intramuscular*), jeśli u pacjenta niewystępują przeciwwskazania] [4].

W enteroklizie MRI uzyskuje się lepszy stopień rozdęcia pętli jelitowych oraz możliwość oceny perystaltyki. Badanie jest jednak gorzej tolerowane przez chorych w porównaniu z enterografią. Czulość enterografii i enteroklizy CT jest porównywalna. Natomiast w związku z długim czasem akwizycji danych w MRI w tej metodzie zaleca się enteroklizę [4, 102]. Aktualne doniesienia wskazują na 86–94-procentową czulość i 95–97-procentową specyficzność enteroklizy MRI w wykrywaniu małych guzków jelita cienkiego [129].

Czas badania podczas enteroklizy CT jest krótszy w porównaniu z enteroklizą MRI. Dzięki temu jakość badania w mniejszym stopniu zależy od współpracy z pacjentem, a uzyskane obrazy zwykle są bardzo dobrej jakości, w związku z tym metodę uznaje się za

złoty standard w obrazowaniu jelita cienkiego, także w diagnostyce nowotworów neuroendokrynych [74]. Wiąże się ona jednak z ekspozycją chorego na promieniowanie jonizujące [4].

Minimalny zakres badań obrazowych

Wybór badania obrazowego zależy od lokalizacji ogniska pierwotnego i stopnia zaawansowania choroby: badania USG, CT, MRI, endoskopia [V, 2a]♦.

Szczegółowe badania dla poszczególnych narządów omówiono w rekomendacjach dotyczących nowotworów neuroendokrynych żołądka i dwunastnicy [52], jelita cienkiego [23], jelita grubego [53] i trzustki [54].

2.4. Diagnostyka radioizotopowa

2.4.1. Diagnostyka izotopowa z zastosowaniem znakowanych radioizotopami analogów somatostatyny

Obecnie w diagnostyce obrazowej NET badanie z zastosowaniem znakowanych radioizotopami analogów somatostatyny jest najbardziej czułą metodą. Radioizotopowe obrazowanie receptorów somatostatynowych (SRI, *somatostatin receptor imaging*) wykonywane jest techniką scyntygraficzną [badanie planarne, tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) lub SPECT/CT] lub techniką pozytonowej tomografii emisyjnej (PET/CT, *positron-emission tomography/computed tomography*). Czulość SRI zależy od metody wykonania (największa w badaniu techniką PET/CT) i wynosi 54–100% [1, 4, 131] dla większości typów i lokalizacji GEP-NETs. Wyjątek stanowi guz typu *insulinoma*, gdzie nadekspresję receptorów somatostatynowych stwierdza się w 50–60% przypadków [132].

Klinicznymi wskazaniami do zastosowania SRI są: lokalizacja ogniska pierwotnego, określenie stopnia zaawansowania choroby, monitorowanie chorego po przebytym radykalnym leczeniu chirurgicznym, ocena skuteczności stosowanego leczenia oraz kwalifikacja chorych do leczenia antyproliferacyjnego analogami somatostatyny (SSAs, *somatostatin analogs*) i celowanej terapii znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*), nazywaną też terapią radioligandową (RLT, *radioligand therapy*) [131].

Ponieważ w badaniu CLARINET potwierdzono efekt antyproliferacyjny lanreotydu w przypadku wykazania obecności receptorów dla somatostatyny z wychwytem co najmniej porównywalnym do wątroby, SRI powinno być wykonywane przed włączeniem SSA w celu antyproliferacyjnym [133]. W tej sprawie nie osiągnięto konsensusu w dyskusji eksperckiej [1].

W 2019 roku wprowadzono nową klasyfikację NEN z podziałem na NET G1, G2 i G3 oraz NEC [55]. SRI znalazło zastosowanie głównie w NET G1 i G2. Dane na temat SRI w grupie chorych z NET G3 są nieliczne. Badania SRI nie wykonuje się rutynowo w NEC, niekiedy jednak ta metoda diagnostyczna może być pomocna w podjęciu dalszych decyzji terapeutycznych.

2.4.1.1. Diagnostyka z zastosowaniem analogów somatostatyny znakowanych technetem (^{99m}Tc)

W większości ośrodków, znakowane technetem ^{99m}Tc analogi somatostatyny, całkowicie wyparły scyntygrafię z zastosowaniem [^{111}In]In-pentetreotydu [4, 131]. W różnych doniesieniach naukowych wykazano większą czułość badania scyntygraficznego z zastosowaniem [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-TOC w porównaniu z [^{111}In]In-pentetreotydem [134]. Właściwości fizyczne ^{99m}Tc wpływają na zdecydowanie lepszą jakość obrazowania, krótszy czas badania i mniejszą dawkę promieniowania pochłoniętą przez pacjenta. Dodatkową zaletą badań z [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-TOC jest możliwość badania chorych w każdej pracowni medycyny nuklearnej. Standardem obecnie jest obrazowanie techniką tomograficzną SPECT z wykorzystaniem CT (WB-SPECT/CT) w celu korekcji rozproszenia oraz w celu lokalizacji strukturalnej za pomocą CT, w podobnym zakresie badania jak badanie PET.

Z kolei rozwój gammakamer typu SPECT/CT pozwala na zastosowanie pomiarów ilościowych. Brakuje jednak obecnie na ten temat doniesień naukowych w guzach neuroendokrynych.

2.4.1.2. Diagnostyka z zastosowaniem analogów somatostatyny znakowanych znacznikami pozytonowymi

Scyntygrafia z zastosowaniem znaczników pozytonowych jest metodą obrazowania charakteryzującą się największą rozdzielczością wśród badań radioizotopowych. Dane z piśmiennictwa wskazują na większą czułość obrazowania z analogami somatostatyny znakowanymi znacznikami pozytonowymi (^{68}Ga) w porównaniu z badaniem z użyciem [^{111}In]In-pentetreotydu czy [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-TOC/TATE [4, 131, 135, 136]. Wśród analogów somatostatyny obecnie wykorzystuje się DOTATATE, DOTATOC oraz DOTANOC, różniące się pomiędzy sobą powinowactwem do poszczególnych SSTR. Czułość, specyficzność i dokładność diagnostyczna w badaniach PET z zastosowaniem analogów somatostatyny znakowanych ^{68}Ga (^{68}Ga]Ga-DOTA-SSA) wynoszą odpowiednio 97%, 92% i 96% [4, 131]. W metaanalizie 10 badań dla ^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE PET/CT wykazano czułość 90,9% [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 81,4–96,4%] i specyficzność 90,6% (95% CI: 77,8%, 96,1%) [136].

Czułość badania ^{68}Ga]Ga-DOTA-SSA zależy od stopnia zróżnicowania i wynosi dla NET G1/G2 92–100%, dla NET G3 — 67–92% i dla NEC tylko 40–50% [137]. Badania MRI i CT jamy brzusznej oraz PET/CT z ^{68}Ga]Ga-DOTA-SSA preferuje się w diagnostyce pacjentów z klinicznym/biochemicznym podejrzeniem NEN niepotwierdzonym histopatologicznie [131]. Badanie ^{68}Ga]Ga-DOTA-SSA PET/CT jest preferowane do potwierdzenia ekspresji receptorów somatostatynowych u wszystkich pacjentów zarówno w początkowym, jak i kolejnym stadium zaawansowania choroby, w poszukiwaniu zmiany pierwotnej oraz w ocenie ekspresji receptorów somatostatynowych przed planowanym leczeniem radioizotopowym (PRRT) [131]. Badanie PET/CT z ^{68}Ga]Ga-DOTA-SSA jest metodą bardziej czułą niż klasyczne badanie scyntygraficzne w przypadku wykrywania utajonych lub klinicznie podejrzewanych przerzutów do kości, które stanowią czwartą pod względem częstości lokalizację przerzutów czy przerzutów do węzłów chłonnych. Zastosowanie badania PET/CT z ^{68}Ga]Ga-DOTA-SSA zamiast badania scyntygraficznego istotnie wpływa na zmianę sposobu postępowania u 13–71% chorych [4, 131, 134–136]. Ponadto w badaniu PET/CT z ^{68}Ga]Ga-DOTA-SSA istnieje możliwość pomiaru standaryzowanego wychwytu znacznika SUVmax (*standardized uptake value*). Wartość SUVmax koreluje z gęstością receptorów somatostatynowych obecnych na powierzchni komórki, co jest niezmiernie ważne w kwalifikacji do PRRT [138].

^{68}Ga]Ga-DOTA-SSA rekomenduje się do obrazowania wszystkich typów NET z wyjątkiem nadnerczowej postaci *pheochromocytoma* (z powodu fizjologicznej dystrybucji w nadnerczach), raka rdzeniastego tarczycy, łagodnej postaci *paraganglioma* (charakteryzujących się zmienną ekspresją SSTR) [131]. W ośrodkach dysponujących aparatem PET badanie z ^{68}Ga]Ga-DOTA-SSA powinno być badaniem z wyboru w diagnostyce NEN.

Ostatnio w badaniach wykorzystywane są również analogi somatostatyny znakowane miedzią 64 (^{64}Cu) [139]. Dzięki dłuższemu czasowi rozpadu ^{64}Cu pozwalają na uzyskiwanie obrazów nawet po 24 godzinach od podania znacznika. Obecnie brakuje jednoznacznych danych wskazujących na przewagę ^{64}Cu]Cu-DOTA-TATE nad stosowanymi ^{68}Ga]Ga-DOTA-SSA [139].

2.4.1.4. Obrazowanie śródoperacyjne receptorów somatostatynowych

Dzięki zastosowaniu śródoperacyjnej sondy scyntylicyjnej możliwe jest obrazowanie śródoperacyjne receptorów somatostatynowych. Badanie jest przydatne w obrazowaniu zmiany pierwotnej oraz poszukiwaniu przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych, znacznie ułatwiając i skracając zabieg operacyjny. W badaniu

śródooperacyjnym stosowane są analogi somatostatyny znakowane ^{99m}Tc lub ^{68}Ga [140, 141].

2.4.2. Diagnostyka izotopowa z zastosowaniem znakowanej radioizotopowo fluorodeoksyglukozy [^{18}F]FDG

Dotychczas uważano, że badanie PET/CT z zastosowaniem znakowanej radioizotopowo ^{18}F -fluorodeoksyglukozy ([^{18}F]FDG), ze względu na niską czułość, jest mało przydatne w diagnostyce NET. Wykazano jednak, że gromadzenie w ogniskach nowotworowych [^{18}F]FDG stanowi istotny negatywny czynnik rokowniczy oraz pozwala na dokładniejszą charakterystykę biologicznej złośliwości guza [4, 131, 142, 143]. Badanie PET/CT z [^{18}F]FDG jest dodatkowo u około 30% z NET G1, 60% z NET G2, 80% NET G3 i 80–100% z NEC [144, 145].

Ekspertsi uznali, że badanie [^{18}F]FDG PET/CT jest konieczne u pacjentów z NET G3, NEC, wybranych pacjentów z NET G2 przy Ki-67 10–20%. W przypadku chorych z NET G1/G2 badanie to powinno być wykonane przy braku ekspresji SSTR w zmianach stwierdzanych w CT/MRI oraz u pacjentów z szybkim postępem choroby (pomimo zmian o potencjalnie niskim stopniu złośliwości) [1].

Stwierdzono istotnie statystycznie krótszy zarówno czas do progresji choroby (PFS, *progression free survival*), jak i czas przeżycia (OS, *overall survival*) u pacjentów z dodatnim wynikiem PET/CT z [^{18}F]FDG [142, 143]. Arbitralny SUVmax > 2,5 jest częściej związany z bardziej agresywnym przebiegiem choroby i powinien być podstawą do szybszego wdrożenia terapii [142, 146]. Zastosowanie badania [^{68}Ga]Ga-DOTA-SSA oraz [^{18}F]FDG wpływa istotnie na modyfikację postępowania (aż do 80% przypadków) [147].

W 2017 roku Chan i wsp. zaproponowali klasyfikację zaawansowania NEN na podstawie dwuznacznikowego obrazowania, opartego na badaniach [^{68}Ga]Ga-SSA i [^{18}F]FDG PET/CT, tak zwany „NETPET score” (5 kategorii wyników: P0 — oba ujemne badania, P1 — dodatni tylko [^{68}Ga]Ga-SSA; P2–P4 — pozytywny wynik zarówno [^{68}Ga]Ga-SSA, jak i [^{18}F]FDG PET/CT, P5 — tylko dodatni [^{18}F]FDG PET/CT), który koreluje ze stopniem zaawansowania nowotworu i OS [148].

Z kolei Mapelli i wsp. przeanalizowali wyniki obrazowania molekularnego ([^{68}Ga]Ga-DOTATOC i [^{18}F]FDGPET/CT) u pacjentów z PanNENs będących kandydatami do leczenia operacyjnego, w celu określenia wskaźników oceny danych obrazowych do przedoperacyjnej analizy bardziej agresywnych fenotypów [149]. W swojej pracy analizowali pólnościowo standaryzowaną wartość wychwytu SUVmax i SUVmean zarówno dla [^{68}Ga]Ga-DOTATOC, jak i [^{18}F]FDG PET/CT, SRD i całkowitą gęstość receptorów somatostatynowych (TLSRD, *total lesion somatostatin receptor density*) dla

badania [^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC PET/CT, metaboliczną objętość guza (MTV, *metabolic tumor volume*) i całkowitą glikolizę guza (TLG, *total lesion glycolysis*) dla badania [^{18}F]FDG PET/CT. Wskaźniki SRD i TLSRD były jedynymi wskaźnikami istotnie związanymi z wielkością guzów (pT3 lub pT4 vs. z pT1 lub pT2; punkt odcięcia 18,3 dla SRD i 275,4 dla TLSRD; czułość i swoistość odpowiednio: 78,1% i 72,5% dla SRD oraz 75% i 66,7% dla TLSRD).

Ze względu na zróżnicowaną biologię NENs badanie PET/CT z [^{18}F]FDG oraz ocena ekspresji receptorów somatostatynowych w badaniu SRI są niezbędne, szczególnie w diagnostyce NET G2 i NET G3 oraz do właściwej kwalifikacji do PRRT [4, 131, 143]. Badanie PET/CT z [^{18}F]FDG jest również czynnikiem predykcyjnym w odpowiedzi na PRRT [150, 151]. W ostatnich latach zaczyna pojawiać się coraz więcej prac z zastosowaniem radiomiki. Radiomika opiera się na dokładnej ocenie jakościowej danych obrazowych wraz z analizą ilościową przy zastosowaniu zaawansowanych narzędzi diagnostycznych dla obrazowania funkcjonalnego (DWI MRI, [^{68}Ga]Ga-DOTA-SSA, [^{18}F]FDG PET/CT) oraz analizą tekstury z uwzględnieniem cech radiomedycznych i radiogenomicznych. Może być pomocna w ocenie stopnia zaawansowania i stratyfikacji ryzyka nowotworu, optymalizacji postępowania terapeutycznego i poprawie przewidywania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z NET [152].

2.4.3. Diagnostyka izotopowa z zastosowaniem znakowanej radioizotopowo dihydroksyfenyolalaniny [^{18}F]FDOPA

Diagnostyka PET z użyciem znakowanej fluorem-18 dihydroksyfenyolalaniny (DOPA, *dihydroxyphenylalanine*) ([^{18}F]FDOPA) jest obiecującą metodą obrazowania NETs [4]. Wykazano czułość [^{18}F]FDOPAPET/CT 65–96% w rozpoznawaniu NETs [153, 154]. Rola tego badania jednak nie jest jednoznaczna [1, 4, 131, 155]. Badanie wydaje się przydatne w przypadkach guzów trzustki z czynnością wydzielniczą oraz w innych GEP-NETs przy ujemnym badaniu SRI [131, 153].

Wytyczne Europejskiego Stowarzyszenia Medycyny Nuklearnej (EANM, *European Association of Nuclear Medicine*) w diagnostyce NET jelita cienkiego zalecają [^{18}F]FDOPA jako dodatkowy radiofarmaceutyk. [^{18}F]FDOPA nie dostarcza jednak informacji w przypadku planowania PRRT [155].

2.4.4. Diagnostyka z zastosowaniem znakowanej radioizotopowo meta-jodobenzylguanidyny [^{123}I]mIBG

Kolejnym znacznikiem stosowanym w diagnostyce i terapii jest znakowana jodem radioaktywnym po-

chodna guanidyny meta-jodobenzylguanidyna ($[^{123}\text{I}]/[^{131}\text{I}]\text{mIBG}$), która gromadzona jest w komórce z wykorzystaniem mechanizmu pęcherzykowego transportera monoaminy 1 (VMAT1, *vesicular monoamine transporter 1*) i 2 (VMAT2, *vesicular monoamine transporter 2*).

Obrazowanie z zastosowaniem $[^{123}\text{I}]/[^{131}\text{I}]\text{mIBG}$ wykorzystywane jest przede wszystkim w guzie chromochłonny i nerwiaku zarodkowym, rzadziej w przypadku innych nowotworów o różnicowaniu neuroendokrynnym. Czulość scyntygrafii z $[^{123}\text{I}]/[^{131}\text{I}]\text{mIBG}$ w NETs wynosi średnio 50% (40–85%) i jest niższa niż $[^{111}\text{In}]\text{In-pentetreotydu}$ [4, 131, 142, 156]. Najlepsze wyniki uzyskuje się, stosując $[^{123}\text{I}]\text{mIBG}$ w wizualizacji przerzutów do wątroby. Jednak i w tym przypadku czulość scyntygrafii receptorowej jest większa [142]. Z tego powodu obecnie scyntyografię $[^{123}\text{I}]/[^{131}\text{I}]\text{mIBG}$ głównie stosuje się w kwalifikacji do leczenia izotopowego ($[^{131}\text{I}]\text{mIBG}$) w sytuacjach, gdy SRI jest ujemne [4].

2.4.5. Inne znaczniki radioizotopowe

Podobnie jak w przypadku analogów somatostatyny nowe, wprowadzane do diagnostyki i leczenia, radiofarmaceutyki coraz częściej mają ten sam ligand, który w połączeniu z odpowiednim izotopem staje się preferowanym narzędziem teranostycznym.

Obecnie prowadzi się liczne badania naukowe nad zastosowaniem radioznaczników, takich jak $[^{11}\text{C}]\text{C-5-hydroksytryptofan}$ ($[^{11}\text{C}]\text{C-HTP}$) czy innych, nowych znaczników receptorowych, jak analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) w przypadku guzów typu *insulinoma*, czy analogi gastryny i bombezyny w przypadku raka rdzeniastego tarczycy [157–161].

Sz szczególnie obiecujące są analogi GLP-1 w diagnostyce guzów typu *insulinoma*. W badaniach stosowano analogi GLP-1 znakowane ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, jak i ^{68}Ga [157, 159–161]. Wstępne wyniki badań wskazują na brak ekspresji receptorów dla GLP-1 w większości złośliwych postaci *insulinoma* (tu częściej dodatnie jest SRI), sugerując przydatność obrazowania z użyciem znakowanych analogów GLP-1 w różnicowaniu form łagodnych i złośliwych guzów insulinowych [157, 160].

Aktualnie w trakcie badań są antagoniści receptorów somatostatynowych, charakteryzujący się 4–12-krotnie większą liczbą miejsc wiązania do SSTR2, brakiem internalizacji oraz wysoką stabilnością, co przekłada się na wyższą czulość obrazowania. Obrazowanie ze znakowanymi antagonistami wykazało wyższą czulość w wykrywaniu zmian w wątrobie i śledzionie, niższą w kościach, a porównywalną w przerzutach węzłach chłonnych i guzach pierwotnych w porównaniu z agonistami [162]. Znaczniki te jednak ze względu na ograniczoną dostępność nie są stosowane w rutynowej diagnostyce [131, 163].

Kolejnym badanym receptorem jest CXCR4 — receptor z grupy rodziny chemokin. Stwierdzono, że receptor ten ulega ekspresji w wielu nowotworach, jego ekspresja wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby, wcześniejszym powstawaniem przerzutów, większym ryzykiem nawrotu i krótszą przeżywalnością [164]. Stwierdzono odwrotną ekspresję SSTR2 i CXCR4 w NETs od G1 do G3, z podwyższeniem ekspresji CXCR4 i obniżeniem ekspresji SSTR2 wraz z rosnącą cechą G. Tak więc $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-pentixafor}$ PET/CT może służyć jako nieinwazyjne narzędzie do oceny możliwości zastosowania PRRT ukierunkowanej na CXCR4 w zaawansowanych guzach SSTR-ujemnych [165].

Minimalny zakres badań obrazowych:

1. Radioizotopowe obrazowanie receptorów somatostatynowych SRI (preferowane techniką PET/CT) wraz z obrazowaniem anatomicznym (CT/MRI) w poszukiwaniu zmiany pierwotnej i ustalenia oceny stopnia zaawansowania choroby, efektów leczenia oraz kwalifikacji do leczenia PRRT/antyproliferacyjnego SSA [II, 2A]♦.
2. $[^{18}\text{F}]\text{FDG-PET/CT}$ dla NET G2, NET G3 i NEC oraz w kwalifikacji do leczenia radioizotopowego (PRRT) [III, 2A]♦.

3. Leczenie

3.1. Leczenie chirurgiczne

Leczeniem z wyboru większości GEP-NETs G1/G2 zaawansowanych miejscowo i lokoregionalnie jest postępowanie chirurgiczne, którego zakres zależy od stanu ogólnego pacjenta, lokalizacji oraz specyfiki (biologii) nowotworu [1, 4, 166].

Większość guzów neuroendokrynnych, które wywołują objawy lub są hormonalnie czynne, stanowi wskazanie do chirurgicznego usunięcia niezależnie od ich wielkości. W przypadku guzów nieczynnych hormonalnie i bezobjawowych wielkość guza jest jednym z kryteriów decydujących o sposobie leczenia [166]. Małe zmiany G1 i G2 o niskim Ki-67 (graniczne wielkości guzów określono dla poszczególnych narządów) mogą być obserwowane, leczone zachowawczo, podczas gdy większe powinny być leczone małoinwazyjnie (np. endoskopowo) lub chirurgicznie. Obserwacja i leczenie zachowawcze możliwe są jedynie, gdy nie stwierdza się cech sugerujących złośliwy charakter guza oraz, gdy możliwy jest ścisły, stały jego nadzór poprzez wykonywanie określonego, ustalonego panelu badań.

Do większości NET G3 o wysokim Ki-67 i NEC, stosuje się zasady postępowania onkologicznego, takie jak w stosunku do innych nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego. Oprócz guzów objawowych, IV stopień zaawansowania w NEC stanowi przeciw-

wskazanie do resekcji chirurgicznej, nie stanowi natomiast bezwzględnego przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego w NET G3 [1].

W przypadku zaawansowanego NEC z chorobą przerzutową, nie zaleca się resekcji, cytoredukcji ani ablacji przerzutów do wątroby [4]. Techniki te można zastosować w wybranych przypadkach leczenia przerzutów NET G3.

W przypadku GEP-NETs G1/G2 w IV stopniu zaawansowania z cechą M1 w wątrobie resekcja radykalna guza pierwotnego i przerzutów z wątroby jest najlepszą opcją terapeutyczną [1, 4]. Cytoredukcję przerzutów w wątrobie należy rozważyć indywidualnie, szczególnie u pacjentów z guzami czynnymi hormonalnie i niekontrolowanymi objawami oraz u pacjentów z guzami nieczynnymi hormonalnie i objawami związanymi z obecnością guza. Cytoredukcja jest wskazana jeśli masa guza może być zmniejszona o > 70% [1]. W przypadku braku możliwości resekcji przerzutów stosuje się techniki ablacyjne i embolizacje (chemoembolizacja, radioembolizacja) [1].

Leczenie cytoredukcyjne polegające na redukcji masy guza pierwotnego w celu zmniejszenia występujących objawów oraz uzyskaniu lepszej skuteczności leczenia systemowego jest wskazane jeśli masa guza może być zmniejszona o > 90% [1, 4].

Rozważa się również możliwość radykalnej resekcji guza pierwotnego G1/G2 w IV stopniu zaawansowania nowotworu z nieresekcyjnymi przerzutami w wątrobie [1, 167].

3.1.1. Wskazania do transplantacji wątroby w GEP-NETs

Wykonanie transplantacji wątroby w przypadku chorych na GEP-NETs należy rozważać, gdy stwierdzono nieresekcyjne zmiany nowotworowe w obrębie mięszu wątroby, zarówno pierwotne, jak i przerzutowe. Ten sposób leczenia jest wskazany również w przypadku chorych, u których doszło do nawrotu choroby nowotworowej w wątrobie, po uprzednio przebytej resekcji wątroby, leczeniu ablacyjnym czy systemowym z powodu GEP-NET [4, 168]. Przeszczepienie wątroby można wykonać w przypadkach guzów zarówno objawowych, jak i bezobjawowych [4, 169, 170].

Warunkiem kwalifikacji do transplantacji wątroby jest potwierdzenie badaniami obrazowymi wyłącznie wątrobowej lokalizacji przerzutów lub guza pierwotnego GEP-NET (brak przerzutów pozawątrobowych w badaniach obrazowych, PET/CT lub laparoskopii/laparotomii diagnostycznej) oraz jego zróżnicowanie histopatologiczne G1 lub G2 według klasyfikacji WHO [169].

Zaleca się również usunięcie ogniska pierwotnego przed operacją przeszczepienia wątroby oraz podkreśla się, że najkorzystniejszy rokowniczo jest poziom Ki-67

poniżej 10%, a wg niektórych autorów Ki-67 < 20% [169, 171].

W środowisku transplantologów powszechnie akceptowane są ogłoszone przez Vincenzo Mazzaferro tzw. kryteria mediolańskie do transplantacji wątroby u pacjentów w przerzutami NET do wątroby:

- potwierdzony histologicznie NET o zróżnicowaniu G1 i G2;
- guz pierwotny zlokalizowany w obrębie układu wrotnego, usunięty radykalnie wraz z pozawątrobowymi ogniskami w trakcie osobnej operacji przed rozważeniem wskazań do transplantacji;
- zajęcie zmianami przerzutowymi < 50% objętości mięszu wątroby;
- stabilna choroba/odpowiedź na leczenie przez co najmniej 6 miesięcy przed rozważeniem transplantacji;
- wiek < 60 lat (kryterium względne) [172].

Każdy z potencjalnych pacjentów-biorców powinien być przedmiotem dyskusji na wielospecjalistycznym posiedzeniu onkologiczno-transplantacyjnym, z uwzględnieniem dynamiki choroby, wieku i psychologicznego nastawienia pacjenta do choroby i proponowanej strategii leczenia.

Biorąc pod uwagę niedobór zmarłych dawców narządów, można — w razie dostępności do takich strategii — rozważać przeszczepianie wątroby od zmarłych po zatrzymaniu krążenia (DCD) lub fragmentów wątroby od dawców żywych [172].

Leczenie immunosupresyjne należy prowadzić przy pomocy schematów z udziałem inhibitorów calcineuryny (takrolimus lub cyklosporyna) oraz glikokortykosteroidów.

Nie ma przekonujących danych o skuteczności chemioterapii adiuwantowej, aczkolwiek w piśmiennictwie są pojedyncze doniesienia o zastosowaniu kombinacji cisplatyny, doxorubicyny, 5-FU i vincristyny, 5-FU z leu-kovorinem lub adriamycyny [173].

Za niekorzystny czynnik prognostyczny przeżycia przyjmuje się naciekanie dużych naczyń w wątrobie, aczkolwiek nie stanowi to bezwzględnego przeciwwskazania oraz równoczesną resekcję nowotworu poza wątrobą [171].

Minimalny zakres badań dotyczący postępowania chirurgicznego:

1. Leczeniem z wyboru większości GEP-NETs G1/G2 zaawansowanych miejscowo i lokoregionalnie jest postępowanie chirurgiczne, którego zakres zależy od stanu ogólnego pacjenta oraz lokalizacji i specyfiki (biologii) nowotworu [IV, 1]♦.
2. Wielkość guza jest jednym z głównych kryteriów w procesie podejmowania decyzji o leczeniu nieczynnych hormonalnie GEP-NETs G1/G2. Małe

- zmiany mogą być obserwowane, leczone zachowawczo, natomiast większe guzy powinny być usuwane małoinwazyjnie (np. endoskopowo) lub chirurgicznie [IV, 2A]♦.
3. Objawowe i czynne hormonalnie guzy powinny być resektowane niezależnie od rozmiaru zmiany [IV, 1]♦.
 4. W przypadku GEP-NETs G1/G2 z cechą M1 w wątrobie resekcja radykalna guza pierwotnego i przerzutu z wątroby jest najlepszą opcją terapeutyczną. Resekcji powinno towarzyszyć regionalne usunięcie węzłów chłonnych [IV, 2A]♦.
 5. W przypadku NET G3 z wysokim Ki-67 i NEC stosuje się takie zasady postępowania onkologicznego jak w stosunku do innych nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego. W przypadku NEC z zaawansowaną chorobą przerzutową nie zaleca się resekcji, cytoredukcji ani ablacji przerzutów do wątroby. Metod tych nie wyklucza się w leczeniu NET G3 [IV, 2A]♦.
 6. Cytoredukcję przerzutów w wątrobie należy rozważyć w wybranych przypadkach u pacjentów z guzami G1 i G2 czynnymi hormonalnie i niekontrolowanymi objawami oraz u pacjentów z guzami nieczynnymi hormonalnie i objawami związanymi z obecnością guza, jeśli masa guza może być zmniejszona o > 70%. W przypadku braku możliwości resekcji przerzutów rozważa się zastosowanie technik ablacyjnych i embolizację [IV, 2A]♦.
 7. Formą leczenia paliatywnego guzów NETs G1/G2 jest leczenie cytoredukcyjne polegające na redukcji masy guza pierwotnego w celu zmniejszenia występujących objawów oraz uzyskania lepszej skuteczności leczenia systemowego. Jest ono wskazane jeśli masa guza może być zmniejszona o > 90% [IV, 2A]♦.
 8. Transplantację wątroby należy rozważyć u wybranych chorych, u których stwierdza się nieresekcyjne guzy typu GEP-NET G1 lub G2 (Ki-67 < 20%) w wątrobie przy jednoczesnym braku przerzutów o lokalizacji pozawątrobowej [IV, 2A]♦.

3.2. Leczenie endoskopowe

Głównym celem leczenia GEP-NEN jest radykalne usunięcie guza, a w przypadku guzów hormonalnie czynnych — również kontrola objawów klinicznych związanych z produkcją specyficznych hormonów [4].

Wprawdzie podstawową metodą leczenia radykalnego jest resekcja chirurgiczna, jednak postęp technologiczny w zakresie sprzętu endoskopowego oraz rozwój nowych technik endoskopii terapeutycznej pozwalają, aby w niektórych przypadkach sięgnąć po ten sposób leczenia. Stało się to możliwe głównie dzięki wprowadzeniu takich metod diagnostycznych, jak ultrasonografia endoskopowa, która pozwala na

dokładną ocenę ściany przewodu pokarmowego i jej poszczególnych warstw wraz z otaczającymi strukturami i właściwe kwalifikowanie chorych do zabiegów operacyjnych bądź endoskopowych.

Postępowanie terapeutyczne w przypadku GEP-NENs zlokalizowanych w górnym odcinku przewodu pokarmowego oraz jelicie grubym, wykrywanych często podczas endoskopii diagnostycznej, zależy od wielkości guza, głębokości inwazji i obecności przerzutów w momencie rozpoznania. Resekcja endoskopowa GEP-NEN może być wykorzystana jako metoda leczenia tylko w przypadku wysokozróżnicowanego guza w stopniu G1 i T1 w klasyfikacji TNM. Przed podjęciem decyzji o leczeniu endoskopowym konieczne jest badanie endosonograficzne mające na celu określenie wielkości zmiany oraz głębokości naciekania ściany przewodu pokarmowego z oceną okolicznych węzłów chłonnych. Uzupełnienie badania może stanowić biopsja cienkoigłowa zmiany pierwotnej i węzłów chłonnych. Do endoskopowego usunięcia nadają się tylko zmiany ograniczone do błony śluzowej i podśluzowej, natomiast we wszystkich pozostałych przypadkach wskazane jest miejscowe lub radykalne wycięcie chirurgiczne z ewentualnym leczeniem wspomagającym lub chemioterapią [4, 85]. Ocenia się, że do usunięcia endoskopowego kwalifikuje się około 20% NENs żołądka, 10% zlokalizowanych w dwunastnicy i aż 80–90% guzów odbytnicy [174, 175]. Klasyczna polipektomia przeprowadzona za pomocą pętli elektrokoagulacyjnej nie jest zalecana jako metoda terapeutyczna w leczeniu GEP-NENs z powodu częstego pozostawiania dodatniego marginesu po zabiegu.

Aktualnie zaleca się następujące metody endoskopowe w leczeniu NENs przewodu pokarmowego:

- modyfikowana endoskopowa resekcja błony śluzowej (mEMR, *modified endoscopic mucosal resection*);
- dyssekcja podśluzówkowa (ESD, *endoscopic submucosal dissection*)
- pełnościenna resekcja endoskopowa z użyciem specjalnej nasadki na endoskop (EFTR, *endoscopic full thickness resection*) [4, 176–184].

Podkreślenia wymaga fakt, że nie zaleca się już klasycznego EMR (samo wstrzyknięcie płynu pod zmianę i użycie pętli), szczególnie w przypadku zmian w odbytnicy, jak to miało do niedawna miejsce. Przyczyną jest mały odsetek kompletnej resekcji, nieprzekraczający 75%. Wyróżnia się trzy modyfikacje klasycznego EMR. Są to: endoskopowa resekcja z użyciem nasadki (EMR-C, *cap assisted endoscopic mucosal resection*), endoskopowa resekcja z użyciem opasek (EMR-L, *endoscopic mucosal resection with ligation*) oraz resekcja endoskopowa ze wstępnym nacięciem błony śluzowej wokół zmiany (EMR-precut). Modyfikowana EMR daje szansę na kompletną resekcję w ponad 93%.

Najczęstszymi powikłaniami endoskopowej resekcji śluzówki i endoskopowej dyssekcji podśluzówkowej są krwawienie (do 7%) oraz perforacja (5%). Są one częstsze w przypadku usuwania zmian w dwunastnicy i w żołądku niż w odbytnicy. Dyssekcja podśluzówkowa w porównaniu z resekcją błony śluzowej charakteryzuje się większym niezależnym od wielkości odsetkiem usunięcia zmian w jednym kawałku [iloraz szans (OR, *odds ratio*) 13,87] oraz mniejszym odsetkiem miejscowej wznowy (OR: 0,09), jednak technika ta wiąże się z dłuższym czasem jej wykonania i jest obciążona wyższym odsetkiem powikłań (krwawienie OR: 2,2; perforacja OR: 4,09) [185].

O bezpieczeństwie onkologicznym zabiegu endoskopowego świadczą następujące kryteria histopatologiczne: całkowite usunięcie zmiany (ujemny margines), brak angiogenezji oraz niska aktywność mitotyczna i niski indeks proliferacyjny.

W większości przypadków po leczeniu endoskopowym zaleca się dalszy nadzór, a interwały czasowe zależne są od lokalizacji i stopnia zaawansowania zmiany w momencie rozpoznania [186].

Metody endoskopowe mają również zastosowanie w leczeniu paliatywnym NEN w przypadku:

- żółtaczkę mechaniczną spowodowaną uciskiem na drogi żółciowe (protezowanie dróg żółciowych);
- niedrożności przewodu pokarmowego (protezowanie przewodu pokarmowego);
- krwawienia z przewodu pokarmowego (endoskopowe metody tamowania krwawienia);
- dolegliwości bólowych (neurolyza splotu trzewnego pod kontrolą ultrasonografii endoskopowej);
- objawów klinicznych powodowanych przez guzy hormonalnie czynne (ablacja pod kontrolą ultrasonografii endoskopowej u pacjentów z wysokim ryzykiem leczenia operacyjnego) [187, 188].

Minimalny zakres dotyczący leczenia endoskopowego

1. W wybranych sytuacjach klinicznych (wysokozróżnicowany NET żołądka, dwunastnicy i odbytnicy w stopniu G1 i T1 w klasyfikacji TNM) metody endoskopowe, jak na przykład zmodyfikowana endoskopowa resekcja błony śluzowej (mEMR) i dyssekcja podśluzówkowa (ESD) oraz pełnościenna resekcja endoskopowa (EFTR), mogą stanowić korzystną alternatywę dla leczenia chirurgicznego. EUS pozwala na dokładną ocenę ściany przewodu pokarmowego i jej poszczególnych warstw wraz z otaczającymi strukturami i właściwe kwalifikowanie chorych do zabiegów endoskopowych bądź operacyjnych.
2. Endoskopia stwarza również możliwości leczenia paliatywnego żółtaczkę mechaniczną spowodowa-

nej uciskiem na drogi żółciowe, niedrożności i krwawienia z przewodu pokarmowego, dolegliwości bólowych (neurolyza splotu trzewnego pod kontrolą EUS) i — w wyjątkowych sytuacjach — ablacji guzów hormonalnie czynnych powodujących objawy kliniczne [V, 2A]♦.

3.3. Leczenie systemowe

Celem terapii systemowej jest opanowanie objawów towarzyszących chorobie oraz kontrola wzrostu guza.

A. Leczenie objawowe

3.3.1. Analogi somatostatyny

Standardową terapią I rzutu w NETs są analogi somatostatyny (SSAs, *somatostatin analogues*): oktreotydy i lanreotydy. Leki te redukują sekrecję hormonów i substancji biologicznie czynnych, u 70–80% chorych powodują redukcję najczęstszych objawów (biegunka, *flush*), znacząco poprawiają jakość życia [1, 4]. Leczenie długodziałającymi SSAs jest postępowaniem z wyboru w przypadku objawów: zespołu rakowiaka, glukagonoma, VIPoma, niekontrolowanego zespołu Zollingera-Ellisona [1] (leczenie objawowe w tych zespołach przedstawiono w zaleceniach dotyczących NENs trzustki [54] i jelita cienkiego [23]).

Analogi somatostatyny są na ogół dobrze tolerowane, objawy niepożądane ze strony układu pokarmowego (dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia, nudności, biegunka) są zwykle przemijające. Inne działania uboczne to upośledzona tolerancja glukozy oraz kamica pęcherzyka żółciowego występująca u 20–50% pacjentów (rzadko objawowa).

W przypadkach pogarszania się stanu chorego, na przykład nasilania się objawów zespołu rakowiaka, można rozważyć zwiększanie dawki SSA do większej niż standardowa [oktreotydy o powolnym uwalnianiu (LAR, *long-acting release*) 30 mg 1 × 4 tyg., lanreotydy autogel 120 mg 1 × 4 tyg.]. W badaniu CLARINET Forte wykazano, że zwiększenie częstości dawkowania lanreotydu do dawki 120 mg co 14 dni spowodowało wydłużenie przeżycia bez progresji choroby wynoszące 8,3 miesiąca u chorych z NET jelita oraz 5,6 miesiąca u chorych z NET trzustki (w szczególności z Ki-67 ≤ 10%) [189]. Wyniki te wskazują, że u pacjentów z progresją choroby zwiększanie częstotliwości dawkowania lanreotydu autogel może okazać się warte rozważenia przed zmianą na alternatywne, bardziej toksyczne leczenie [189].

Analogi somatostatyny nie są leczeniem I rzutu w *insulinoma* (w kontrolowaniu hipoglikemii stosuje się początkowo diazoksyd) i *gastrinoma* [w leczeniu choroby wrzodowej stosuje się inhibitory pompy protonowej (PPIs, *proton pump inhibitors*) w dużych dawkach]. W przypadku złośliwych postaci *insulinoma* i *gastrinoma*

zastosowanie SSA jako leku II rzutu może się okazać skuteczne w łagodzeniu objawów choroby [190].

Krótkodziałający SSA (oktreotydy, roztwór do wstrzykiwań 100 µg/amp.) stosuje się w przypadku konieczności szybkiego opanowania objawów klinicznych GEP-NETs (m.in. przełomu rakowiaka), w okresie okołoperacyjnym lub w wybranych przypadkach przed rozpoczęciem leczenia długodziałającymi analogami w celu oceny tolerancji leku [4].

Pasireotydy może być stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*) w sytuacjach, gdy dotychczasowe postępowanie było nieskuteczne.

3.3.2. Telotristat

Telotristat jest doustnym inhibitorem hydroksylazy tryptofanu, hamującym szybkość syntezy serotoniny. W badaniu Telestar, obejmującym 135 chorych z opornym na leczenie zespołem rakowiaka, po zastosowaniu tego leku wykazano znaczące zmniejszenie liczby wypróżnień. Trwały efekt stosowania telotristatu (zdefiniowany jako 30-procentowa poprawa w liczbie wypróżnień przez ponad 50% czasu 12-tygodniowego badania) zanotowano u 44% i 42% chorych leczonych dawkami 250 mg lub 500 mg 3 × dziennie. Działania niepożądane obejmują łagodne podwyższenie aktywności aminotransferaz we krwi, zaś przypadki nudności oraz zachowań depresyjnych obserwowano przy zastosowaniu większych dawek tego leku. U pacjentów stosujących telotristat wykazywano znaczącą poprawę w ocenie jakości życia. Lek jest zaaprobowany do leczenia biegunki towarzyszącej zespołowi rakowiaka w sytuacjach nieskuteczności SSAs [1].

3.3.3. Inne

W leczeniu niekontrolowanych objawów choroby można rozważyć również zastosowanie ewerolimus, szczególnie w przypadku *insulinoma* z obecnością przerzutów lub w opornym na leczenie zespole rakowiaka [jednak brak tu aprobaty ze strony Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*)]. Diazoksyd pozostaje cennym lekiem, szczególnie w złośliwym *insulinoma* z uwagi na hamowanie wydzielania insuliny przez komórki nowotworowe (pamiętając, że SSAs mogą nasilać hipoglikemię). Objawy *gastrinoma* mogą być skutecznie opanowane przez stosowanie PPIs. W postępującej chorobie, w celu złagodzenia objawów można rozważyć również zastosowanie terapii radioizotopowej [1].

B. Leczenie antyproliferacyjne u chorych z GEP-NEN

Wybór leczenia antyproliferacyjnego zależy od lokalizacji guza, cech patomorfologicznych i klinicznych,

dynamiki choroby i obecności SSTR. Opcje leczenia obejmują terapię ogólnoustrojową i celowaną. Najdłuższą historię ma tak zwana bioterapia — SSA i interferon alfa (INF-α). Inne leki to: selektywny inhibitor szlaku m-TOR (*mammalian target of rapamycin*) — ewerolimus oraz inhibitor receptorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) — sunitynib [191–193]. Leki te zostały zarejestrowane między innymi w leczeniu nieoperacyjnych i/lub z przerzutami wysoko- lub średnioróżnicowanych NENs trzustki u dorosłych z chorobą o przebiegu postępującym [194, 195]. Ich miejsce omówiono w zaleceniach dotyczących NENs trzustki [54].

Należy zaznaczyć, że żadna z dostępnych opcji leczenia nie zapewnia pełnej skuteczności, raczej stabilizację o różnym, zmiennym czasie trwania.

Terapia z zastosowaniem SSA jest uznanym leczeniem antyproliferacyjnym w GEP-NETs z przerzutami. Jej skuteczność potwierdzono w badaniach klinicznych — PROMID oraz CLARINET [196, 197]. W rozszerzonym badaniu CLARINET wykazano skuteczność SSA u chorych z postępującym GEP-NETs oraz dobrą długoterminową tolerancją SSA [198].

Opierając się na wynikach tych badań, eksperci ENETS stwierdzili w swoich rekomendacjach z 2016 roku, że SSA można stosować w chorobie stabilnej lub progresywnej lub u chorych z NEN o nieustalonym jeszcze przebiegu. Preparaty SSA zaleca się jako terapię pierwszej linii w NETs ze środkowej części prajelita i trzustki. Oktreotydy zaleca się do kontroli NET G1 środkowej części prajelita przy małym zajęciu wątroby, a lanreotydy — w kontroli NETs G1 i G2 (Ki-67 maks. do 10%) środkowej części prajelita i trzustki bez względu na stopień zajęcia wątroby (poziom dowodów 1) [199]. U pacjentów ze stabilnym stanem klinicznym, zwłaszcza z NET G1, chorobą o powolnym przebiegu (zajęcie wątroby < 10%, brak objawów choroby) możliwa jest strategia „obserwuj i czekaj”. Jest ona rzadziej stosowana w przypadku PanNET.

Z kolei według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*) z 2020 roku SSA są również rekomendowane jako terapia pierwszego rzutu w celu kontroli wzrostu guza (leczenie antyproliferacyjne) w zaawansowanych lub przerzutowych, wolno rosnących, wysokoroznicowanych NET G1/G2, SSTR (+) z Ki-67 do 10% [1, 200]. Przy podejmowaniu decyzji o stosowaniu SSA na ogół jest wymagana znajomość statusu SSTR (+), nie jest to jednak czynnik prognostyczny odpowiedzi na leczenie. Analogi somatostatyny można również zalecać pacjentom z nieznanym statusem SSTR [200].

Zaleca się odstawienie SSA przed planowanym badaniem receptorowym SPECT lub PET/CT na 4 tygodnie w przypadku stosowania preparatów długo-

działających oraz 24–48 godzin w przypadku leków krótkodziałających. Należy zakończyć leczenie SSA przed planowanym podaniem PRRT. Zaleca się przerwę 5-tygodniową dla form długodziałających oraz 24-godzinną dla krótkodziałających.

Minimalny zakres leczenia analogami somatostatyn

1. Leczenie SSA jest leczeniem z wyboru u chorych z GEP-NENs czynnymi i nieczynnymi hormonalnie, w okresie stabilizacji albo progresji choroby, najlepiej u chorych z niższym indeksem proliferacyjnym $Ki-67 < 10\%$ [1, 1]♦.
2. U chorych z progresją NET (szczególnie przy $Ki-67 \leq 10\%$) w czasie terapii SSA, stosowanej co 4 tygodnie należy rozważyć zwiększanie częstotliwości dawkowania lanreotydu do 120 mg co 2 tygodnie przed zastosowaniem kolejnych linii leczenia [1, 1]♦.

3.3.4. Interferon alfa

Interferon alfa ($INF-\alpha$) stosuje się w przypadku podobnych wskazań jak SSAs [4]. Ze względu na większą liczbę działań niepożądanych stanowi raczej lek drugiego rzutu w kontroli objawów klinicznych w guzach hormonalnie czynnych.

Interferon alfa również może znaleźć zastosowanie dla opanowania objawów [3–5 mln IU podskórnie (s.c., *subcutaneous*) 3 × tydzień]. Jego skuteczność jest podobna do SSAs, używany jest jednak jako lek II rzutu z uwagi na działania niepożądane (zmęczenie, utrata masy ciała, gorączka, rzadziej depresja) [1].

Na podstawie wieloletniego doświadczenia oraz najnowszych wyników dużego randomizowanego badania (w tym 35% NETs jelita środkowego, PFS 15,4 miesiąca dla $INF-\alpha$ i oktreatydu LAR), można rozważyć terapię antyproliferacyjną $INF-\alpha$, jeśli wykorzystano inne możliwości leczenia lub nie można ich zastosować (np. brak SSTR), szczególnie w przypadku guzów *midgut*, gdzie jest mniej opcji terapeutycznych w porównaniu z PanNET [201].

Dotychczas w Polsce nie ma doświadczeń własnych ze stosowaniem $INF-\alpha$ w GEP-NET z uwagi na brak dostępności tego leku.

3.3.5. Chemioterapia

Chemioterapia (ChT, *chemotherapy*) to jedna z wielu opcji terapeutycznych NENs układu pokarmowego. Wskazania do chemioterapii uzależnione są od charakterystyki histologicznej nowotworu (stopnia dojrzałości G, $Ki-67$), jego pierwotnego umiejscowienia, dynamiki choroby, a także od stanu ogólnego chorego i jego obciążeń internistycznych [4]. Chemioterapia ma ograniczone miejsce w wysokokrótnicowanych nowotworach neuroendokrynnych NET G1 i G2, jest jedną z opcji

leczenia NET G3 oraz podstawą terapii nowotworów NEC charakteryzujących się wysoką agresywnością.

Decyzja o zastosowaniu cytostatyków podejmowana jest w zależności od:

- celu leczenia (ChT adjuwantowa, neoadjuwantowa, paliatywna);
- czynników zależnych od cech guza (stopień zróżnicowania komórkowego — cecha G, indeks proliferacji komórkowej — $Ki-67$, dynamika wzrostu guza);
- profilu chorego (stan ogólny, schorzenia współistniejące, preferencje chorego).

Wciąż nie ma zidentyfikowanych i wykorzystywanych w praktyce klinicznej, swoistych czynników predykcyjnych odpowiedzi na konkretne schematy ChT, ale można spodziewać się korzyści z zastosowania ChT w:

- guzach z $Ki-67 > 10-20\%$;
- przy dużej rozległości procesu nowotworowego tzw. „*bulky diseases*”;
- w guzach z szybką dynamiką progresji choroby [progresja według kryteriów *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) w ciągu mniej niż 6–12 miesięcy];
- przy obecnych objawach związanych z chorobą nowotworową.

Chemioterapia neoadjuwantowa

Chemioterapia neoadjuwantowa może być rozważana przed operacją resekcyjnego NEC bez przerzutów. Zwykle proponuje się 3–4 cykle etopozydu + cisplatyny (lub karboplatyny), zwłaszcza gdy operacja nie może odbyć się w optymalnym czasie około 4 tygodni lub gdy istnieje małe prawdopodobieństwo radykalności zabiegu [202, 203]. U wyselekcjonowanych chorych z miejscowozaawansowanymi, pierwotnie nieresekcyjnymi guzami trzustki NETs G2 z $Ki-67 5-20\%$ oraz u pacjentów z bardziej agresywnym przebiegiem choroby (NETs G3) można indywidualnie rozważyć leczenie systemowe indukcyjne lub neoadjuwantowe, w celu ograniczenia zasięgu choroby i umożliwienia w dalszym etapie przeprowadzenia leczenia radykalnego lub cytoredukcyjnego [1].

Chemioterapia uzupełniająca

W NETs G1 i G2 zlokalizowanych w układzie pokarmowym po radykalnym leczeniu chirurgicznym nie ma wskazań do terapii uzupełniającej.

Należy podkreślić, że nie ma jednoznacznych dowodów pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych wskazujących na skuteczność zastosowania terapii uzupełniającej w NET G3, dostępne są jedynie przesłanki z danych poszczególnych ośrodków, na których opiera się opinia ekspertów. Każdy przypadek powinien być zatem traktowany indywidualnie.

W przypadku NEC, biorąc pod uwagę wysoki odsetek nawrotów po radykalnym leczeniu chirurgicznym, należy rozważyć leczenie uzupełniające z użyciem schematów z platyną i etopozydem, zwykle 3–4 kursy, a także w niektórych przypadkach w skojarzeniu z radioterapią (zwłaszcza w lokalizacjach, takich jak przelyk, dwunastnica, głowa trzustki, odbytnica i kanał odbytu), choć nie ma jednoznacznych dowodów na korzyść z takiego postępowania i każdy przypadek powinien być traktowany indywidualnie [1, 202, 203].

Chemioterapia paliatywna

U chorych z nowotworami wysokozróżnicowanymi (NET G1/G2/G3) ChT może być rozważana wyłącznie jako postępowanie paliatywne w przypadku pierwotnego uogólnienia choroby nowotworowej (choroba w stadium przerzutowym), braku możliwości przeprowadzenia radykalnego leczenia chirurgicznego (proces miejscowo zaawansowany) lub braku radykalności (po leczeniu cytoredukcyjnym), a także w przypadku nawrotu choroby po przebytych leczeniu radykalnym z masywnym rozsiewem. Najważniejszym kryterium kwalifikacji do chemioterapii paliatywnej jest objawowy charakter choroby i/lub jej dynamika oraz dobry stan ogólny chorego (WHO 0–2).

Paliatywne leczenie systemowe NET G1/G2/G3 rozważa się w przypadkach:

- NEN wykazującego cechy choroby progresywnej, z dużą masą nowotworu zagrażającą wydolności narządowej, o stosunkowo wysokim indeksie proliferacji — Ki-67 ponad 10% (NET G2/G3);
- miejscowo zaawansowanych PanNETs G2 z Ki-67 10–20% lub NET G3 w celu uresekcjonowania zmiany;
- progresujących wysokozróżnicowanych NET G1/G2/G3 po niepowodzeniu wcześniej zastosowanych innych metod leczenia;

Progresji stwierdzonej w badaniach obrazowych w okresie dłuższym niż rok nie traktuje się jako samodzielnego wskazania do chemioterapii [1, 203, 204].

Należy podkreślić, że zasadniczo ChT jest postępowaniem o średniej skuteczności w NET G1/G2. W każdym przypadku zaawansowanego wysoko-/średniozróżnicowanego GEP-NET przed podjęciem decyzji o jej zastosowaniu należy rozważyć możliwość wykorzystania paliatywnego leczenia miejscowego zmiany pierwotnej i/lub przerzutów: wycięcie (zmiany pierwotnej i/lub określonych resekcyjnych przerzutów), usunięcie przerzutów [termoablacja, ablacja za pomocą prądu o częstotliwości radiowej (RF, *radio frequency*), NanoKnife] oraz paliatywne techniki lokalne (radioembolizacja, brachyterapia 3D lub brachyterapia z zastosowaniem CT) lub mniej toksycznych metod leczenia systemowego (bioterapia zimnymi SSA, PRRT, molekularne leczenie celowane). Powyższe rozważania oparte są na opiniach

ekspertów, światowych wytycznych i zaleceniach dotyczących leczenia GEP-NETs.

Skuteczność chemioterapii w przypadku wysokozróżnicowanych GEP-NETs G1/G2/G3 jest znacznie wyższa w odniesieniu do nowotworów wywodzących się z trzustki niż w przypadku innych lokalizacji [203, 205].

Pośrednie porównanie wyników badań klinicznych prowadzonych u chorych z GEP-NENs wskazuje na większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi u chorych leczonych z powodu NENs trzustki (43–70%) wobec GEP-NENs o innej lokalizacji zmiany pierwotnej (ok. 5–15%) [206, 207], chociaż interpretacje wyników badań utrudniają różne kryteria kwalifikacji, różne populacje chorych i odmiennie kryteria oceny odpowiedzi [208]. Stosowanie schematów wielolekowych ze streptozocyną (STZ) i 5-fluorouracyłem (5-FU) lub doksorubicyną (DOX) pozwala na uzyskanie wskaźników odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) i OS odpowiednio około 39–69% i 15–30 miesięcy. Dodanie cisplatyny do powyższych schematów znacząco zwiększa odsetek powikłań i dlatego nie rekomenduje się schematów trójlekowych [209–211]. Stosowanie doksorubicyny jest jednak ograniczone dawką skumulowaną wynoszącą 500 mg/m² ze względu na ryzyko kardiotoxyczności [212]. Typowe dla tego schematu działania niepożądane — oprócz toksyczności hematologicznej — to: nudności/wymioty, zespół zmęczenia, objawy zapalenia błon śluzowych, biegunki, parestezje, upośledzenie funkcji nerek i kardiotoxyczność [209]. W NENs trzustki STZ z 5-FU nadal jest uważana za standard leczenia, jednak w Polsce STZ nie jest zarejestrowana i obecnie jest trudno dostępna.

Leczenie NENs trzustki nowymi schematami z użyciem kapecytaby i temozolomidu (schemat CAPTEM) można rozważać według różnych zaleceń (ENETS, ESMO, NCCN [*National Comprehensive Cancer Network*]) jako schemat alternatywny zależnie od dostępności STZ/5-FU. Wyniki niewielkich prospektywnych i retrospektywnych badań z wykorzystaniem temozolomidu w skojarzeniu z lekami antyangiogennymi lub kapecytabiną wskazują, że odsetki odpowiedzi (RR) wahają się od 15% do 70% [207, 213, 214]. Wartość temozolomidu podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z kapecytabiną czy lekami antyangiogennymi jest nadal oceniana w prospektywnych badaniach klinicznych.

Pierwsze doniesienia prospektywnego badania II fazy CAPTEM vs. TEM u 145 chorych z progresującymi NETs trzustki potwierdzają skuteczność chemioterapii z wykorzystaniem temozolomidu i sugerują przewagę schematu skojarzonego (CAPTEM) w porównaniu z samym TEM pod względem dłuższego PFS (22,7 miesiąca w porównaniu z 14,4 miesiąca, odpowiednio; HR: 0,58, p = 0,023). Jednak odsetek odpowiedzi obiektywnych nie różnił się statystycznie ORR 33,3% vs. 27,8%. Mediana OS dla monoterapii temozolomidem wyniosła

38 miesięcy, a dla dubletu CAPTEM wartość mediany nie została osiągnięta (HR: 0,41; $p = 0,01$) [215].

Wydaje się, że wyższy odsetek ORR po lekach alkilujących, w tym po temozolomidzie w NENs trzustki, może korelować ze stanem ekspresji enzymu naprawczego DNA — metyltransferazy O6-metylguaniny-DNA (MGMT), którego niedobory częściej obserwuje się w PanNENs (w ok. 50%) niż w SINENs [216–219]. Określanie stanu ekspresji MGMT czy stanu metylacji nie jest jednak obecnie zalecane jako kryterium doboru chemioterapii ze względu na brak standaryzacji metody oznaczania MGMT, a wyniki dotychczasowych badań pozostają kontrowersyjne. Konieczne są wyniki prospektywnych badań klinicznych w tym zakresie [202, 216, 220]. U chorych na NENs trzustki po niepowodzeniu chemioterapii pierwszej linii istnieją alternatywne opcje leczenia systemowego. U chorych pozostających w dobrym stanie ogólnym: w przypadku progresji na STZ rozważa się w drugiej linii włączenie temozolomidu \pm kapecytabiny (CAPTEM); w przypadku stosowania w pierwszej linii schematu CAPTEM (ze względu na brak dostępności STZ) — po progresji proponuje się chemioterapię zawierającą oksaliplatinę + 5-FU lub kapecytabinę.

Skuteczność schematu z użyciem oksaliplatiny w dostępnych badaniach wynosiła od 17% do 30%, a stabilizację uzyskano u 50–67% chorych. W badaniach tych uczestniczyły jednak bardzo małe grupy chorych i ich wyniki wymagają potwierdzenia [221].

Ocena rzeczywistej wartości chemioterapii u chorych z NET G1/G2 o umiejscowieniu innym niż w trzustce jest jeszcze trudniejsza ze względu na niewielką liczbę badań, których wyniki są sprzeczne. Mały odsetek obiektywnych odpowiedzi powoduje, że część towarzystw naukowych nie wymienia chemioterapii jako opcji terapeutycznej w tym wskazaniu. Chemioterapia układowa nie jest zalecana w przypadku NETs pochodzenia pozatrzustkowego, poza przypadkami guzów agresywnych biologicznie po wykorzystaniu innych metod leczenia. Jeśli leczenie to ma być rozważane, stosuje się schematy dwulekowe, analogiczne do stosowanych w NENs trzustki. W praktyce klinicznej wybiera się zwykle dwulekowe schematy z użyciem 5-FU, dokso-rubicyny lub streptozocyny czy dakarbazyny [221, 222] lub w pełni doustny schemat obejmujący temozolomid i kapecytabinę (CAPTEM) [223]. Nieliczne doniesienia wskazują także na skuteczność skojarzenia oksaliplatiny i pochodnych 5-FU [224] czy irynotekanu z 5-FU [225].

Nowotwory neuroendokrynne G3 (NET G3) i raki neuroendokrynne (NEC)

NET G3

W klasyfikacji WHO z 2019 roku wyodrębniono NENs wysokorozóżnicowane z wysokim indeksem

proliferacyjnym $> 20\%$ — NET G3. Zwraca uwagę ich odmienność biologiczna, częściej wykazując niższą chemiowrażliwość, mniejszą dynamikę i agresywność, większość wiąże się z mutacjami genów *DAXX/ATRX*, a dodatkowo 60–70% tych nowotworów wywodzi się z trzustki, prawdopodobnie jako wyraz odróżnicowania się komórek i selekcji agresywnych klonów komórkowych [1, 203]. W przerzutowym NET G3 skuteczność chemioterapii opartej na platynie wydaje się ograniczona, a odsetek odpowiedzi waha się od 0% do 10%. W dwóch badaniach nie uzyskano żadnego odsetka obiektywnych odpowiedzi na chemioterapię opartą na platynie u pacjentów z NET G3 [226, 227]. W badaniu Heetfeld i wsp. odsetek odpowiedzi na chemioterapię opartą na platynie wyniósł 2% u chorych z NET G3 oraz 39% u chorych z NEC [228]. W innym badaniu wśród 16 pacjentów z PanNET G3 odsetek odpowiedzi na chemioterapię z użyciem platyny wyniósł 10% [229]. U pacjentów z PanNENs z badania NORDIC stwierdzono większą odpowiedź na schemat oparty na platynie u pacjentów z indeksem Ki-67 $> 55\%$ (42% *vs.* 15%), co sugeruje, że zmiany agresywne lepiej reagują na ten schemat [230]. Jednocześnie wyniki badań z zastosowaniem chemioterapii z użyciem środków alkilującymi są bardziej zachęcające u pacjentów z NET G3. U 16 pacjentów z PanNETs G3 odsetek odpowiedzi na chemioterapię opartą na lekach alkilujących wyniósł 50% [229]. Ponadto w badaniu dotyczącym NEN G2 i G3 z różnych ośrodków (w tym 11 pacjentów z NET G3) oceniano wpływ kapecytabiny i temozolomidu (CAPTEM) u 22% chorych leczonych tym schematem w pierwszej linii. Odnotowano tendencję do poprawy mediany PFS u pacjentów z NET G3 i wskaźnikiem Ki-67 $< 55\%$ (15 *vs.* 4 miesiące, $p = 0,117$) oraz u pacjentów, którzy otrzymywali CAPTEM jako terapię pierwszego rzutu (17 miesięcy *vs.* 8 miesięcy, $p = 0,3$) [231]. W retrospektywnej analizie z polskich ośrodków wśród 32 chorych z guzami neuroendokrynnymi G3 leczonych kapecytabiną i temozolomidem wskaźnik kontroli choroby był dwukrotnie wyższy w grupie pacjentów z NET G3 w porównaniu z NEC (70% *vs.* 30%). Przeżycie wolne od progresji u pacjentów z NET G3 wynosiło 15,3 miesiąca (95% CI: 3,9–30,4), a dla pacjentów z NEC 3,3 miesiąca (95% CI: 2,5–7,1). Mediana OS wyniosła odpowiednio 22 miesiące (95% CI: 11,8–22,0) i 4,6 miesiąca (95% CI: 2,2–5,9) [232]. Toksyczność związana ze stosowaniem schematu CAPTEM jest akceptowalna, a bezpieczeństwo dodatkowo potwierdzono w dużym retrospektywnym badaniu obejmującym grupę 426 pacjentów, przy czym ciężka małopłytkowość i neutropenia G4 częściej występowały u kobiet niż u mężczyzn [231, 233, 234]. Zalecenia wskazują na możliwość stosowania innych schematów w tej grupie

nowotworów oprócz kapecytabiny i temozolomidu (CAPTEM), oksaliplatyna + kapecytabina lub 5-FU (CapOX/XELOX/FOLFOX), jednak są to jedynie doniesienia retrospektywne, pochodzące z doświadczeń ośrodków [230, 235, 236].

NEC

Chemioterapia jest podstawową metodą paliatywnego leczenia zaawansowanych GEP-NECs, które charakteryzują się agresywnym przebiegiem i wysokim indeksem proliferacyjnym. Stanowią ponad 10% wszystkich NENs układu pokarmowego. Ich szybki wzrost sprawia, że są bardziej wrażliwe na leczenie cytotoksyczne niż nowotwory wysokozróżnicowane, jednak charakteryzują się dużo gorszym rokowaniem [230]. Postępowaniem z wyboru w przypadku NEC jest stosowanie ChT z wykorzystaniem schematów zawierających cisplatinę lub karboplatinę i etopozyd, co pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 42–70% chorych (w tym odpowiedzi całkowitych u 20–25% osób), z czasem trwania odpowiedzi rzadko przekraczającym 10 miesięcy i medianą OS wahającą się w granicach 15–19 miesięcy [214, 215]. Zgodnie z wynikami badania NORDIC NEC skuteczność cisplatiny jest porównywalna ze skutecznością karboplatyny, a wybór opiera się na odmiennym profilu toksyczności [230]. W badaniu NORDIC NEC u pacjentów z nowotworami z Ki-67 powyżej 55% uzyskiwano wyższy odsetek odpowiedzi (ORR odpowiednio 42% i 15%), lecz przeżycie było krótsze (OS odpowiednio 10 miesięcy i 14 miesięcy) niż u pacjentów z Ki-67 poniżej 55%. Wyniki analizy 305 chorych z tego badania wykazały, że do negatywnych czynników prognostycznych należały: zły stan sprawności fizycznej (WHO/ECOG > 2), guzy pierwotnie umiejscowione w jelicie grubym i odbyticy oraz podwyższenie liczby płytek krwi lub stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*). Wszystkie te czynniki wiązały się ze skróceniem OS [230].

Skuteczność chemioterapii należy oceniać co 2–3 cykle. Terapię pierwszego rzutu należy podawać łącznie do 6 cykli, następnie u chorych, u których nie doszło do progresji choroby, można zrobić przerwę terapeutyczną. Nie zaleca się leczenia podtrzymującego. W przypadku dobrej odpowiedzi po chemioterapii pierwszego rzutu, utrzymującej się co najmniej 3 miesiące po zakończonym leczeniu i przy braku toksyczności leczenia (np. neurotoksyczności, ototoksyczności, niewydolności nerek) można rozważyć reindukcję z udziałem pochodnych platyny według schematu PE/KE (cisplatinę + etopozyd/karboplatinę + etopozyd).

Jeśli progresja nowotworu wystąpi w ciągu pierwszych 4–6 miesięcy, należy rozważyć chemioterapię drugiego rzutu. Zastosowanie chemioterapii

drugiego rzutu może być indywidualnie rozważane wyłącznie u chorych będących w dobrym stopniu sprawności [1, 230].

Topotekan okazał się lekiem nieskutecznym w terapii NEC [230]. Nie ma standardu terapeutycznego dotyczącego leczenia drugiego rzutu. W miarę możliwości należy rozważyć włączenie chorych do badań klinicznych.

W dostępnych badaniach wykazano, że zastosowanie chemioterapii według schematu FOLFIRI pozwoliło uzyskać ORR wynoszący 24%, a medianę PFS — około 3 miesięcy [237, 238], natomiast zastosowanie schematu FOLFOX wiąże się z uzyskaniem ORR wynoszącego około 21–29% i mediany PFS pomiędzy 2,5 a 4,5 miesiąca [238, 239]. Można rozważyć skojarzenie cytostatyków zawierające środki alkilujące (temozolomid lub dakarbazyna), chociaż brakuje dowodów z badań prospektywnych oraz zdecydowanie lepsze wyniki uzyskuje się w przypadku NET G3 trzustki i NEC z Ki-67 < 55% [232, 236].

Obiecujące są doniesienia dotyczące dołączenia leku antyangiogenego — bewacyzumabu — do chemioterapii z użyciem schematów FOLFOX lub FOLFIRI [240]. Wymaga to jednak dalszego potwierdzenia. Z tego powodu stosowanie bewacyzumabu powinno być ograniczone do badań klinicznych [241]. Do innych leków wykazujących pewną skuteczność w NEC należą taksany [193].

Nowotwory MiNEN

Nowotwory neuroendokrynne typu mieszanego należą do nowotworów rzadkich. Leczenie często zależy od ich komponentu nieneuroendokrynne (nNE) lub neuroendokrynne (NE) bez danych prospektywnych dotyczących optymalnej strategii terapeutycznej [199].

Minimalny zakres leczenia systemowego chemioterapii

1. U chorych z NET G1/G2 chemioterapia może być rozważana wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby, a jej miejsce zależy od charakterystyki histologicznej NET (stopnia zróżnicowania nowotworu), jego pierwotnego umiejscowienia, dynamiki (z istotną progresją choroby w okresie ≤ 6–12 miesięcy) oraz stanu ogólnego chorego (WHO 0–2) i chorób współistniejących. Głównym kryterium kwalifikacji do chemioterapii jest objawowy charakter choroby lub znaczna dynamika jej progresji, szczególnie w NET G2 lub NEN bez ekspresji SSTR [II, 1]♦.
2. W zaawansowanym NET G1/G2/G3 trzustki stosuje się leczenie zindywidualizowane, w zależności od frakcji proliferacyjnej i objawów choroby. Chemioterapia nie jest podstawowym leczeniem pierwszego

- rzutu (u chorych z Ki-67 < 10% — do rozważenia przy progresji w trakcie leczenia analogiem somatostatynowym lub po niepowodzeniu terapii lekami celowanymi — ewerolimus lub sunitynib) [II, 1]♦.
3. W razie choroby zagrażającej wydolności narządowej lub silnych, trudnych do opanowania objawów zaleca się zastosowanie schematu dwulekowego, optymalnie opartego na streptozocynie. Aktualnie lek jest niedostępny w Polsce; można rozważyć stosowanie schematu w opartego na temozolomidzie i kapecytabinie (CAPTEM) [II, 1]♦.
 4. W NETs jelita cienkiego w większości przypadków nie zaleca się chemioterapii [V, 2B]♦. W tej sytuacji, a także w nowotworach innej części układu pokarmowego i o nieznanym ognisku pierwotnym, może być ona rozważana po wyczerpaniu wszystkich innych opcji terapeutycznych i stosowana wyłącznie w celu łagodzenia objawów choroby.
 5. W przypadku NET G3 i NEC (Ki-67 < 55%) można rozważyć STZ ± 5-FU ± ADM lub alternatywnie kapecytabinę i temozolomid (CAPTEM) [II, 1]♦.
 6. Podstawą leczenia NEC jest chemioterapia oparta na cisplatynie i etopozydzie jako leczenie pierwszego rzutu szczególnie przy wysokim Ki-67 > 55% [III, 1]♦.

3.3.6. Leczenie celowane

Terapie ukierunkowane molekularnie

U chorych z NETs układu pokarmowego leki ukierunkowane molekularnie okazały się efektywną i bezpieczną terapią. Mechanizm działania leków celowanych polega między innymi na blokowaniu czynności wielu receptorów związanych z procesami neoangiogenezy, proliferacji komórek nowotworowych oraz hamowaniu przerzutowania. Skuteczność terapii celowanych po raz pierwszy potwierdzono w NETs G1/G2 trzustki — w zaawansowanym stadium choroby znalazły zastosowanie dwa leki o właściwościach antyangiogennych: selektywny inhibitor szlaku m-TOR — ewerolimus i inhibitor licznych receptorów kinazy tyrozynowej — sunitynib [191, 192, 242]. W Polsce i krajach Unii Europejskiej oba leki zarejestrowano w leczeniu nieoperacyjnych i/lub z przerzutami wysoko- lub średnio zróżnicowanych NENs trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [194, 195]. Ich miejsce omówiono w zaleceniach dotyczących NENs trzustki [54].

Ewerolimus ponadto, na podstawie wyników badania RADIANT-4, zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Europie został zarejestrowany w leczeniu zaawansowanych NETs G1/G2 (hormonalnie nieczynnych) wywodzących się z innych niż trzustka części układu pokarmowego, a także z płuc. W tym prospet-

tywnym, kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu III fazy wzięło udział 302 chorych, wśród których 24% stanowili pacjenci z nowotworami jelita cienkiego, 13% — chorzy z NENs odbytnicy, a około 30% — chorzy z NENs płuc. Badano także efekt w grupie chorych z NENs o nieznanym ognisku pierwotnym. Obserwowano znaczące wydłużenie czasu do progresji choroby w grupie otrzymującej ewerolimus w porównaniu z placebo (11 miesięcy *vs.* 3,9 miesiąca), przy ponad dwukrotnej redukcji ryzyka progresji lub zgonu (HR: 0,48; 95% CI: 0,35–0,67; *p* < 0,00001). U większości chorych obserwowano stabilizację choroby (81% w grupie leczonych ewerolimusem w porównaniu z 64% w grupie przyjmującej placebo), obiektywne odpowiedzi były sporadyczne [243]. Obecnie terapia ewerolimusem w lokalizacjach pozatrzustkowych w Polsce nie jest nadal refundowana.

Inhibitory m-TOR można rozważać jako opcje terapeutyczne pierwszego lub drugiego rzutu po chemioterapii bądź po terapii SSA, zarówno „zimnymi”, jak i „gorącymi” (PRRT) w miejscowo zaawansowanych nieoperacyjnych lub przerzutowych wysokozróżnicowanych NET G1 i G2 układu pokarmowego. Zgodnie z wypracowanym konsensem terapie celowane nie powinny być jednak powszechnie stosowane w leczeniu pierwszego rzutu ze względu na potencjalne ryzyko powikłań i brak rzetelnych wyników badań [1, 199]. Brakuje również dowodów pozwalających ustalić dokładną kolejność stosowania różnych opcji terapeutycznych w NENs [244]. W przypadku sekwencyjnego stosowania terapii należy uwzględnić potencjalną toksyczność — na to wskazują wyniki włoskiego, retrospektywnego wieloośrodkowego badania [244, 245] prowadzonego z udziałem 169 pacjentów, w którym stwierdzono istotny wzrost toksyczności w przypadku stosowania ewerolimusu u pacjentów leczonych wcześniej z zastosowaniem PRRT i/lub chemioterapii. W innym, mniejszym, retrospektywnym badaniu holenderskim z udziałem 24 pacjentów uzyskano wynik wskazujący, że wcześniejsze stosowanie PRRT nie wpływa na bezpieczeństwo terapii ewerolimusem [246]. Pozycjonowanie ewerolimusu w algorytmie leczenia progresywnych NETs jest dalej badane, obecnie trwają dwa prospektywne badania, w których porównuje się ewerolimus z PRRT (badanie COMPETE) i ewerolimus z chemioterapią z zastosowaniem streptozotocyny w PanNETs (badanie SEQTOR) (NCT03049189, NCT02246127).

Dokonując wyboru terapii celowanej — ewerolimus lub sunitynib — w przypadku NETs trzustki pomocna jest wiedza na temat działań niepożądanych terapii oraz profilu chorób współtowarzyszących chorego.

Podstawowymi działaniami niepożądanymi I i II stopnia według *Common Terminology Criteria for Adverse*

Events v. 3.0 (CTCAE) [247] terapii ewerolimusem są: zmiany słuzówkowe (64%), wysypka (49%), biegunka (34%), zespół zmęczenia (31%) i infekcje (23%), a III i IV stopnia: anemia (6%) i hiperglikemia (5%). Natomiast w czasie leczenia sunitynibem powikłania w I i II stopniu CTCAE dotyczyły: biegunek (54%), nudności (45%), osłabienia (34%) i zmęczenia (32%), a poważne powikłania w III i IV stopniu — neutropenii (12%) i nadciśnienia tętniczego (10%) [191, 192]. Oba leki celowane są doustnymi preparatami przyjmowanymi w ciągłej terapii do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (ewerolimus 10 mg/d., sunitynib 37,5 mg/d.). Ograniczeniem dla zastosowania ewerolimusu może być niekontrolowana cukrzyca lub choroby płuc (nieinfekcyjne zapalenie płuc jest efektem klasowym pochodnych rapamycyny, w tym ewerolimusu) [228]. Ograniczenia zastosowania sunitynibu obejmują natomiast poważne choroby układu sercowo-naczyniowego [229]. W przypadku obu leków celowanych nie wykazano znaczącej poprawy w zakresie jakości życia ocenianej na podstawie formularzy jakości życia *Functional Assessment of Cancer Therapy — General Questionnaire* (FACT-G).

Stosowanie terapii celowanych w skojarzeniu z SSA w leczeniu hormonalnie czynnych NETs jest praktyką standardową [1]. Wykazano skuteczność ewerolimusu w leczeniu hormonalnie czynnych guzów trzustki o typie *insulinoma* w zakresie kontroli objawów w postaci hipoglikemii [247, 248], jak również w kontroli objawów zespołu rakowiaka (RADIANT-2) [249]. Podobny efekt hipoglikemiczny wykazano w pojedynczych przypadkach NETs trzustki leczonych sunitynibem [250]. Skuteczność połączenia leków ukierunkowanych molekularnie z SSA (ewerolimus + oktreotydy) w pierwszej linii hormonalnie nieczynnych NETs z nadskpresją receptora somatostatynowego potwierdzają wyniki badania II fazy RADIANT 1, obejmującego pacjentów leczonych z powodu PanNETs. W badaniu tym, w grupie chorych otrzymujących ewerolimus w połączeniu z oktreotydem LAR 30 mg uzyskano PFS wynoszący 16, 6 miesiąca, podczas gdy w grupie otrzymującej ewerolimus w monoterapii wynosił on 9, 7 miesiąca [251]. W dalszym ciągu brakuje wystarczających dowodów na przewagę leczenia skojarzonego z zastosowaniem leku celowanego i SSA nad lekiem celowanym w monoterapii (korzyść w zakresie kontroli choroby > 90%, bez wpływu na PFS) [252]. W zaleceniach ESMO z 2020 roku nie rekomenduje się utrzymania terapii SSA po wystąpieniu progresji w nieczynnych hormonalnie GEP-NENs: w zaleceniach tych oparto się na wynikach badania COOPERATE-2, w którym dodanie pasireotydu do terapii ewerolimusem nie przyniosło korzyści w porównaniu z monoterapią ewerolimusem w progresywnych NETs

trzustki [1, 253]. Nie ma aktualnie wystarczających danych przemawiających za stosowaniem innych terapii celowanych, w tym z wykorzystaniem bewacyzumabu, sorafenibu, pazopanibu lub aksytynibu, kabozatynibu w leczeniu NENs układu pokarmowego [254–257]. Cały czas trwają badania i wstępne wyniki dotyczące stosowania lenwatynibu czy kabozatynibu wydają się obiecujące.

Warto nadmienić, iż zachęcające są wyniki zawarte w ostatnich publikacjach, dotyczące aktywności surufatynibu w chińskiej populacji, uzyskane w badaniu III fazy (SANET), zarówno w trzustkowych NETs, jak i w nowotworach neuroendokrynych pozatrzustkowych po wcześniejszym stosowaniu leków celowanych molekularnie; i oceniającego efekt surufatynibu, leku o potencjale zarówno antyangiogennym (hamującym VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 i FGFR1), jak i immunomodulującym (CSF1R). Mediana czasu do progresji u chorych stosujących surufatynib (9,2 miesiąca) była wyraźnie dłuższa od czasu uzyskanego w grupie placebo (3,8 miesiąca) [258, 259]. Brak rejestracji leku i dopiero wstępne wyniki badania II fazy przedstawione podczas kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) w 2020 roku w populacjach innych niż azjatycka ograniczają możliwość wykorzystania tego potencjału w praktyce klinicznej [260].

Leki ukierunkowane molekularnie mogą być wykorzystywane jako opcje terapeutyczne pierwszego lub kolejnych rzutów po chemioterapii bądź terapii SSA lub SSA i PRRT.

Zastosowanie leczenia celowanego w NET G3 czy NEC w obecnie nie znajduje uzasadnienia w praktyce lekarskiej z uwagi na brak dowodów z kontrolowanych, prospektywnych badań klinicznych. Doniesienia dotyczące skuteczności leków celowanych molekularnie wskazują na pewną skuteczność w grupie NETs G3. Trwają obecnie badania II fazy oceniające aktywności ewerolimusu w NET G3 i NEC (NCT02113800, NCT02248012).

Terapie ukierunkowane molekularnie — leczenie adjuwantowe

Dotychczas nie użytko dowodów naukowych uzasadniających zastosowanie terapii celowanych w postępowaniu adjuwantowym (uzupełniającym po doszczętnym zabiegu chirurgicznym) zarówno w NETs G1/G2, jak i w NETs G3 i NECs układu pokarmowego.

Minimalny zakres leczenia celowanego

1. Leczenie celowane (ewerolimus lub sunitynib) można rozważać wyłącznie w postępowaniu paliatywnym w zaawansowanym stadium choroby, w wysokorozróżnicowanych NETs G1/G2 trzustki [1, 1]♦.

2. Głównym kryterium kwalifikacji do leczenia celowanego jest progresja podczas stosowania SSA lub PRRT lub chemioterapii (umiarkowana lub powolna dynamika progresji). Terapia jest zarejestrowana i dostępna w Polsce w ramach programu lekowego NFZ.
3. Standardowym postępowaniem w hormonalnie czynnych NENs jest łączenie leków celowanych z SSA celem uzyskania efektu antyproliferacyjnego oraz w celu poprawy kontroli zespołu zaburzeń hormonalnych, na przykład nawracających hipoglikemii w przebiegu przerzutowego guza o typie *insulinoma* [II, 2A]♦.
4. Leczenie celowane ewerolimusem w nieczynnych hormonalnie NENs przewodu pokarmowego o lokalizacji pozatrzustkowej (NENs jelita cienkiego, jelita grubego, przerzuty do wątroby z nieznanego ogniska pierwotnego) może być rozważane po wyczerpaniu innych opcji terapeutycznych w drugim i trzecim rzucie (nieskuteczne leczenie SSA lub progresja po terapii PRRT [I, 1]♦. W Polsce i Unii Europejskiej terapia w tym wskazaniu jest zarejestrowana, ale w Polsce nierefundowana.
5. Obecnie brakuje dowodów potwierdzających skuteczność leczenia celowanego w NETs G3 i NECs.
6. Obecnie nie ma uzasadnienia dla leczenia celowanego o charakterze adjuwantowym (uzupełniającym) w NENs.

3.3.5 Immunoterapia

Immunoterapia, tak obiecująca w wielu nowotworach, nadal nie odgrywa znaczącej roli w leczeniu NENs. Dotychczasowe wyniki badań wskazują na pewien potencjał immunoterapii w leczeniu NENs o wysokiej złośliwości.

Do perspektywnego, otwartego, wieloośrodkowego badania klinicznego II fazy DART (*Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors*, badanie nadal trwa, NCT02834013) z zastosowaniem kombinacji leków: ipilimumabu z niwolumabu w różnych typach nowotworów, włączono między innymi 33 pacjentów z NENs, wyłączając NENs trzustki, w tym 19 pacjentów (56%) z NEC, 10 chorych (31%) z NET G2 i 4 osoby (12%) z NET G1. Zmiany pierwotne zlokalizowane były w płucach (6 pacjentów), jelicie cienkim (6 pacjentów); żołądku (2 pacjentów), w odbytnicy (4 pacjentów), w jelicie ślepym (1 pacjent) oraz w innych miejscach, u 5 chorych ognisko pierwotne było nieznane. W całej kohorcie ORR wynosił 25%. Odpowiedzi te obserwowano tylko u pacjentów z chorobą o wysokim stopniu złośliwości [261]. Gdy oceniano tylko grupę chorych z NEC, ogólny odsetek odpowiedzi wynosił 26% (niezależnie od umiejscowienia zmiany pierwotnej). Wskaźnik korzyści klinicznych (odpowiedź lub stabilna

choroba przez ponad 6 miesięcy) wynosił 42% u pacjentów z NEC. Sześciomiesięczny PFS wynosił 32%, a mediana OS — ponad 8,7 miesiąca. Leczenia było dobrze tolerowane. Najczęściej obserwowano zmęczenie (32%) i wysypkę (26%). Nie odnotowano przypadków śmiertelnych działań toksycznych [262]. W innym badaniu II fazy, obejmującym 29 pacjentów z zaawansowanymi NETs, ORR wyniósł 24%, a w przypadku lokalizacji w trzustce — 43% [263]. W nierandomizowanym badaniu fazy 1b KEYNOTE-028 oceniano bezpieczeństwo i skuteczność inhibitora PD-1 (*programmed cell death 1*) — pembrolizumabu — w monoterapii, w dużej kohorcie pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi z pozytywną ekspresją PD-L1 (*programmed cell death ligand 1*) [264]. W badaniu uwzględniono 16 pacjentów z NEC trzustki, uzyskując stabilizację choroby (SD, *stable disease*) u 14 pacjentów, a częściową odpowiedź (PR, *partial response*) — u 1 chorego. Sześciomiesięczny PFS wyniósł 40%, 12-miesięczny PFS — 27% a 12-miesięczny wskaźnik OS — 87%. W kolejnym badaniu II fazy KEYNOTE-158, uwzględniającym GEP-NETs, PR wystąpiła u 3 pacjentów z PanNET i u 1 pacjenta z NET odbytnicy po medianie obserwacji wynoszącej 24 miesiące [265].

Spartalizumab

Spartalizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym anti-PD-1, ocenianym w wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniu fazy II, obejmującym pacjentów z wysokozróżnicowanym przerzutowym NET G1/G2 (32 GI-NET; 33 PanNET) i GEP-NEC. U 21 pacjentów z GEP-NEC zaobserwowano wyższą ekspresję PD-L1 w komórkach układu odpornościowego niż u osób z GEP-NET. Dane te nie osiągnęły pierwszorzędowego punktu końcowego określonego jako ORR $\geq 10\%$ [266]. W grupie GEP-NEC ORR wyniósł 4,8% (95% CI: 0,1–23,8), a 12-miesięczny OS wyniósł 19,1%. Co ciekawe, ORR był wyższy u pacjentów z wyższą ekspresją PD-L1 lub większą liczbą nacieków komórek CD8+ w ocenie początkowej.

Toripalimab

Toripalimab jest humanizowanym przeciwciałem IgG4 z ludzkim receptorem PD-1 jako celem. W badaniu fazy 1b oceniano jego skuteczność u pacjentów z NENs nawracającymi lub przerzutowymi po leczeniu pierwszego rzutu [267]. W kohorcie 40 pacjentów ORR wynosił 20%, a mediana trwałości odpowiedzi (DOR, *durability of response*) wynosiła 15,2 miesiąca. Co ciekawe, w guzach charakteryzujących się ekspresją PD-L1 $\geq 10\%$ ORR wynosił 50%, podczas gdy w guzach z PD-L1 $< 10\%$ — 10,7% ($p = 0,019$).

W chwili obecnej brakuje wystarczających danych na stosowanie immunoterapii w NENs.

Podsumowanie

1. W celu opanowania i kontroli objawów towarzyszących NETs oraz w celu kontroli wzrostu guza powinno się stosować terapię systemową [I, 1]♦.
2. Stosowanie SSAs stanowi standardową terapię pierwszego rzutu u chorych z objawami zespołu rakowiaka oraz w wybranych czynnych hormonalnie PanNETs, na przykład *vipoma*, *glukagonoma* [I, 1]♦.
3. U chorych z oporną na leczenie biegunką w przebiegu zespołu rakowiaka rekomenduje się dołączenie do SSA telotristatu [I, 1]♦.
4. W przypadkach obecności opornych na leczenie objawów zespołu rakowiaka dopuszcza się zwiększenie standardowej dawki SSA [IV, 2B]♦.
5. Wybór leczenia antyproliferacyjnego zależy od lokalizacji guza, cech patomorfologicznych i klinicznych, dynamiki choroby i obecności SSTR.
6. Strategię „obserwuj i czekaj” można rozważyć u chorych z niskim Ki-67 (< 2%), powolnym przebiegiem choroby i stabilnym stanem klinicznym [IV, 1]♦, najczęściej w SINETs.
7. SSA (lanreotyd i oktreotyd) mogą być zalecane jako terapia pierwszego rzutu w celu kontroli wzrostu guza w zaawansowanych, wolno rosnących, SSTR pozytywnych GI i PanNETs, z Ki-67 do 10% [I, 1]♦.
8. Ewerolimus został zaakceptowany przez EMA do leczenia progresywnych PanNETs G1/G2 (leczonych lub nieleczonych chemioterapią), GI-NETs oraz NETs płuc [I, 1]♦. W przypadku GI-NETs powinien być stosowany u chorych z wyraźnie postępującą chorobą [I, 1]♦.
9. Zastosowanie ewerolimusu po leczeniu PRRT jest rekomendowane w NETs jelita cienkiego, jednak sekwencja stosowanych terapii wymaga dalszych badań [V, 1]♦.
10. Nie rekomenduje się łączonej terapii antyproliferacyjnej SSA i ewerolimusem [II, 3]♦.
11. Sunitynib stanowi jedną z opcji terapeutycznych w zaawansowanych, progresywnych PanNETs.

3.4. Leczenie radioizotopowe

W terapii radioizotopowej NET wykorzystuje się znakowane radioizotopowo analogi somatostatyny, pochodne metajodobenzylguanidyny (¹³¹I)mIBG) znakowane ¹³¹I stosowane są sporadycznie [4].

Do leczenia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny PRRT kwalifikują się chorzy z zaawansowanymi, nieresekcyjnymi NETs w stopniu złośliwości G1 i G2. Ostatnie dane mówią również o skuteczności tego leczenia w przypadku chorych z NET G3 [268].

Brak wskazań do stosowania terapii radioizotopowej jako leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu operacyjnym [4].

3.4.1 Celowana terapia radioizotopowa, czyli leczenie znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny (PRRT), nazywana także terapią radioligandową (RLT)

Dotychczasowe doświadczenia terapii radioizotopowej NET obejmują przede wszystkim zastosowanie DOTA-Tyr3-oktreotydu i DOTA-Tyr3-oktreotate znakowanych radioizotopami ¹⁷⁷Lu, ⁹⁰Y lub mieszaną tych radioizotopów. Dane z nierandomizowanych badań klinicznych wskazują, że odpowiedź na PRRT u pacjentów z NETs G1 i G2 [całkowite (CR, *complete remission*) i częściowe remisje (PR, *partial remission*)] można uzyskać u około 8–46% chorych, a mediana PFS po zastosowanym leczeniu wynosi 25–36 miesięcy [131, 269–276]. W przypadku leczenia pacjentów z NETs G3 w analizie retrospektywnej obejmującej 149 chorych uzyskano CR 1%, i PR 41%. Parametry przeżycia zależne były od Ki-67 i u pacjentów z NETs G3 Ki-67 20–55% wynosiły: PFS — 16 miesięcy, OS — 31 miesięcy, a u pacjentów z NET G3 Ki-67 > 55% PFS — 6 miesięcy, OS — 9 miesięcy [268].

W badaniu NETTER-1, prospektywnym, randomizowanym badaniu III fazy, oceniającym efekt leczenia [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE + 30 mg oktreotydu LAR (chorzy z objawami zespołu rakowiaka) vs. 60 mg oktreotydu LAR w nowotworach wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita stwierdzono 79-procentową (95% CI: 83–64%) redukcję ryzyka progresji choroby nowotworowej w grupie chorych leczonych PRRT. Odsetek odpowiedzi na PRRT (CR i PR) wyniósł 19% (95% CI: 11–26%), a szacowany PFS — 40 miesięcy [277].

Najlepszymi kandydatami do PRRT są chorzy z intensywnym gromadzeniem radioznacznika (co najmniej w stopniu 2/3, preferowany stopień 3/4 w skali Krenninga) we wszystkich ogniskach nowotworowych oraz z jego jednorodnym gromadzeniem [131].

Jeśli nie wszystkie ogniska nowotworowe wykazują zwiększone gromadzenie radioznacznika, terapię można rozważyć jako leczenie paliatywne w celu zmniejszenia objawów choroby nowotworowej oraz wydłużenia OS. W indywidualnych przypadkach można również rozważyć zastosowanie PRRT jako leczenie neoadjuwantowe w celu regresji masy guza przed planowanym leczeniem operacyjnym [4, 131, 278].

Kwalifikacja do PRRT

Do PRRT kwalifikują się chorzy z wysokozróżnicowanymi NETs, które wykazują wysoką ekspresję receptora dla somatostatyny potwierdzoną w badaniu SRI — z intensywnością wychwyty w guzie/zmianach przerzutowych co najmniej takim, jak w wątrobie, czyli 2 w skali Krenninga [279]. Stosowny w tej skali narząd odniesienia — wątroba — charakteryzuje się jednym z najniższych gromadzeń fizjologicznych [280]. Obecne dane wskazują, że najlepsze efekty leczenia PRRT

uzyskuje się, gdy wychwyty w zmianach przerzutowych jest 2,2-krotnie większy niż w wątrobie lub SUVmax przekracza 13–16,4 [281, 282].

Eksperti w konsensusie EANM byli zgodni, że obecnie do leczenia powinno się kwalifikować chorych, u których zmiany nowotworowe cechują się wychwytem co najmniej w stopniu 3/4 w skali Krenninga [131].

Kryteria wykluczenia z PRRT obejmują:

- brak zgody chorego na leczenie;
- ciąża (wymagany jest negatywny test ciążowy);
- laktacja;
- ocena sprawności fizycznej (PS, *performance status*) chorego na podstawie klasyfikacji WHO/ECOG PS status 3 lub 4 lub na podstawie klasyfikacji Karnofskyego (< 60);
- brak wychwyty radioznacznika w badaniu SRI;
- niewydolność szpiku kostnego pod postacią:
 - a) hemoglobina (Hb) < 8 g/dl,
 - b) płytki krwi < $80 \times 10^3/\mu\text{l}$,
 - c) leukocyty < $2 \times 10^3/\mu\text{l}$ *,
 - d) limfocyty < $0,5 \times 10^3/\mu\text{l}$,
 - e) neutrocyty < $1 \times 10^3/\mu\text{l}$.
- niewydolność nerek [wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) < 30 ml/min, azot mocznika (BUN, *blood urea nitrogen*) > 45 mg/dl; kreatynina > 150 umol/l];
- niewydolność wątroby (trzykrotne podwyższenie stężenia bilirubiny).

Chorzy z leukopenią < 3000, neutropenią < 1500, trombocytopenią < 100 000 i klirensem kreatyniny < 60 mg/ml ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych powinni być kwalifikowani do leczenia ostrożnie [4].

Dane na temat skuteczności leczenia u osób poniżej 18. rż. są nieliczne, dlatego leczenie w tej grupie wiekowej zawsze powinno być rozpatrywane indywidualnie.

Badania kwalifikacyjne przed rozpoczęciem PRRT:

1. Wysokozróżnicowany nowotwór neuroendokryny potwierdzony badaniem histopatologicznym.
2. Dodatni wynik badania SRI w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem terapii (preferowane badanie w technice PET/CT) w celu oceny gromadzenia radioizotopu w ogniskach nowotworowych.
3. Przed pierwszym cyklem PRRT u chorego należy wykonać wielofazowe badanie CT lub alternatywnie dynamiczne badanie MRI w celu oceny stopnia rozległości procesu chorobowego i korelacji z badaniem receptorów somatostatynowych.
4. Ocena GFR (w przypadkach wątpliwych zaleca się ocenę w badaniu scyntygraficznym).
5. Badania laboratoryjne:
 - morfologia krwi z rozmazem;
 - mocznik i kwas moczowy, kreatynina z oceną biochemiczną GFR;

— aminotransferaza alaninowa (ALAT, *alanine aminotransferase*), aminotransferaza asparaginowa (ASPAT, *aspartate aminotransferase*), fosfataza alkaliczna (AP, *alkaline phosphatase*) i bilirubina (AP w celu wykluczenia przypadków z ukrytą subkliniczną cholestazą wewnątrz i zewnątrzwątrobową);

— CgA;

— inne badania laboratoryjne w zależności od stanu klinicznego.

Badanie PET/CT z [¹⁸F]FDG zaleca się jako badanie kwalifikujące do PRRT w celu oceny złośliwości biologicznej choroby nowotworowej i wykluczenia ognisk typu „*mis-match*” [¹⁸F]FDG+/⁶⁸Ga]Ga-DOTA-SSA–, szczególnie u pacjentów z NET G2 i G3, oraz jako czynnik prognostyczny [4, 131, 142, 143, 145, 146, 150, 151, 272].

Schematy leczenia radioizotopowego

Leczenie przeprowadza się standardowo w czterech cyklach w odstępach co 8–12 tygodni z wykorzystaniem analogów somatostatyny znakowanych ⁹⁰Y, ¹⁷⁷Lu, lub ⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu. Obecnie ze względu na mniejszą nefrotoksyczność oraz dane z badania NETTER-1 w większości ośrodków preferowany jest radioizotop ¹⁷⁷Lu lub leczenie tandemowe ⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu. W trakcie PRRT konieczny jest wlew roztworu aminokwasów w celu radioprotekcji nerek [4]. Brakuje jednoznacznych dowodów, że leczenie SSAs zmniejsza skuteczność leczenia znakowanymi radioizotopowo SSA. Jeśli istnieją kliniczne wskazania do stosowania SSAs, leczenie to nie powinno być przerywane w trakcie PRRT, należy jednak dążyć, aby odstęp pomiędzy podaniem długodziałającego analogu somatostatyny a PRRT wynosił minimum 4 tygodnie. W przypadku konieczności kontynuowania leczenia SSAs przed podaniem PRRT zaleca się analogi krótkodziałające, które należy odstawić dzień przed PRRT [8]. Dane z piśmiennictwa dotyczące bioterapii SSAs po zakończonym leczeniu radioizotopowym (u chorych bez objawów zespołu rakowiaka) są nieliczne [276, 283] i decyzję należy podejmować indywidualnie.

Również w charakterystyce produktu leczniczego preparatu Lutathera zaznaczono, że stosowanie kortykosteroidów może powodować zmniejszenie ekspresji receptorów SST2 [284]. Zaleca się unikanie podawania dużych dawek glikokortykosteroidów podczas PRRT. U pacjentów przewlekle stosujących glikokortykosteroidy powinno się dokładnie ocenić ekspresję receptorów dla somatostatyny.

Działania niepożądane PRRT

Działania niepożądane należy monitorować, stosując kryteria onkologiczne, optymalnie na podstawie CTC-AE NCI ver. 4.03 lub nowszej. Dotyczą one przede wszystkim układu hematopoetycznego i nerek. Zastosowanie

przed leczeniem wlewu aminokwasów — L-lizyny i argininy — zmniejsza ryzyko popromiennego uszkodzenia nerek. U chorych z zespołem rakowiaka w trakcie terapii może dojść do przelomu zespołu rakowiaka. U tych pacjentów należy stosować krótkodziałające SSA przed PRRT, w trakcie tego leczenia oraz bezpośrednio po nim.

Ponowne leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny

W przypadku progresji po dobrym efekcie PRRT utrzymującym się co najmniej rok można rozważyć powtórzenie PRRT [131, 273, 285-287]. Powtarzana PRRT wiąże się jednak z uzyskaniem krótszego PFS [287]. W przypadku podjęcia decyzji o ponownym PRRT — ze względu na większe działanie toksyczne ^{90}Y — zaleca się zastosowanie ^{177}Lu . Należy również rozważyć indywidualne pomiary dozymetryczne.

3.4.2 Leczenie ^{131}I mIBG

Leczenie ^{131}I mIBG należy rozważać u chorych z ujemnym wynikiem badania SRI i zachowanym gromadzeniem ^{131}I mIBG w guzie pierwotnym i/lub przerzutach. Leczenie to ma przede wszystkim charakter paliatywny i pozwala na złagodzenie objawów klinicznych, w tym zespołu rakowiaka oraz innych klinicznych objawów związanych z zaawansowanym procesem nowotworowym [4, 131]. Przeciwwskazania do leczenia obejmują depresję szpiku kostnego (wg kryteriów podanych powyżej). U chorych z czynnym gruczołem tarczowym konieczne jest zablokowanie wychwytu niezwiązanego z nośnikiem mIBG wolnego jodu 131 (zastosowanie znajduje płyn Lugola lub nadchloran sodu).

Kwalifikacja do leczenia radioizotopowego ^{131}I mIBG

Podstawowym badaniem w celu kwalifikacji do leczenia radioizotopowego jest scyntygrafia diagnostyczna z ^{131}I mIBG lub ^{123}I mIBG. Z powodu właściwości fizycznych preferuje się izotop jodu 123 (ze względu na koszty jego dostępność w Polsce jest ograniczona). Badania powinno być wykonane w technice SPECT/CT całego ciała z dokładną analizą lokalizacji gromadzenia radioznacznika z porównaniem z widocznymi ogniskami NET w badaniu CT lub MRI. Pozostałe konieczne do kwalifikacji badania laboratoryjne wykonywane są takie same jak w czasie kwalifikacji do PRRT [4, 131].

3.4.3. Ocena efektów PRRT

Ocena efektów leczenia powinna obejmować badania strukturalne (tj. CT, MRI) oraz badanie receptorów somatostatynowych SRI (Uwaga: w celu oceny skuteczności leczenia SRI musi być wykonane taką samą techniką jak badanie kwalifikujące do leczenia) około 3 miesiące po zakończeniu leczenia, następnie co 6 miesięcy przez 2 lata [4, 131]. Dalsza kontrola uzależniona

jest od przebiegu klinicznego choroby. W ocenie obiektywnej skuteczności leczenia, stosowana jest obecnie obowiązująca klasyfikacja RECIST 1.1. W przypadku oceny odpowiedzi na PRRT nadal dyskutowane są kryteria oceny efektów leczenia z uwzględnieniem obrazowania funkcjonalnego [4, 131].

Sharma i wsp. zastosowali standardowe i zmodyfikowane kryteria PERCIST (*Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors*) do oceny odpowiedzi na PRRT na podstawie wyjściowych i kontrolnych wyników ^{68}Ga Ga-DOTATATE PET/CT. Skorelowali oni PFS z wyjściową wartością SUVmax pojedynczej zmiany o maksymalnym wychwyte, średnim SUV z maksymalnie pięciu zmian (SUVmax-av) oraz stosunkiem SUVmax guza ze średnim SUV śledzony (SUVT/S) i wątroby (SUVT/H), wykazując, że wyjściowe SUVmax i SUVmax-av pozwalały na przewidywanie odpowiedzi na PRRT (^{177}Lu Lu-DOTATATE) [282]. Porównanie analizy obrazowania anatomicznego CT (RECIST1.1 i Choi) i receptorowego (PERCIST) wykazało większą wartość ^{68}Ga Ga-DOTATATE PET/CT w aspekcie przewidywania progresji choroby [288].

Miejsce PRRT w terapii zaawansowanych NEN

Eksperti rekomendują PRRT jako drugą linię leczenia (po nieznakowanych analogach somatostatyny) w przypadku nieresekcyjnych lub rozsianych GEP-NETs G1/G2/G3 z wychwytem w stopniu 3/4 w skali Krenninga we wszystkich zmianach [131]. W czasie dyskusji eksperckiej uznano, że PRRT można zastosować w ramach pierwszej linii leczenia u pacjentów z nieresekcyjnym lub rozsianym NET w wyselekcjonowanych przypadkach w zależności od ekspresji SSTR, objawów oraz umiejscowienia ogniska pierwotnego [131]. W zaleceniach ENETS PRRT nie jest jednak brane pod uwagę jako pierwsza linia leczenia, leczenie to może być rozważane u chorych (z zaawansowaną formą choroby), u których stwierdza się progresję choroby mimo zastosowania innej formy terapii. U pacjentów z guzami wywodzącymi się ze środkowego odcinka prajelita (*midgut*) zaleca się je jako drugą linię leczenia, po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem SSA oraz jako alternatywę dla leczenia ewerolimusem [85, 199].

Według wytycznych ESMO można zastosować PRRT jako leczenie drugiej linii u chorych z NET G1/G2 jelita cienkiego i Ki-67 < 10% przy progresji podczas stosowania terapii SSA [1].

Niewątpliwie progresja choroby nowotworowej stanowi wskazanie do wdrożenia cytotoksycznej terapii (chemioterapii/radioterapii/terapii celowanej), brakuje jednak badań oceniających, która z nich jest najbardziej skuteczna jako leczenie pierwszego rzutu. Przy wyborze terapii należy brać pod uwagę lokalizację ogniska pierwotnego, dynamikę procesu nowotworowego,

stopień histologicznej dojrzałości i ekspresję receptorów somatostatynowych.

Głównym wskazaniem do PRRT jest progresja choroby po bioterapii SSA (poziom dowodów 1 w NETs jelita cienkiego), jednak w przypadku zaawansowanej choroby grożącej niewydolnością narządową można rozważyć PRRT w pierwszej linii. W pozostałych lokalizacjach GEP-NENs PRRT można rozważać przy progresji choroby w badaniach obrazowych oraz indywidualnie w przypadku zaawansowanej choroby i wysokiej ekspresji receptorów dla somatostatyny w badaniu SRI [4, 131].

Kierunki rozwoju

Obecnie trwają badania nad poprawą skuteczności PRRT. Badania obejmują zastosowanie w leczeniu antagonistów receptora somatostatynowego, znacznie silniej wiążących się z receptorem błonowym. Wstępne wyniki wskazują na większe gromadzenie antagonisty SSTR [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-JR1 niż agonisty SSTR [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE w zmianach przerzutowych NET, niestety również obserwowano większe gromadzenie radiofarmaceutyku w narządach krytycznych — nerkach i szpiku kostnym [289, 290].

Innym kierunkiem rozwoju PRRT są prace nad podaniem miejscowym do tętnicy wątrobowej [35, 36] czy zastosowania emiterów promieniowania alfa ²¹³Bi czy ²²⁵Ac [291, 292].

Jednym ze sposobów zwiększających wrażliwość komórek na promieniowanie jonizujące jest zastosowanie związków zwanych radioczulaczami. W tym celu stosowane są próby łączenia PRRT z kapecytabiną, temozolomidem czy 5-FU [293–295].

Inną próbą połączenia było leczenie skojarzone PRRT z inhibitorem mTOR (ewerolimus). W badaniu przedklinicznym leczenie skojarzone było jednak mniej skuteczne niż sama PRRT [296].

Minimalny zakres stosowania terapii znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny

1. PRRT jest wskazana w przypadku progresji choroby u pacjentów z rozsiałym lub nieresekcyjnym NET w szczególności wywodzącym się ze środkowego odcinka prajelita oraz indywidualnie w NET innych lokalizacji z potwierdzoną zwiększoną ekspresją receptorów somatostatynowych w badaniu SRI, optymalnie w stopniu 3/4 w skali Krenninga [I, 2A]♦.
2. PRRT można rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym lub nieresekcyjnym NET w szczególności wywodzącym się ze środkowego odcinka prajelita oraz indywidualnie w NET innych lokalizacji z potwierdzoną zwiększoną ekspresją receptorów somatostatynowych

w badaniu SRI, optymalnie w stopniu 3/4 w skali Krenninga [III, 3]♦.

3. W wyselekcjonowanych przypadkach leczenie chorych z nieresekcyjnymi GEP-NENs może być prowadzone z zastosowaniem [¹³¹I]mIBG, po uprzednim potwierdzeniu gromadzenia znakowanego radioizotopowo analogu amin biogennych w badaniu diagnostycznym [III, 3]♦.

3.5. Radioterapia w nowotworach neuroendokrynnych

Zainteresowanie radioterapią jako skuteczną metodą leczenia miejscowego było następstwem wdrażania nowoczesnych wysublimowanych technik napromieniania. Retrospektywna analiza (lata 90. XX w. i w pierwsza dekada XXI w.) wyników leczenia radioterapią konformalną często skojarzona z jednoczasową chemioterapią wprawdzie wykazywała korzyść z terapii stosowanej jako leczenie radykalne lub adjuwantowe pooperacyjne, jednak toksyczność tej metody ograniczała dawkę całkowitą do 50,4 Gy/28 frakcji, czyli dawki suboptymalnej [297–299]. Wykazano natomiast znaczną skuteczność brachyterapii w leczeniu przerzutów NENs do wątroby ze względu na wysoką dawkę frakcyjną napromieniania [300]. Zastosowanie radioterapii stereotaktycznej (SBRT, *stereotactic body radiotherapy*) umożliwia precyzyjnie podanie do guza wysokich dawek frakcyjnych promieniowania, co znacznie zwiększa dawkę równoważną biologicznie zdeponowaną w nowotworze. Nowotwory o niskiej proliferacji (Ki-67) są promieniooporne na frakcjonowanie konwencjonalne, ale wrażliwe na wyższe dawki frakcyjne, które są stosowane w SBRT. Z tego powodu techniki te zapewniają uzyskanie 70–100-procentowej kontroli miejscowej porównywalnej z resekcją chirurgiczną. Radioterapia stereotaktyczna znajduje zastosowanie w nieresekcyjnych guzach płuc, odbytnicy, trzustki lub wątroby [301–303].

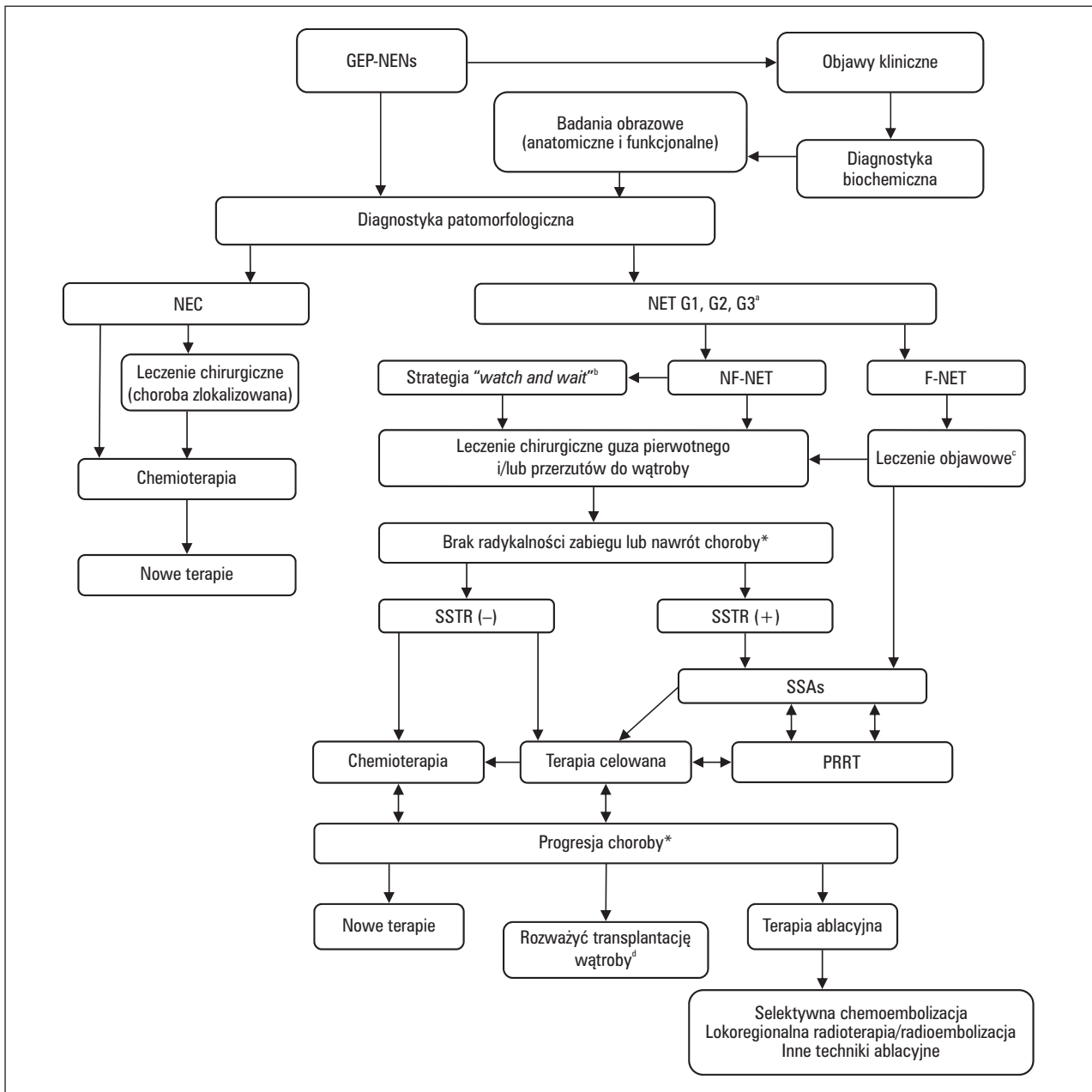
Wskazania do radioterapii są indywidualne i dlatego każdorazowo decyzja o leczeniu skojarzonym z udziałem radioterapii lub chemioradioterapii powinna być podejmowana w wielodyscyplinarnym zespole doświadczonych specjalistów. W przypadku dolegliwości bólowych z powodu przerzutów do kości oraz przerzutów do mózgu paliatywna radioterapia jest postępowaniem z wyboru.

Minimalny zakres stosowania radioterapii

1. Zastosowanie radioterapii można rozważać indywidualnie jako alternatywę leczenia chirurgicznego w nieoperacyjnych guzach przewodu pokarmowego lub uzupełniającego pooperacyjnego po resekcjach R1 w przypadku guzów przewodu pokarmowego i płuc (SBRT) [IV, 2A lub 2B]♦.

2. Radioterapię paliatywną zaleca się w przypadku zmian przerzutowych do kości i do mózgu [IV, 2A]♦.

Poniżej przedstawiono proponowany algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w GEP-NENs (ryc. 1).



Rycina 1. Proponowany algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NENs) [1, 4]. NET (neuroendocrine tumor) — nowotwór neuroendokrynny; F-NET (functioning neuroendocrine tumor) — NET czynny hormonalnie; NF-NET (nonfunctioning neuroendocrine tumor) — NET nieczynny hormonalnie; SSTR (+) (somatostatin receptor positive) — obecność receptorów somatostatynowych; SSTR (-) (somatostatin receptor negative) — brak receptorów somatostatynowych; SSAs (somatostatin analogs) — analogi somatostatyny; PRRT (peptide receptor radionuclide therapy) — leczenie znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny; ^awięcej szczegółów dotyczących postępowania w NET G3 wewnątrz artykułu; ^bstrategia „watch and wait” w bezobjawowych, nieczynnych hormonalnie NETs ≤ 2 cm, więcej szczegółów w treści artykułu; ^cpoza analogami somatostatyny inne leczenie farmakologiczne w zależności od wydzielanych hormonów, więcej szczegółów w treści artykułu; ^dwskazania do transplantacji wątroby, więcej szczegółów w treści artykułu; *rozważyć leczenie chirurgiczne w przypadku nawrotu choroby lub w przypadku przerzutów do wątroby oraz leczenie lokoregionalne

4. Monitorowanie leczenia

Dalsza obserwacja chorych powinna obejmować monitorowanie objawów klinicznych, parametrów biochemicznych, laboratoryjnych oraz metody obrazowe (konwencjonalne), jak również obrazowanie SSTR. U pacjentów z NETs G1 po resekcji guza R0/R1 oraz z NETs G2 z niskim Ki-67 (< 5%) zaleca się wykonywanie badań obrazowych co 6 miesięcy (CT lub MRI), u pacjentów z NETs G2 (Ki-67 > 5%) — co 3 miesiące, a u chorych z NECs — co 2–3 miesiące. Podobne odstępy czasu dotyczą przypadków zaawansowanych. Obserwacja chorych powinna trwać całe życie, przy czym interwały czasowe można wydłużyć od roku do 2 lat wraz ze zwiększaniem się czasu obserwacji (> 5 lat). Nie dotyczy to chorych z NETs G3 — tu należy zachować krótsze przerwy pomiędzy kolejnymi obserwacjami. Późne nawroty choroby po 10–20 latach opisywane są rzadko. Małe guzy (< 1 cm) NETs G1 zlokalizowane w wyrostku robaczkowym lub odbytnicy po skutecznej resekcji R0 (przy braku niekorzystnych cech histopatologicznych) nie wymagają żadnej kontroli.

Obrazowanie SSTR — PET-CT z użyciem ⁶⁸GA/⁶⁴Cu lub przy braku takiej możliwości wykonanie scyntygrafii SSTR (jako znacznie mniej czułego badania) jest rekomendowane w okresie 12–36 miesięcy, o ile stwierdzano ekspresję SSTR-2a w komórkach guza w badaniach obrazowych lub immunohistochemicznych [304, 305]. Ponowną biopsję wątroby lub innych tkanek (przy braku przerzutów w wątrobie) można rozważać w szczególnych okolicznościach, na przykład gdy dynamika wzrostu guza jest niezgodna z Ki-67, przy podejrzeniu NEC. Markery biochemiczne używane w monitorowaniu chorych to CgA i inne specyficzne dla guzów hormonalnie czynnych substancje aktywne. W przypadku gdy stężenia CgA pozostają w normie, alternatywnym markerem może być NSE, zwłaszcza w NETs G2 i G3. Obecnie nie ma dobrego markera świadczącym o nawrocie choroby. Wydaje się, że NETest wykazuje istotny potencjał diagnostyczny, przewyższa na przykład CgA w wykrywaniu choroby resztkowej po

leczeniu operacyjnym [36, 39, 40]. W NETs G3 przede wszystkim na nawrót choroby mogą wskazywać objawy kliniczne, takie jak utrata masy ciała, osłabienie. W NECs powinno się monitorować NSE, LDH oraz CgA. Konwencjonalne obrazowanie klatki piersiowej i jamy brzusznej powinno się powtarzać co 2–3 miesiące. Metodą obrazowania z wyboru wydaje się być CT o wysokiej rozdzielczości, jednak wykonanie FDG-PET może mieć uzasadnienie w przypadku podejrzenia nawrotu, konieczności odróżnienia innych, niespecyficznych zmian, oraz w przypadku miejscowo zaawansowanych NETs G3, aby wykluczyć odległe przerzuty.

Minimalny zakres monitorowania chorych z NEN:

1. Obserwacja chorych powinna obejmować monitorowanie objawów klinicznych, parametrów biochemicznych oraz metody obrazowe — konwencjonalne oraz również obrazowanie SSTR [V, 2A]♦.
2. U pacjentów z NETs G1/G2 po resekcji guza R0/R1 zaleca się wykonywanie badań obrazowych (CT lub MRI) co 3–6 miesięcy, a w NECs co 2–3 miesiące [V, 2B]♦.
3. Obserwacja chorych powinna trwać całe życie, przy czym interwały czasowe można wydłużyć od jednego do 2 lat wraz ze zwiększaniem się czasu obserwacji (> 5 lat).
4. Małe guzy (< 1 cm) NETs G1 zlokalizowane w wyrostku robaczkowym lub odbytnicy po skutecznej resekcji R0 (przy braku niekorzystnych cech histopatologicznych) nie wymagają żadnej kontroli [IV, 1]♦.

Jakość materiału dowodowego i siła zaleceń

♦Jakość materiału dowodowego i siłę zaleceń podano według ESMO i NCCN [306, 307] (Materiały Dodatkowe — tab. S3 i S4).

Oświadczenie o konflikcie interesów

Oświadczenie o konflikcie interesów można znaleźć w Materiałach Dodatkowych.

Udział autorów

Wszyscy autorzy wnieśli swój wkład w pomysł, zebrali informację, zinterpretowali dane, napisali i zaakceptowali ostateczną wersję manuskryptu.