



Submitted: 25.04.2022
Accepted: 26.04.2022
Early publication date: 30.06.2022

Endokrynologia Polska
DOI: 10.5603/EPa2022.0050
ISSN 0423-104X, e-ISSN 2299-8306
Volume/Tom 73; Number/Numer 3/2022

Pancreatic neuroendocrine neoplasms — update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)

Beata Kos-Kudła¹, Violetta Rosiek¹, Małgorzata Borowska², Tomasz Bednarczuk^{3*}, Marek Bolanowski^{4*}, Ewa Chmielik^{5*}, Jarosław B. Ćwikła^{6*}, Wanda Foltyn^{1*}, Iwona Gisterek^{7*}, Daria Handkiewicz-Junak^{8*}, Alicja Hubalewska-Dydejczyk^{9*}, Michał Jarzab^{10*}, Roman Junik^{11*}, Dariusz Kajdaniuk^{12*}, Grzegorz Kamiński^{13*}, Agnieszka Kolasińska-Ćwikła^{14*}, Aldona Kowalska^{15*}, Leszek Królicki^{16*}, Jolanta Kunikowska^{16*}, Katarzyna Kuśnierz^{17*}, Andrzej Lewiński^{18*}, Łukasz Liszka^{19*}, Magdalena Londzin-Olesik^{1*}, Bogdan Marek^{12*}, Anna Malczewska^{1*}, Anna Nasierowska-Guttmejer^{20*}, Ewa Nowakowska-Duła^{21*}, Marianne E. Pavel^{22*}, Joanna Pilch-Kowalczyk^{23*}, Jarosław Reguła^{24*}, Marek Ruchała^{25*}, Grażyna Rydzewska^{26*}, Lucyna Siemińska^{12*}, Anna Sowa-Staszczak^{9*}, Teresa Starzyńska^{27*}, Zoran Stojčev^{28*}, Janusz Strzelczyk^{1*}, Michał Studniarek^{29*}, Anelli Syrenicz^{30*}, Marek Szczepkowski^{31*}, Ewa Wachuła^{32*}, Wojciech Zajęcki^{2*}, Anna Zemczak^{1*}, Wojciech Zgliczyński^{33*}, Krzysztof Zieniewicz^{34*}

¹Department of Endocrinology and Neuroendocrine Tumours, Department of Pathophysiology and Endocrinology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; ²Department of Endocrinology and Neuroendocrine Tumours, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; ³Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; ⁴Chair and Department of Endocrinology, Diabetes and Isotope Therapy, Medical University of Wrocław, Wrocław, Poland; ⁵Tumour 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, 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 Gastrointestinal Surgery, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; ¹⁸Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University of Lodz, Lodz, Poland; ¹⁹Department of Pathomorphology and Molecular Diagnostics, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; ²⁰Faculty of Medicine, Lazarski University in Warsaw, Warsaw, Poland; ²¹Department of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; ²²Department of Medicine 1, Endocrinology and Diabetology, Friedrich Alexander University of Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany; ²³Department of Radiology and Nuclear Medicine, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; ²⁴Department of Oncological Gastroenterology, Maria Skłodowska-Curie Memorial National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland; ²⁵Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Diseases, Medical University in Poznan, Poznan, Poland; ²⁶Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior and Administration, Warsaw, Poland; ²⁷Department of Gastroenterology, Medical Pomeranian University in Szczecin, Szczecin, Poland; ²⁸Department of Oncology and Breast Diseases, Centre of Postgraduate Medical Education, Warsaw, Poland; ²⁹Department of Radiology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; ³⁰Department of Endocrinology, Metabolic and Internal Diseases, Pomeranian Medical University, Szczecin, Polska; ³¹Clinical Department of Colorectal, General and Oncological Surgery, Centre of Postgraduate Medical Education, Warsaw, Poland; ³²Department of Clinical Oncology, Gdynia Oncology Centre of the Polish Red Cross Maritime Hospital, Gdynia, Poland; ³³Department of Endocrinology, Centre of Postgraduate Medical Education, Warsaw, Poland; ³⁴Chair 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

In this paper, we present the current guidelines for the diagnostics and management of pancreatic neuroendocrine neoplasms (PanNENs) developed by Polish experts providing care for these patients in everyday clinical practice. In oncological diagnostics, in addition to biochemical tests, molecular identification with the use of NETest liquid biopsy and circulating microRNAs is gaining importance. Both anatomical and functional examinations (including new radiopharmaceuticals) are used in imaging diagnostics. Histopathological diagnosis along with immunohistochemical examination still constitute the basis for therapeutic decisions. Whenever possible, surgical procedure is the treatment of choice. Pharmacological management including biotherapy, radioisotope therapy, targeted molecular therapy, and chemotherapy are important methods of systemic therapy. Treatment of PanNENs requires a multidisciplinary team of specialists in the field of neuroendocrine neoplasms. (*Endokrynol Pol* 2022; 73 (3): 491–548)

Key words: *pancreatic neuroendocrine neoplasms; functional; non-functional; diagnostics; therapy; recommendations*

1. Epidemiology, definitions, incidence, classifications, prognosis/survival

The incidence of pancreatic neuroendocrine neoplasms (PanNENs), both functional pancreatic neuroendocrine neoplasms (F-PanNENs) and non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasms (NF-PanNENs), is constantly increasing and amounts to around 8–10 million cases per year [1–3]. PanNENs represent approximately 30% of all gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs). PanNENs represent 4% of all neuroendocrine neoplasms (NENs) originating from diffuse endocrine system (DES) cells present in the gastrointestinal tract and pancreas, as well as in the bronchi and other organs. PanNENs account for 1–2% of all pancreatic tumours [2–6].

NF-PanNENs constitute the majority (60–90%) of PanNENs. They are usually detected in more advanced stages because of their slow growth and often asymptomatic or oligosymptomatic course [7–13]. NF-PanNENs sometimes exhibit the ability to produce peptides such as hormones (including neurohormones) or neurotransmitters, for example pancreatic polypeptide (PP), chromogranin A (CgA), neuron specific enolase (NSE) subunit β chorionic gonadotropin (β -hCG), calcitonin, neurotensin, and synaptophysin, but their clinical symptoms are mute in this respect.

The clinical symptoms of F-PanNEN depends on the hormones or biogenic amines, and their metabolites, secreted by the tumour [12, 14–16]. The clinical manifestations of F-PanNEN may change during the natural course of the disease depending on the secreted biologically active substances. The most common F-PanNENs include [15, 17] insulinoma — insulin-producing tumour and gastrinoma — gastrin-producing tumour.

Rare F-PanNENs include the following: glucagonoma — glucagon-producing tumour, VIPoma — vasoactive intestinal peptide (VIP) producing tumour, GHRHoma — growth hormone-releasing hormone (GHRH)-producing tumour, ACTHoma — adrenocorticotropin hormone (ACTH)-producing tumour,

F-PanNEN causing carcinoid syndrome — producing serotonin, tachykinins, and PTHrPoma — PTH-related peptide-producing tumour. The existence of somatostatinoma is being questioned [18].

Very rare F-PanNENs include the following: reninoma — renin-producing tumour, LHoma — luteinising hormone (LH)-producing tumour, cholecystokininoma — cholecystokinin (CCK)-producing tumour, as well as tumours secreting erythropoietin, insulin-like growth factor-2 (IGF-2), and glucagon-like peptide-1 (GLP-1). F-PanNEN can also occur in extra-pancreatic locations. The clinical picture reflects the activity of the above-mentioned biologically active substances produced by these tumours. In the case of very rare F-PanNENs, there are often doubts as to the interpretation of the occurring symptoms [17, 19].

Most PanNENs are sporadic (non-hereditary) tumours, although a variable proportion of different F-PanNENs occur as components of hereditary syndromes. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1) remains the most significant inherited disorder, accounting for 20–30% of gastrinomas and less than 5% of insulinomas or rare F-PanNENs tumours [20, 21]. Hereditary PanNEN sometimes coexists with von Hippel-Lindau disease (VHL) (10–17% of VHL patients develop NF-PanNEN), neurofibromatosis type 1 (NF-1), and, very rarely, tuberous sclerosis [20].

The median survival in all patients with PanNENs is 136 months and drops to 77 months in patients with lymph node metastases. In 64% of patients with distant metastases, the median survival is only 24 months [2].

2. Clinical characteristics of PanNENs

2.1. Clinical symptoms of functional pancreatic neuroendocrine neoplasms (F-PanNENs)

Insulinoma — pancreatic neoplasm that produces insulin is the most common hormonally functional neuroendocrine tumour of this organ. Clinical characteristics of insulinoma are presented in Table 1.

Clinical symptoms (specified in Tab. 1) are related to insulin secretion and subsequent hypoglycaemia,

Table 1. Clinical characteristics of insulinoma [12, 14, 17, 22, 23]

F-PanNEN	Secreted substance	Incidence	Malignant tumours	Location	MEN-1	Symptoms
Insulinoma	Insulin	1–3 cases/1,000,000 persons/year Highest incidence in the fifth decade of life (between 40 and 45 years of age) Slightly higher prevalence in women (60%)	< 10%	Pancreas Extra-pancreatic location is possible in about 1% of patients (duodenum, stomach, bile ducts, and lungs) It usually occurs in the form of single tumours; multiple tumours occur in only about 10% of patients (usually in MEN-1)	In about 4–5% of MEN-1 cases	Neuroglycopenia: headache and dizziness, blurred vision, double vision, behavioural changes, confusion, impaired concentration, retrograde amnesia, somnolence, hallucinations, delusions, convulsions, grand mal convulsions with loss of consciousness, death Related to the secretion of catecholamines due to hypoglycaemia: pale skin, increased sweating, trembling hands, nausea, palpitations, feeling hungry (frequent weight gain) and weakness

F-PanNEN — functional pancreatic neuroendocrine neoplasms; MEN-1 — multiple endocrine neoplasia type 1

and not to the tumour mass effect (its diameter usually does not exceed 2 cm).

The prognosis: in the case of benign tumours, it is very good; in over 95% of patients complete recovery is achieved following surgery. In patients with distant metastases, the median survival is less than two years. Tumour diameter greater than 2 cm, Ki-67 proliferation index over 2%, various molecular and chromosomal disorders, for example loss of the 3p or 6q fragment, are factors associated with shorter survival [12, 14, 19, 22, 23].

Gastrinoma is described in the first part of the recommendations — in the article *Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms* [24], and in the article *Gastroduodenal neuroendocrine neoplasms including gastrinoma — update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)*.

The remaining F-PanNENs included in the group of rare and very rare F-PanNENs are specified in Table 2. The prognosis in these cases depends on tumour size and the presence of distant metastases. Five-year survival in the advanced stage of the disease is estimated at 29–45%. Unfavourable prognosis is associated with Ki-67 above 2%, the occurrence of distant metastases, chromosomal disorders, and the presence of cytokeratin-19 [17, 19, 25].

The prognosis for patients with F-PanNENs occurring in the course of MEN-1 syndrome remains unclear; however, it is associated with the significant and ever-increasing effectiveness of treatment of F-PanNEN in this syndrome [20]. Compared to sporadic tumours, genetically determined PanNENs occur in younger patients; they are more often multifocal, more aggressive, and may be accompanied by cell proliferation.

2.2. Clinical symptoms of non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasms (NF-PanNEN)

They do not cause characteristic symptoms related to the secretion of biogenic peptides or amines and their metabolites. In some NF-PanNENs, the presence of these substances is confirmed by immunohistochemical methods, but they are not secreted into the blood or are secreted in such small amounts that they do not cause any clinical symptoms. Most of the NF-PanNENs are well-differentiated neuroendocrine tumours (WD-NETs). They occur with the frequency of 1.8/1,000,000 persons/year in women and 2.6/1,000,000 persons/year in men. The frequency of their detection increases with age, and the peak incidence is observed in the 6th and 7th decade of life. In 3–53% (on average 19%) of cases, they coexist with MEN-1 syndrome (more often in the elderly) and in 13–17% of cases with VHL [12, 14].

Symptoms: NF-PanNENs are usually diagnosed late, when they have already reached a significant size, causing compression or infiltration of adjacent organs, or producing distant metastases [12, 14, 16]. The most common symptoms include abdominal pain (35–78%), weight loss (20–35%), and loss of appetite and vomiting (45%). Internal haemorrhage (4–20%), jaundice (17–50%), or palpable abdominal tumour (7–40%) are less common [12, 14, 16]. Hepatic metastases are observed in approximately 1/3 of patients with de novo NF-PanNEN. This percentage is lower than in previous studies (46–73%) [12, 14, 26].

Prognosis: in the available studies, the mean survival of patients with NF-PanNEN was determined at 38 months, with a five-year survival rate of 43% [16]. Patients with distant metastases had an average survival

Table 2. Rare and very rare pancreatic hormone-secreting tumours, modified according to [12, 14, 17, 25]

Rare F-Pan NEN	Secreted substance	Incidence	Malignant tumours	MEN-1	Location	Symptoms
F-PanNEN-causing carcinoid syndrome	Serotonin, tachykinin	Very rarely	60–88%	Rarely	Pancreatic < 1%	Carcinoid syndrome
ACTHoma	ACTH	Rarely	> 95%	Rarely	Pancreatic (4–16%), the other extrapancreatic	Cushing syndrome (100%)
Glucagonoma	Glucagon	0.01–0.1/1 mln persons/year	50–80%	1–20%	Pancreas 100%	Necrolytic erythema (67–90%), glucose intolerance (38–87%), weight loss (66–96%), oral mucositis, diarrhoea, and hypoaminoacidaemia.
VIPoma (Verner-Morrison syndrome), pancreatic cholera	VIP	0.05–0.2/1 mln persons/year	40–70%	6%	Body of the pancreas (90%, adults), sympathetic system, liver, adrenal glands	Diarrhoea (90–100%), hypokalaemia (80–100%), dehydration (83%), acidosis, less commonly skin reddening, hypercalcaemia, glucose intolerance and gallbladder dysfunction; WDHA syndrome (watery diarrhoea, hypokalaemia, and achlorhydria)
Somatostatinoma	Somatostatin	Very rarely	> 70%	45%	Pancreas (55%), duodenum/small intestine (44%)	Cholelithiasis (65–90%), diabetes (63–90%), diarrhoea (35–90%), weight loss
GHRHoma	GHRH	Unknown	> 60%	16%	Pancreas (30%), lungs (54%), small intestine (7%), other (13%)	Clinical features of acromegaly (100%)
PTHrPoma	PTHrP	Very rarely	84%	Rarely	Pancreatic	Hypercalcaemic syndrome Abdominal pain in the case of liver metastases
Ghrelinoma		Very rarely				

F-PanNEN — functional pancreatic neuroendocrine neoplasms; MEN-1 — multiple endocrine neoplasia type 1; ACTH — adrenocorticotropin hormone; VIP — vasoactive intestinal peptide; GHRH — growth hormone-releasing hormone; PTHrP — parathormone related peptide

of about 23 months, compared with overall survival (OS) of 70–124 months in the case of regional disease advancement only [12, 14, 16]. The degree of histological differentiation of the tumour is also an important factor influencing survival [16]. Other unfavourable prognostic factors include age over 40 years, high dynamics of the development of liver metastases (25% increase in their volume within 6–12 months), and the occurrence of bone metastases [12, 14, 16]. It has also been reported that the presence of calcifications in preoperative computed tomography (CT) in patients with PanNEN (observed in 16% of cases) is correlated with the degree of malignancy and the presence of lymph node metastases in highly differentiated PanNEN [27]. The extent of liver metastases affecting one or two lobes, or the presence of additional abdominal metastases were considered important predictors of survival, regardless of the tumor grade of histological maturity (G) [28]. It has been observed that most patients with advanced PanNEN experience progression over time, and the best predictor of progression proliferation index (Ki-67) [29].

Lymph node involvement and the number of affected lymph nodes in patients with PanNEN have significant prognostic value. On the other hand, the absence of symptoms is associated with a better prognosis, regardless of cancer stage, especially in NF-PanNEN. The prognosis in patients with PanNEN in the course of MEN-1 remains unclear [20]. NF-PanNEN in MEN-1 syndrome are often stable or slow-growing tumours, which, in the case of tumour size ≤ 2 cm, translates into watch-and-wait management [13].

3. PanNENs diagnostics

3.1. Biochemical diagnostics of PanNENs

It includes blood tests for the hormonal biochemical markers secreted by PanNENs. It is used in differential diagnosis, assessment of treatment effectiveness, and prognosis.

The characteristics of biochemical biomarkers specific and non-specific for PanNENs are included in the first part of the recommendations [24].

3.1.1. Biochemical diagnostics of functional pancreatic neuroendocrine neoplasms (F-PanNENs)

This diagnostics is based on the determination of increased concentrations of specific hormonal markers in the blood [e.g. gastrin in Zollinger-Ellison syndrome (ZES), insulin in insulinoma] in combination with changes observed in examinations and laboratory tests characteristic for a particular tumour type, such as excessive secretion of gastric juice in ZES or hypoglycaemia in insulinoma, etc. [12, 14, 18]. In sporadic PanNENs, the cell type may change, and the tumours may then produce additional peptides (in addition to the ones specific for a particular type of tumour) or biogenic amines and their metabolites. It is associated with worse prognosis, especially when the tumour secretes ACTH [12, 14].

Insulinomas are usually benign tumours with normal blood CgA levels, but they can be higher if the tumour is malignant and has metastasised. Unlike other PanNENs, CgA does not have very high diagnostic sensitivity in the case of insulinoma [30].

The diagnosis of insulinoma is facilitated by identification of the Whipple triad:

- clinical symptoms suggestive of hypoglycaemia after fasting;
- symptoms accompanied by hypoglycaemia;
- relief of symptoms soon after taking simple carbohydrates.

The diagnostic criteria for insulinoma are still evolving and differ by consensus, include endogenous hyperinsulinism (clinical symptoms and biochemical criteria): glucose < 55 mg/dL (3.0 mmol/L); insulin $\geq 3.0 \mu\text{U/mL}$ (18 pmol/L); C-peptide $\geq 0.6 \text{ ng/mL}$ (0.2 nmol/L); and proinsulin $\geq 5.0 \text{ pmol/L}$.

The gold standard in the diagnosis of insulinoma is still the 72-hour fasting test, although some studies suggest that the 48-hour test may be sufficient. The fasting test is performed in a hospital setting with serial measurement of blood glucose. In patients with insulinoma, hypoglycaemia usually occurs within 24 hours [12, 14]. When a patient develops symptoms of hypoglycaemia and the blood glucose is $\leq 2.2 \text{ mmol/L}$ ($\leq 40 \text{ mg/dL}$), blood should be drawn to determine the levels of C-peptide, proinsulin, and insulin. The lack of adequate insulin suppression in the presence of hypoglycaemia confirms the presence of an autonomously secreting insulinoma [10, 12, 14].

The results of some studies confirm that in patients with MEN-1, insulin-secreting tumours occur earlier than gastrin-secreting tumours, and in 25% of patients, insulinoma appears before the age of 20 years [31]. Therefore, if insulinoma is diagnosed before the age of 20 years or there are multiple insulin tumours at any

age, MEN-1 should be suspected and an appropriate genetic test should be performed.

The interpretation of the above diagnostic criteria for insulinoma takes into account the possibility of drug-induced hypoglycaemia (assessment of the amount of sulfonylurea and its metabolites in the blood and/or urine, and the concentration of C-peptide and insulin) [12, 14, 18], and postprandial, reactive, autoimmune hypoglycaemia.

The biochemical diagnostics of gastrinoma is discussed in the second part of the recommendations — in the article *Gastroduodenal neuroendocrine neoplasms including gastrinoma — update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)*.

3.1.2. Biochemical diagnostics of rare PanNENs

This diagnostics includes confirmation of the presence of elevated concentrations of specific and non-specific biochemical markers in the blood. Specific markers include, for example, the concentration of glucagon (when glucagonoma is suspected; concentration > 1000 pg/mL), VIP (concentration > 170 pg/mL) [12, 14]. A non-specific marker such as CgA may only indicate the presence of a neuroendocrine tumour and may be used to monitor the course of the disease but is not a basis for the diagnosis of hormonally active PanNEN syndrome. All biochemical tests should be performed at the first visit. Cushing syndrome, acromegaly, hypercalcaemic syndrome, and other syndromes require separate biochemical confirmation.

The assessment of specific NENs markers is useful in identifying and monitoring individual tumours, as shown in Table 3 [12, 14]. Indications for their determination depend on the clinical features of a patient with PanNEN.

Table 3. Neuroendocrine neoplasms (NENs) markers for individual pancreatic neuroendocrine neoplasm (PanNEN) (modified according to [12, 14])

Tumour type	PanNEN markers
PanNEN	CgA
NF-PanNEN	PP, NSE
Insulinoma	Glucose and insulin, C-peptide, and proinsulin
Gastrinoma	Gastrin
Glucagonoma	glucagon, enteroglucagon
VIPoma	VIP
MEN-1	Calcium, PTH, PRL, IGF1, CgA, gastrin, insulin

CgA — chromogranin A; NF-PanNEN — non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasms; PP — pancreatic polypeptide; NSE — neuron-specific enolase; VIP — vasoactive intestinal peptide; MEN-1 — multiple endocrine neoplasia type 1; PTH — parathormone; PRL — prolactin; IGF1 — insulin-like growth factor 1

The concentration of some peptides increases significantly after meals and may remain at an elevated level for over 6 hours after eating — blood samples for tests are collected only in the morning after overnight fasting [12, 14, 18]. In the case of CgA, this condition is not necessary; however, if the blood samples are not collected under fasting conditions, this information should be recorded. The concentrations of all PanNEN markers in the blood, except for insulin, are elevated in patients with renal failure; therefore, interpretation of the results in these patients is difficult. Among the numerous markers assessed in the blood, CgA has prognostic value for the majority of PanNENs [12, 14, 32, 33].

3.1.3. Biochemical diagnosis of non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasms (NF-PanNENs)

In the diagnosis of PanNENs, it is recommended that blood CgA be measured, which is a marker of most NENs. The concentration of chromogranin B (CgB) is sometimes increased when the concentration of CgA is within the reference values [12, 14, 18].

NF-PanNENs can also secrete other substances, including PP; however, the percentage of patients with elevated PP levels is clearly lower than the percentage of patients with elevated CgA levels [18]. In the biochemical diagnostics of NF-PanNEN, NSE is also used, the sensitivity of which in NEN G1 and NEN G2 is 19% and 54%, respectively. NSE is mainly determined in pancreatic neuroendocrine carcinomas (PanNEC) if the CgA concentration is normal [12, 14].

3.1.4. Pancreatic neuroendocrine carcinomas

The determination of circulating CgA (serum, plasma) concentration and other markers of this group of PanNENs usually gives negative results. PanNECs lose their secretory function over time. NSE can be considered a marker of these tumours [12, 14]. Its sensitivity is approximately 62–63%, and it is an independent prognostic factor for PanNEC [12, 14, 34].

Minimal consensus statement on biochemical tests in PanNEN diagnostics:

1. Determination of the circulating CgA (serum, plasma) levels has many limitations. It can only indicate the presence of NET and be used to monitor the course of the disease, but it does not constitute a basis for the diagnosis of F-PanNEN syndrome. In addition to CgA, PP may be useful in NF-PanNEN diagnostics (for the early detection of PanNENs in MEN-1 and NEC, especially at low CgA levels). NSE should be measured in NEC [IV, 2a]♦.
2. The concentration of specific markers (gastrin, insulin, serotonin, VIP, glucagon, etc.) should be assessed

when the patient develops symptoms suggesting a clinical hormonal syndrome [IV, 2a]♦.

3. Specific dynamic tests are performed in selected cases [IV, 2a]♦.
4. Diagnostics towards MEN-1 syndrome is obligatory in young patients, those with multiple endocrine tumors and/or family history as well as in gastrinoma.

3.2. Pathomorphological diagnosis

3.2.1. Histopathological classification

The World Health Organization (WHO) classification of NEN published in 2017 was the first to introduce the division of highly differentiated PanNETs into three grades of histological maturity (high/medium/low): PanNETG1/G2/G3 [35]. This division was the result of clinical observations which showed that the NEC, a category of neoplasms with the proliferation index (Ki-67) above 20%, is heterogeneous, including tumours with both highly and poorly differentiated histopathological tissue [36, 37]. Based on the results of the conducted research, these neoplasms were divided into two categories, highly differentiated ones, most often with the Ki-67 proliferation index between 20 and 50% (PanNET G3) and highly malignant NECs with the proliferation index above 20%, but usually over 50%. Neuroendocrine carcinomas have been defined as a separate group of poorly differentiated and low-grade neoplasms divided into large and small cell carcinomas [38, 39].

In 2019, the 5th edition of the WHO gastrointestinal system classification was issued [40, 41]. For the first time, it included the classification of NENs of individual organs of the gastrointestinal system. Its main feature, unique in terms of histopathological oncological terminology, is the standardised division of these neoplasms in each organ into WD-NET and poorly differentiated NEC. In addition, the NETs, like the PanNETs beforehand, were classified into three subtypes based on the grade of their histological maturity; NET G1 — high grade, NET G2 — intermediate grade, and NET G3 — low grade. The criteria of this classification are the number of figures of division and the proliferation index (Ki-67).

The WHO 2019 classification precisely defines the category of mixed neoplasms by introducing the term MiNEN (mixed neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasms). In pancreatic neoplasms, three categories of MiNEN have been distinguished, including acinar NET, ductal NET, and NEC.

The organ distinctiveness of pancreatic NEN compared to NEN developing in other organs of the gastrointestinal system is due to the cell type and function or the lack of endocrine function of tumours, which constitute the basis for their division into two categories.

Table 4. 2019 World Health Organization (WHO) classification of pancreatic neuroendocrine neoplasms [42]

Pancreatic neuroendocrine microadenoma (8150/0)
Neuroendocrine tumours (8240/3)
Neuroendocrine tumours, grade 1, PanNET G1 (8240/3)
Neuroendocrine tumours, grade 2, PanNET G2 (8249/3)
Neuroendocrine tumours, grade 3, PanNET G3 (8249/3)
Pancreatic neuroendocrine tumour, non-functioning (8150/3)
Oncocytic neuroendocrine tumour, non-functioning pancreatic
Pleomorphic neuroendocrine tumour, non-functioning pancreatic
Clear cell neuroendocrine tumour, non-functioning pancreatic
Cystic neuroendocrine tumour, non-functioning pancreatic
Functioning pancreatic neuroendocrine tumours
Insulinoma (8151/3)
Gastrinoma (8153/3)
VIPoma (8155/3)
Glucagonoma (8152/3)
Somatostatinoma (8156/3)
ACTH-producing tumour (8158/)
Enterochromaffin-cell carcinoid (8241/3)
Serotonin-producing tumour (8241/3)
Neuroendocrine carcinoma (8246/3)
Large cell neuroendocrine carcinoma (8013/3)
Small cell neuroendocrine carcinoma (8041/3)
Mixed neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN) (8154/3)
Mixed acinar-endocrine carcinoma (8154/3)
Mixed acinar-neuroendocrine carcinoma (8154/3)
Mixed acinar-endocrine-ductal carcinoma (8154/3)

PanNET — pancreatic neuroendocrine tumour; VIP — vasoactive intestinal peptide; ACTH — adrenocorticotropic hormone; MiNEN — mixed neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasms

Regarding functional neoplasms, nomenclature based on their clinical symptoms is also used, such as insulinoma, gastrinoma, VIPoma, glucagonoma, somatostatinoma, ACTH-producing tumour, enterochromaffin-cell carcinoid, and serotonin-producing tumour.

An additional characteristic feature of pancreatic NET is the microscopic variants related to the type of neoplastic cells distinguished in the 2019 WHO classification: oncocytic, pleomorphic, and clear cell as well as the cystic variant. The WHO classification of non-functional and functional pancreatic neoplasms is presented in Table 4 [42].

3.2.2. Prognostic factors in non-functional pancreatic neuroendocrine tumours (PanNETs)

The assessment of prognostic factors in PanNENs plays a key role in disease course prediction and treatment

planning. Among numerous prognostic parameters, the proliferation index is the most important microscopic feature that enables patient division into groups that constitute the basis for establishing prognosis and selecting the treatment method. Tumours with Ki-67 below 20% divided into PanNET G1 (up to 3%) and PanNET G2 (from 3 to 20%) are characterised by better prognosis than PanNET G3. It has been established that the five-year survival in the case of PanNET G2 is 62%, and in PanNET G3 — 29%. On the other hand, patients with small or large cell neuroendocrine carcinoma, with Ki-67 above 20%, usually close to 100%, have poor prognosis, and their five-year survival is 16%.

The size of the PanNET and the extent of the infiltration constitute an important prognostic factor. The tumour feature (pT) tumour feature according to the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) pathological tumour–node–metastasis (pTNM) classification determines the cancer stage [43]. Microadenomas below 0.5 cm in diameter are considered benign and are not included in the staging system. However, it is impossible to predict if and when they may progress to PanNET. On the other hand, tumours of less than 2 cm in diameter, referred to as low-grade PanNET, usually have an indolent course. The risk of metastasis is associated with a diameter greater than 3 cm. Approximately 55–75% of PanNETs demonstrate an aggressive course with extra-organ infiltration, metastasis, and/or recurrence. After surgery, five-year survival is 65–86%, and 10-year survival is 45–68%. In contrast, the five-year survival of patients with metastases is 59%, and the 10-year survival is reduced to 36%. Table 5 presents the 8th edition of AJCC/UICC pTNM classification of 2017 [43].

Pathomorphological diagnosis includes the evaluation of microscopic and immunohistochemical factors, assessed obligatorily and conditionally. They are presented in Table 6.

Targeted molecular sequencing demonstrated the presence of mutations in the following genes: *TP53*, *KRAS*, *PIK3CA/PTEN*, and *BRAF*. The gene mutations found in PanNETs (*MEN-1*, *DAXX*, *ATRX*) and the mutations characteristic of ductal carcinomas (*SMAD4/DPC4*) are rarely found in PanNECs. Mutations in the *TP53*, *BRAF*, *PIK3CA*, *PTEN*, *WNT*, and *CTNNB1* genes are used in the targeted cancer treatment [42].

Minimal consensus statement on pathomorphological examinations

1. The minimal histopathological report regarding PanNENs should include:
 - histological type of the tumour divided into WD-NET, large or small cell NEC, or MiNEN;

Table 5. The stage of pancreatic neuroendocrine neoplasms according to the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) pathological tumour–node–metastasis (pTNM) classification of 2017 [43]

Tumour feature (pT)	
TX	Main tumour has not been assessed
T1	Main tumour is confined to the pancreas, less than 2 cm in diameter
T2	Main tumour is confined to the pancreas, 2 to 4 cm in diameter
T3	Main tumour is confined to the pancreas, more than 4 cm in diameter, or the tumour infiltrates the duodenum or bile duct
T4	Main tumour infiltrates the adjacent organs (stomach, spleen, colon, adrenal glands) or large vessel walls (celiac trunk, superior mesenteric artery).
Lymph node status (pN)	
NX	Regional lymph nodes have not been assessed
N0	No regional lymph node involvement
N1	Regional lymph node involvement
Distant metastases (pM)	
M0	No distant metastases
	Presence of distant metastases
	<ul style="list-style-type: none"> • M1a — metastases limited to the liver • M1b — metastases to at least one non-hepatic region (e.g. lungs, ovaries, distant lymph nodes, peritoneum, bones) • M1c — metastases both to the liver and to non-hepatic regions

- grade of histological maturity (G) relating to highly differentiated neoplasms (PanNET G1, PanNET G2, PanNET G3) and NEC;
 - pTNM stage according to the 8th edition of AJCC/UICC pTNM classification of 2017 (it is important to provide the affiliation of the classification in each case);
 - assessment of surgical margins [I, 1]♦.
2. The histopathological diagnosis of NEN must be confirmed by immunohistochemical examinations, assessment of the expression of neuroendocrine markers: synaptophysin and CgA and Ki-67 proliferation activity using the Mindbomb homolog 1 (MIB1) antibody [I, 1]♦.

3.3. Endoscopic diagnostics

Classic endoscopy of the gastrointestinal tract is of limited importance in the diagnosis of PanNETs [12–14].

The presence of multiple ulcers of atypical location (distal duodenum or jejunum) during the examination of the upper gastrointestinal tract, the coexistence of severe oesophagitis, and recurrence of ulcers after

pharmacological or surgical treatment suggest that diagnostics towards gastrinoma is advisable.

In rare cases, PanNETs, both functional and non-functional, may cause stenosis of the biliary tree, and in such cases, after exhausting the noninvasive diagnostic methods, an attempt to obtain material for histopathological examination during biliary stenting as part of endoscopic retrograde pancreato-cholangiography may be done.

3.4. Ultrasound examinations

3.4.1. Transabdominal ultrasound

The sensitivity of conventional ultrasound (US), most often performed as first-line examinations in the detection of primary lesions and in the assessment of the stage of the disease, is low for small tumours. On average, US detects about 39% of primary lesions, such as insulinomas and gastrinomas [44]. The sensitivity of this method is higher in the detection of metastatic lesions to the liver, reaching 82–88%, and its specificity is 92–95%. For larger tumours, most often non-functional pancreatic tumours and late diagnosed glucagonoma, the sensitivity of transabdominal ultrasound is higher [12, 14, 45].

Currently, third-generation contrast agents are used in ultrasound diagnostics, which are gas microbubbles surrounded by phospholipids, with a long half-life in the bloodstream and perfusion-dependent greyscale enhancement. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is particularly useful for the assessment of neuroendocrine tumours in both the pancreas and their metastases in the liver due to the very good vascularisation of these lesions, which makes it possible to distinguish PanNET from adenocarcinoma [46, 47]. Both PanNET lesions and PanNET metastases to the liver usually demonstrate a homogeneously hypervascular type of enhancement in the arterial phase of the examination in 90.7% and 83.9%, respectively, before treatment initiation [46]. As the contrast medium is washed out, echogenicity decreases rapidly during the venous phase of the examination [46, 48]. A correlation has been found between the homogeneously hypervascularised enhancement pattern and low proliferative activity and thus low tumour grade [46]. The CEUS examination is very well suited to monitoring the response to treatment aimed at reducing the degree of vascularisation of the lesion, which makes it possible to extend the time between follow-up CT examinations of the abdominal cavity [46, 49]. CEUS detects tumours of less than 2 cm in diameter with sensitivity similar to that of endoscopic ultrasound (EUS) (95%). The method sensitivity in PanNENs is 94%, specificity — 96%, positive predictive value — 75%, and negative predictive

Table 6. Microscopic and immunohistochemical prognostic factors in pancreatic neuroendocrine tumours (PanNETs)

Prognostic factor	Examination method	Is it assessed in routine diagnostics?
Tumour size	Macroscopic examination Measurement in cm	Yes, obligatory
Invasiveness: • vessel invasion • infiltration of tissues outside the pancreas	Microscopic assessment	Yes, obligatory
Necrosis	Microscopic assessment	Not required
Grade of histological maturity	Microscopic assessment NET G1, NET G2, NET G3, NEC	Yes, obligatory
Stage of advancement	Microscopic assessment according to pTNM	Yes, obligatory
Number of figures of division	Microscopic assessment	Yes, obligatory
Proliferation index (Ki-67)	Immunohistochemical examination	Yes, obligatory
Chromogranin A	Immunohistochemical examination	Yes, obligatory
Synaptophysin	Immunohistochemical examination	Yes, obligatory
PTEN	Immunohistochemical assessment of the loss of expression	No, conditionally
PR	Immunohistochemical assessment of the loss of expression	No, conditionally
CK19	Immunohistochemical expression	No, conditionally

NET — neuroendocrine tumour; G — grade of histological maturity; NEC — neuroendocrine cancer; pTNM — pathological tumour–node–metastasis; PTEN — phosphatase and tensin homolog; PR — progesterone receptor; CK19 — cytokeratin 19

value — 99%. The CEUS examination is characterised by 82% sensitivity in the recognition and assessment of the morphology of focal lesions in the liver [46].

3.4.2. Endoscopic ultrasound

EUS – despite the fact that compared to computed tomography and magnetic resonance imaging (MRI) it is much more dependent on the operator's experience – is currently considered to be the most sensitive method of detecting pancreatic neuroendocrine tumours, especially small ones with diameter < 2 cm (even 1–2 mm). The method sensitivity and specificity are estimated at 57–94% and 98.0%, respectively, with a likelihood ratio for a positive result of 11.1 [95% confidence interval (CI): 5.34–22.8] and 0.17 (95% CI: 0.13–0.24) for a negative result, which means that a normal result of EUS examination practically excludes the presence of a pancreatic tumour [50].

For comparison, computed tomography demonstrates sensitivity of 100% for lesions of > 20 mm in size, but it fails in 15% of lesions with a diameter of ≤ 20 mm and in 68.4% of < 10 mm in diameter, which means that the average sensitivity, similarly to magnetic resonance imaging, is 73% (39–94%) [51].

In small insulin-secreting tumours, the sensitivity of EUS is 94–100% [52]. Also, in pancreatic gastrinomas, the sensitivity is close to 100%, but it decreases in multifocal and extra-pancreatic lesions; in the case

of gastrin-secreting tumours located in the duodenum and outside the pancreatic parenchyma the sensitivity of the examination is estimated at 50%.

In the diagnostics of pancreatic tumours, curved linear array echoendoscopes are preferred because they allow for visual and therapeutic diagnostic procedures as well. The optimal images of the isthmus, body, and tail of the pancreas as well as the celiac trunk, portal confluence, and splenic vessels are obtained through the gastric wall, head of the pancreas, portal vein, and bile ducts — through the wall of the duodenal bulb; and the uncinate process — from the descending part of the duodenum.

EUS can obtain a high-resolution image of the pancreatic-biliary area without disturbances caused by the presence of intestinal gases or subcutaneous fat, which affect the results of transabdominal ultrasound [53].

EUS enables the assessment of vascular invasion, i.e. the assessment of resectability and the assessment of the distance between the tumour and the main pancreatic duct, which affect, among others, the therapeutic decisions (enucleation *vs.* resection). Large lesions of the PanNET type may cause compression on the main pancreatic duct, causing abrupt-type stricture with upstream dilatation and a normal-calibre duct downstream of the stricture visible in the EUS (widening of the pancreatic duct and its infiltration indicate a NET

G2/NET G3), but more often the stenosis results from fibrosis secondary to serotonin production [54].

The differentiation of pancreatic tumours, especially in the case of doubts regarding the differentiation from adenocarcinoma, but also, e.g., intra-pancreatic spleen, is facilitated by the colour Doppler EUS and contrast-enhanced harmonic EUS (CH-EUS).

PanNET, unlike ductal carcinoma, is characterised by rich vascularisation. Colour Doppler EUS enables assessment of the vascularisation of solid pancreatic tumours (although the method does not allow for the assessment of small vessels with slow blood flow), and the use of ultrasound contrast agents (SonoVue or Sonazoid), especially in the harmonic method, allows for their differentiation [55–57].

EUS elastography enables the assessment of tissue elasticity (“hardness”) and can be a good method complementary to fine-needle biopsy in differentiating malignant and benign focal pancreatic lesions. The colour-coded dynamic EUS elastography (where red means soft tissue, blue — hard, stiff tissue typical for malignant changes, and green — a structure of intermediate hardness) is 99% sensitive and 74% specific [58].

Another EUS-based diagnostic method is needle-based confocal laser endomicroscopy (nCLE-EUS) — mainly useful in differentiating cystic lesions with PanNET detection sensitivity of 100%, specificity of 80–100%, and negative predictive value of 100% [59].

Endoscopic ultrasound enables material acquisition for pathomorphological examination of solid lesions and the content of cystic lesions for serological evaluation and marker determination.

Material for pathomorphological examination under the control of EUS can be obtained by means of the following:

- EUS-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA);
- EUS-guided fine-needle biopsy (EUS-FNB), with the use of dedicated needles of 19, 22, and 25 G in diameter. They make it possible to obtain material for cytological examination or tissue material, thanks to the special structure of the needle tip (e.g. Procore®, Acquire™, or SharkCore™). EUS-FNA is the preferred method of obtaining material for pathomorphological examination. The sensitivity of this method is estimated at 80–90% and its specificity is 96%. The appropriate material collection techniques or direct on-site evaluation of the material by a pathologist [rapid-on-site evaluation (ROSE) method] enhance the diagnostic efficiency of the examination [60, 61].

Complications related to the material acquisition under EUS control are rare, and no differences in the frequency of their occurrence have been demonstrated between EUS-FNA and EUS-FNB. The most

common ones include temporary abdominal or chest pain; however, in 1% of patients, acute pancreatitis is observed after puncture of the pancreas. Bleeding into the lumen of the gastrointestinal tract or beyond it (0.69%), infection (0.44%), and perforation (0.21%) are less common. To minimise these complications, general rules apply regarding the modification of anticoagulant and antiplatelet therapy before the biopsy is performed (EUS biopsy is classified as an endoscopic procedure with a high risk of bleeding), and in the case of cystic lesion puncture — antibiotic prophylaxis [62].

Diagnostic EUS enables the following:

- locating small PanNETs lesions (mainly those secreting insulin and gastrin) diagnosed on the basis of clinical and/or biochemical symptoms, when other non-invasive methods give negative results;
- imaging diagnostics of hormonally non-functional PanNETs;
- differentiating between PanNET and adenocarcinoma using contrast agents, elastography, and the collection of material for histopathological/cytological examination [13].

There are reports confirming the safety of watch-and-wait strategies in the case of small non-secreting PanNETs of < 2 cm in diameter [2, 63].

It is worth emphasising that if such a lesion is clearly visible in transabdominal ultrasound, there is no need for EUS monitoring.

EUS techniques include EUS-fine-needle tattooing (EUS-FNT) of lesions or EUS-guided fiducial implantation (EUS-F) into small lesions before a scheduled surgery, which facilitates quicker intraoperative location of the lesions. The use of this method is important especially in the case of laparoscopic procedures, which do not allow palpation control. In addition, the precise location of the lesion makes it possible to obtain an adequate resection margin and to maintain healthy pancreatic tissue. However, it should be emphasised that tattooing may cause acute pancreatitis [64, 65].

EUS is particularly indicated in MEN-1 and von Hippel-Lindau syndrome. The incidence of neuroendocrine pancreatic lesions in these patients is estimated at 40–80%. Hormonally functional tumours can be diagnosed earlier due to typical clinical and biochemical symptoms; however, in most patients, hormonally non-functional tumours (approx. 50% of the lesions) are diagnosed late, which is associated with poor prognosis. Despite the controversies regarding the optimal monitoring method and the intervals between examinations, EUS or MRI are recommended as methods of monitoring every 6–12 months, because early detection of pancreatic lesions allows the application of radical treatment [66–69].

3.4.3. Intraductal endoscopic ultrasound

Intraductal ultrasound (IDUS) can be more effective in detecting PanNENs than EUS. In this method, a 2 mm probe is inserted into the main pancreatic duct (Wirsung duct) through the duodenoscope channel [12, 14].

3.4.4. Intraoperative ultrasound

Intraoperative ultrasound (IOUS) has sensitivity similar to EUS in the detection of small PanNENs. The accuracy of the examination in combination with the intraoperative palpation assessment is up to 97%. In the case of gastrinoma, the precision of the examination within the pancreas is close to 100%, while in the case of extra-pancreatic locations, it drops to 58%. Intraoperative ultrasound also allows the detection of multifocal tumours and metastatic lesions within the liver and the assessment of the distance of the tumour, especially a small one, from the pancreatic duct, in order to properly qualify the patient for resection or enucleation of the lesion [70]. IOUS is also performed during laparoscopy [12, 14].

3.5. Computed tomography and magnetic resonance imaging

In accordance with the current guidelines, the diagnostics of pancreatic pathology uses multi-phase examinations with the application of multidetector computed tomography (MDCT) and MRI. These methods are primarily important in assessing the stage of neoplastic disease and in monitoring the response to therapy [12, 14]. They are also useful in assessing the anatomical location and resectability of the primary lesion [12, 14]. The sensitivity of individual imaging methods depends on the tumour type and location [12, 14].

3.5.1. Computed tomography

Computed tomography (CT) is the most popular method of imaging pancreatic pathologies including neuroendocrine neoplasms. This is due to its wide availability, short examination time, repeatability of examinations, and high spatial resolution of the method, allowing for the performance of the multidimensional reconstructions necessary for the assessment of resectability of the lesion and the planning of a surgical procedure [12, 14]. The protocol for multiphase computed tomography (CT) examination of the pancreas is presented in Table 7.

Before the administration of the contrast agent, F-PanNENs are usually isodense, and rarely hypodense, in relation to the remaining pancreatic parenchyma, and calcifications are perfectly visible. Most tumours are highly vascularised (80% in the case of insulinoma); therefore, they are intensively enhanced in MDCT in the arterial phase. Metastases behave similarly. Therefore, in the arterial phase, the MDCT examina-

tion should include both the pancreas and the liver. At this stage of the examination, it is also possible to assess the tumour-visceral artery relationship and to evaluate possible variants of arterial vascularisation of the pancreatic field, which may be of key importance in planning surgical treatment [2]. In the parenchymal phase, the assessment is limited to the pancreas and concerns the tumour morphology and the degree of contrast washout. The portal venous phase involves the pancreas again, along with the liver and the vessels of the portal system [2, 12, 14, 71]. Some researchers suggest also performing the test in the late phase, 150–180 seconds after contrast administration, to further assess the degree of contrast washout from the tumour [12, 14, 72]. Contrast stasis in PanNET lasting over 150 seconds is associated with a more aggressive course of the neoplastic disease, as well as mild enhancement in the arterial phase [73, 74]. If there is a clear image of rapid, intense enhancement in the arterial phase, the late phase may be omitted. In typical neuroendocrine tumours, the contrast enhancement should be at least 60 IU lower in the late phase compared to the arterial phase. Other types of enhancement in PanNENs include uneven contrast washout (with over or below 1/2 of the tumour mass), or slowly growing enhancement when the tumour is more clearly visible in the equilibrium phase, where the healthy pancreatic parenchyma reduces absorption. This is a typical behaviour of tumours containing a lot of connective tissue. Thus, in the parenchymal and late phases, neuroendocrine tumours are not always isodense and are therefore imperceptible on CT examination. Some tumours maintain their enhancement in these phases of the examination or are only just starting the process of contrast accumulation. Tumours that exhibit mild enhancement, especially in the arterial phase, are usually poorly differentiated, so the degree of enhancement correlates with the patient survival [12, 14, 73, 75–78]. Higher enhancement is associated with better developed vascularisation found in histopathological examination and is associated with a lesser stage of tumour advancement [74, 78, 79].

NF-PanNETs are characterised with lower enhancement after contrast agent administration and are heterogeneous due to areas of necrosis. In adenocarcinoma, calcification is very rare, while in hormonally functional and non-functional PanNEN it can be observed in at least 25% of cases. Larger tumours exhibit dilatation of the pancreatic duct and atrophy of the parenchyma, which is more common in NET G3 and NEC [78, 80]. The features that clearly differentiate malignant lesions from benign ones include infiltration of adjacent structures and distant metastases. Hepatic metastases are detected in the arterial phase of the examination as

Table 7. Protocol for multiphase computed tomography (CT) of the pancreas

Multiphase CT examination of the pancreas in patients with NET: the recommended preparation for the examination includes filling the stomach and duodenum with water — 1000 mL still water administered orally within 30–45 minutes before the examination		
Examination phase and range	Time from the administration of contrast/layer thickness	Features
Before contrast administration, abdominal cavity from the diaphragm to the iliac ala	Up to 5 mm	Calcification within the tumour
The arterial phase involves examination of the abdominal cavity	~ 20–25 s after <i>i.v.</i> contrast administration (activated, e.g. with the smart prep function)/up to 1.5 mm	Usually intense enhancement of neuroendocrine neoplasms, especially NEN G1 and NEN G2, assessment of tumour resectability regarding arteries Assessment of anatomical conditions in the pancreatic field
Parenchymal = late arterial; including the liver and pancreas	~ 35–50 s (10 seconds after the arterial phase)/up to 1.5 mm	In well-differentiated neuroendocrine tumours, the contrast may already be washed out, poorly differentiated tumours: NET G3 and NEC are slowly enhanced
Portal; including the abdominal cavity	~ 55–70 s (20–30 s after the parenchymal phase)/up to 2.5 mm	Well differentiated neuroendocrine tumours, usually isodense, with pancreatic parenchyma; poorly differentiated tumours are slowly enhanced. Assessment of anatomical conditions in the pancreatic field — assessment of tumour resectability regarding veins
The delayed phase, including the pancreas — performed conditionally if there are doubts regarding the morphology of pancreatic lesions in the above-mentioned phases	150–180 s/up to 2.5 mm	Further accumulation of contrast in poorly differentiated tumours with a rich connective tissue component; a hyperdense tumour in relation to the pancreatic parenchyma

NEN — neuroendocrine neoplasm; NET — neuroendocrine tumour; NEC — neuroendocrine carcinoma; *i.v.* — intravenous

hyperdense areas, while in the portal phase the contrast is washed and they are hypodense [12, 14]. Metastases are more common in heterogeneous tumours with unequal enhancement and vein infiltration. Mild tumour enhancement in the venous phase is an unfavourable prognostic factor [73, 78, 80].

Due to the shorter scanning time, reduction of the number of motion artifacts, and obtaining thin (1–2 mm) sections, MDCT allows for multiplanar and spatial reconstructions, which facilitate the imaging of structures below 1 cm in size and enable full assessment of vessel infiltration by the tumour [76, 77]. The sensitivity of MDCT with contrast enhancement and the use of 1 mm layers in the diagnosis of insulinoma reaches 85–94%, while for various types of NEN the sensitivity of multi-row CT is 61–93% and the specificity is 71–100% [12–14, 16, 81]. Thin-layer CT also enables a very accurate assessment of the tumour morphology, including its margins — a poorly defined tumour border is an independent predictor that helps distinguish between NET G3 and NET G1/G2 [80].

In everyday practice, the role of CT in the assessment of PanNEN is to describe the tumour morphology with precise determination of its location. However, with regard to the infiltration exceeding the organ boundaries, the involvement of the adjacent adipose tissue, duodenum, common bile duct,

stomach, spleen, intestinal loops, adrenal glands, and the extent of infiltration of arteries and veins should be assessed with information on the part of the vessel and the length of the segment affected by the infiltration. The description should also include information about enlarged local lymph nodes and the assessment of the liver for the presence of metastases. Based on the CT description, it should be possible to classify the tumour using the pTNM classification [12, 14, 15]. The description should also include the assessment of tumour resectability according to National Comprehensive Cancer Network (NCCN) criteria [12, 14, 82].

Work is currently underway on the use of artificial intelligence to assess various PanNET features in both CT and MRI, which would make it possible to better objectify lesion assessment and prognosis of the degree of lesion malignancy [79, 83]. The study of the role of the extracellular volume fraction (EVF) in the prognosis of the degree of malignancy in PanNETs is also an attempt to objectify the tumour description. It was found that there is a statistically significant difference in EVF values between NET G1 and NEC [84].

3.5.2. Magnetic resonance imaging

The sensitivity of MRI using the optimal examination protocol in PanNEN diagnostics is similar to that of

CT, reaching 79% (54–100%) [13]. On the other hand, MRI is better than CT in terms of the diagnosis of liver metastases, the sensitivity of MRI is 75% (from 70 to 80%), and the maximum level of specificity approaches 98% [13]. Similarly, MRI exceeds CT in the assessment of metastasis to the brain and bone [13]. MRI offers higher tissue resolution in combination with multiplanar imaging. The method limitations include lower availability compared to CT, higher price, longer examination time, and the necessity of patient cooperation. The method is recommended especially in younger patients (because it does not require the use of ionising radiation), and in those for whom CT provided an ambiguous result. NETs are hypointense on T1-weighted images and hyperintense on T2-weighted images. Intravenous administration of contrast agent increases the method sensitivity [12, 14, 71]. In a multiphase examination, after intravenous administration of contrast, enhancement is observed in accordance with the above-mentioned CT image enhancement pattern.

The administration of hepatotropic contrast is recommended to assess metastatic lesions in the liver (Tab. 8) [2, 85].

To increase the spatial resolution after the administration of contrast medium (CM), data acquisition should be performed using thin layer (1–2 mm), 3D, T1 sequence, and fat saturation (FS). In MRI spectroscopy, which uses the chemical shift phenomenon, it is possible to determine the chemical composition of tissues.

Relatively increased lipid content in NEN facilitates differentiation in doubtful situations.

In recent years, diffusion-weighted imaging (DWI) has been introduced. NETs, especially those with a high connective tissue content, limit the diffusion of water molecules, thus generating an intense signal in the DWI sequence with accompanying apparent diffusion coefficient (ADC) reduction [12, 14, 86].

It is promising to observe that better differentiated PanNETs represent a higher value on ADC maps than PanNECs [12, 14, 85]. The DWI sequence is a highly valuable tool in the assessment of possible metastases in the liver and lymph nodes and their differentiation [2].

3.6. Radioisotope diagnostics

Somatostatin receptor imaging (SRI) in PanNEN is used as the method of choice in the initial clinical staging, early relapse diagnosis, disease monitoring, and therapeutic decision-making. In a meta-analysis, Calabro et al. (18 publications) assessed the sensitivity and specificity of SRI in patients with PanNET at 79.6% (95% CI: 71–87%) and 95% (95% CI: 75–100%), respectively, and the primary site detection rate at 81% [87]. Mapelli et al. analysed the results of two-path molecular imaging (^{68}Ga]Ga-DOTA-DPhe¹-Tyr³-Octreotide (^{68}Ga]Ga-DOTATOC) and 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (^{18}F]FDG PET) in PanNENs patients who were candidates for surgery, with the aim of determining possible indicators of

Table 8. Protocol for multiphase magnetic resonance imaging (MRI) of the pancreas [85]

Sequences necessary in pancreatic MRI	
Sequence (all sequences cover the entire pancreas and liver for the assessment of metastasis)	Features
T1-weighted sequences with fat saturation	Reduced signal intensity in NET lesions. Comparing images with fat saturation to images without fat saturation to assess its content in the lesion
T2-weighted images with fat saturation Layer thickness up to 3–4 mm	Differentiation of cystic and solid neuroendocrine neoplasms
T2-weighted images without fat saturation Layer thickness up to 3–4 mm	Differentiation of cystic and solid neuroendocrine neoplasms
Diffusion-weighted imaging (DWI + ADC)	For the differentiation between benign and malignant lesions Assessment of metastatic changes in the liver
Dynamic examination — multiphase (with contrast) in the T1-weighted sequence (GRE) Recommended contrast flow 2 mL/s Layer thickness up to 3 mm	Differentiation of focal lesions depending on the degree of their enhancement — hypervascular changes in the arterial/pancreatic phase (neuroendocrine tumours) Differentiation of highly vascularised (hypervascular) tumours from mildly vascularised ones (hypovascular) and identification of characteristic types of enhancement — as in the multiphase CT scan (arterial phase 25–40 s, portal phase 45–65 s, late phase = equilibrium 180–300 s)
2D and 3D MRCP	To assess the location of the tumour relative to the duct of Wirsung if enucleation is planned

NET — neuroendocrine tumour; DWI — diffusion-weighted imaging; ADC — apparent diffusion coefficient; GRE — gradient recalled echo; CT — computed tomography; MRCP — magnetic resonance cholangiopancreatography

image data evaluation for preoperative analysis of more aggressive phenotypes [88]. In their work, they performed semi-quantitative analysis of the maximum standardised uptake value (SUV_{max}) and the mean for both [⁶⁸Ga]Ga-DOTATOC PET and [¹⁸F]FDG PET, the somatostatin receptor density (SRD) and the total lesion somatostatin receptor density (TLSRD) for [⁶⁸Ga]Ga-DOTATOC PET scans, and metabolic tumour volume (MTV) and total tumour glycolysis (TLG) for [¹⁸F]FDG PET scans. In the study, SRI, SRD, and TLSRD were the only indicators significantly related to tumour size [pT3 or pT4 vs. pT1 or pT2; cut-off value 18.34 (p = 0.0002) for SRD and 275.41 (p = 0.0031) for TLSRD; sensitivity and specificity, respectively: 78.1 and 72.5% for SRD and 75 and 66.7% for TLSRD].

PET/CT imaging with [¹⁸F]FDG is most often performed in the case of NET G3 and NET with Ki-67 ≥ 10% — detailed recommendations in the case of PanNET do not differ from the general principles of GEP-NETs management. Many recently published studies emphasise the value of simultaneous imaging with [¹⁸F]FDG and SRI in pancreatic NET G3 before planned radioisotope therapy with isotope-labelled somatostatin analogues (PRRT — peptide receptor radionuclide therapy), emphasising the usefulness of [¹⁸F]FDG PET/CT in predicting treatment outcomes [89, 90]. When the [¹⁸F]FDG PET result is positive, it indicates the need for a more aggressive treatment regimen. Patients with PanNETs G3 should be examined using both SRI and [¹⁸F]FDG PET because this would indicate which patients could benefit from PRRT, even as first-line treatment [91].

Similarly to NECs in other locations, as well as in the case of rapidly progressing PanNETs or in tumours without somatostatin receptor expression, it is justified to extend the diagnostics to metabolic imaging with [¹⁸F]FDG [92].

When selecting the imaging method, especially in patients in whom the applied treatment methods do not bring the expected results, or in the case of unexpected disease progression in the course of currently used therapy, it should be kept in mind that some of the disease foci may undergo dedifferentiation, and it is also worth applying PET with labelled glucose in these clinical situations.

Small tumours, including insulinoma, as well as, inter alia, rare tumours, e.g. with ectopic ACTH secretion, still constitute a challenge in PanNET diagnosis. When available, mainly in specialised centres, molecular imaging with [¹⁸F]F-DOPA can be applied using labelled analogue for the GLP-1 receptor [¹¹C]C-methionine [93]. Imaging with [¹⁸F]F-DOPA, in accordance with the 2017 European Association of Nuclear Medicine (EANM) guidelines, is not recommended in PanNET due to the potential

risk of false positives in non-neuroendocrine pancreatic neoplasms, such as pancreatic pseudopapillary tumour, and pancreatic serous cystadenoma [94, 95].

In the case of difficulties in visualising the foci of a benign insulin-secreting tumour, depending on method availability, there are indications for imaging with the use of a labelled GLP-1 analogue [96].

Brand et al. developed a bimodal probe (PET/fluorescence) for imaging examination of the expression of GLP-1 receptor (GLP-1R) in the pancreas and in tumours originating from pancreatic islets. It may enable pre- and intraoperative assessment of GLP-1R expression in tumour tissues to facilitate differential diagnosis of noninsulinoma pancreatogenous hypoglycaemia (NIPHS) and intraoperative real-time detection of tumour margins, neoplastic infiltration, or residual neoplastic cells in the operating bed [97].

Minimal consensus statement on imaging and radioisotope examinations

1. The basic examination is multiphase CT/MRI, followed by SRI [V, 2A]♦.
2. EUS is currently considered the most sensitive method of PanNEN detection (especially small ones with diameter < 1 cm), which makes it possible to obtain material for histopathological and immunohistochemical examinations [V, 2A]♦.
3. SRI may be considered as the first-line examination in PanNEN [V, 2A]♦.
4. In the case of failure to identify insulin-secreting tumour foci in SRI and EUS, there are indications for performing examinations with a labelled GLP-1 analogue (this examination is currently not reimbursed by the Polish National Health Fund) [V, 2A]♦.
5. For PanNET G3 and PanNET G2 with Ki-67 ≥ 10, molecular imaging with [¹⁸F]FDG PET/CT and SRI should be considered to stratify the risk of the more aggressive PanNEN phenotype [V, 2B]♦.
6. In the case of pancreatic NEC and fast-growing PanNET, [¹⁸F]FDG PET/CT imaging should be applied [V, 2A]♦.

4. Treatment

4.1. Surgical treatment

4.1.1. Surgical treatment of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumour G1/G2 (PanNET G1/PanNET G2)

A. General recommendations

The decision regarding PanNET treatment method should be made by a multidisciplinary team of physicians experienced in the treatment of neuroendocrine tumours [13].

Sporadic PanNET

Most PanNETs of ≤ 2 cm in diameter are benign and characterised by a moderate risk of malignancy. In selected cases, tumours ≤ 2 cm in diameter can be observed. This applies to asymptomatic tumours, NF-PanNETs G1, and NF-PanNETs G2 with a low proliferation index (Ki-67), especially those located in the head of the pancreas, in the absence of radiological suspicion of malignancy, and taking into account the individual characteristics of the patient (age, patient's decision, concomitant diseases) [13, 18, 63, 98, 99]. Recommendations of some scientific societies and the results presented in some publications recommend following up tumours of up to 1 cm, leaving the decisions about 1–2 cm tumours to the therapeutic team and the patient [2, 100, 101].

Tumours > 2 cm in size require resection [13, 18, 98, 99].

Symptomatic and functional tumours, regardless of their size, most often require resection [2, 13, 98, 102].

PanNET concomitant with MEN-1 syndrome

Asymptomatic and NF-PanNETs concomitant with MEN-1 syndrome should be excised if they are > 2 cm in diameter, accompanied by metastases to lymph nodes (or have other radiological features of malignancy), and demonstrate rapid growth (annual size increase > 0.5 cm) [13, 18, 102].

NF-PanNETs G1 and NF-PanNETs G2 with low Ki-67 and smaller than 2 cm can be observed [13, 18, 102]. The presence of numerous nodules sometimes requires resection of the entire organ.

Functional tumours usually require resection, but this may differ in the case of gastrinoma [13, 103].

Surgical procedures

The method of surgical treatment of PanNETs depends on the degree of tumour malignancy, its size, location, infiltration of adjacent organs, the presence of distant metastases, the patient's general condition, and the ability to control clinical symptoms. Patients are eligible for either radical or palliative treatment just to improve the patient's quality of life. In the case of tumours located within the head of the pancreas, pancreatoduodenectomy is performed, while in the case of tumours located in the body and tail, it is distal resection with or without removal of the spleen. Segmental infiltration of the veins (portal vein and superior mesenteric vein) should not be treated as an absolute contraindication for PanNET resection. In a selected group of patients, procedures involving the resection and reconstruction of the vessel as well as multi-organ resection should be considered [2, 13, 102].

In selected cases of small and well-defined PanNETs, atypical resections can be performed including

enucleation and resection of the middle segment, also with the use of the laparoscopic method [2]. Middle segment resection is most often performed in the case of small lesions located in the body of the pancreas. The prerequisite for enucleation is the benign nature of the lesion and the maintenance of > 2 – 3 mm distance between the tumour and the duct of Wirsung [2]. The size of the tumour is usually limited to 2 cm. Enucleation of the lesion carries the risk of damaging or closing the duct of Wirsung and the occurrence of related complications in the form of pancreatic fistula and acute postoperative pancreatitis. Performing resection of a large fragment of the pancreas may, in addition to the above-mentioned complications, cause symptoms of failure of the exocrine and endocrine function of the pancreas [104].

Because pancreatic tumours are often malignant, regional lymph nodes (12–15 nodes) must be removed during extensive resection [2, 105, 106]. In the case of enucleation and resection of the middle segment, it is recommended that one/several lymph nodes are collected for examination [2]. In the case of PanNET, intraoperative ultrasound is recommended.

Currently, pancreatic resections (especially distal resections and enucleation) are increasingly performed using the laparoscopic method or robot-assisted surgery; however, the decision of whether an open surgery or minimally invasive procedure is used should be made by a surgeon specialising in surgical treatment of the pancreas at a reference centre [13, 102, 107, 108].

In selected cases of PanNETs G1 and PanNETs G2, cytoreductive procedures are performed towards both the primary tumour and liver metastases [2]. It is believed that advanced PanNETs G3 and NECs should not be operated on if disseminated metastases are confirmed, in such cases cytoreductive procedures are not recommended either [2, 13].

B. Functional tumours

Insulinomas and gastrinomas are the most common hormonally functional tumours. Others are rare functioning pancreatic neuroendocrine tumours (RF-PanNETs). F-PanNETs require surgical resection regardless of their size. This differs in the case of gastrinoma in MEN-1 syndrome.

Gastrinoma, Zollinger-Ellison syndrome

Gastrinomas are most often located in the head of the pancreas, and 60–90% are malignant lesions associated with lymph node involvement [2]. Radical removal of these lesions is recommended. The range of procedures depends on the location and size of the tumour. They include enucleation, mid-segment

resection, distal resection, and pancreatoduodenectomy with lymphadenectomy [2, 12, 14, 103].

The role of surgical treatment in patients diagnosed with ZES but having negative results of preoperative imaging examinations (lack of tumour identification and location) remains debatable [2, 18]. Exploratory surgery may be considered in patients with ZES, who do not have medical contraindications to the procedure. It should be performed by a surgeon experienced in the treatment of NET to search for the primary tumour [12, 14, 18]. Because gastrinomas are often multiple and occur in the duodenum, a thorough examination of the abdominal cavity, especially the pancreatic-duodenal area, using intraoperative ultrasound is recommended during surgery [2, 13, 18]. Currently, routine duodenotomy is not recommended [2].

Surgical treatment is not routinely recommended in ZES syndrome, a component of MEN-1 syndrome, in the case of tumour/tumours with a diameter ≤ 2 cm.

In patients with multiple small gastrinomas, only major surgery (e.g. pancreatoduodenectomy or total pancreatic resection) can ensure radical treatment. However, these procedures are not routinely recommended due to complications, good long-term prognosis in patients with tumours ≤ 2 cm in diameter, and the fact that excessive secretion of gastric juice can be efficiently controlled by pharmacological methods in patients with MEN-1/ZES [2, 13, 18].

Surgical treatment is recommended when the tumour is > 2 cm in size [2, 13, 103]. According to some authors, pancreatoduodenectomy is the recommended procedure in the case of tumours located in the head of the pancreas, because smaller-scale procedures are associated with the risk of recurrence [13].

Insulinoma

Insulinomas are benign in 85–95% of cases [2]. Due to the symptoms, surgical treatment is recommended. Tumour enucleation is possible in most cases. If it is not (anatomical conditions, tumour size, suspicion of a malignant lesion), a more extensive resection is required [2, 102, 109]. If possible, a lymph node or nodes should be collected during the procedure for diagnostic assessment. The procedure can be performed laparoscopically [2, 102]. In the absence of tumour identification and determination of its location through imaging, routine surgical exploration is not recommended [2].

In selected cases of insulinoma, in patients with a sporadic tumour or with MEN-1 syndrome, percutaneous and EUS-controlled ablation with ethanol administration or radiofrequency ablation (RFA) can be used [110–112].

Rare and very rare functional tumours

Radical treatment is recommended in this group of tumours, and the extent of resection and removal of lymph nodes corresponds to the procedures performed in the case of gastrinoma.

C. Non-functional tumours

Treatment of asymptomatic sporadic NF-PanNETs depends on the tumour size [13]. In the case of NETs G1 and NETs G2 ≤ 2 cm with low Ki-67 ($< 10\%$), lesion follow-up or conservative treatment may be considered, especially in cases where, due to their location, they would require extensive resection [13, 18, 113]. The exceptions include tumours with invasive features (e.g. dilatation of the main pancreatic duct, suspicion of lymph node metastases). Because some tumours < 2 cm in size are characterised by lymph node involvement, it seems advisable to collect a node/several lymph nodes for examination, even using parenchyma-sparing procedures [13, 114].

The recommendations of some scientific societies and the results presented in some publications recommend following up tumours of up to 1 cm, leaving the decisions about 1–2 cm tumours to the therapeutic team and the patient [2, 100, 101].

In the case of NF-PanNETs in MEN-1 syndrome, tumours are usually stable and slow growing, therefore the “watch-and-wait” approach can be used when the tumour size is ≤ 2 cm [13]. In the case of PanNETs > 2 cm, tumour resection is recommended. Due to the high risk of nodal metastases, it is most often necessary to perform pancreatectomy (pancreatoduodenectomy or distal resection) with regional lymphadenectomy [13, 101, 102].

D. Advanced PanNETs/metastatic disease

In the case of advanced PanNET, the purpose of resection is to reduce the tumour mass, and in the case of F-PanNET, additionally, to reduce the severity of symptoms related to hormonal activity [13].

Cytoreduction of the tumour mass is being debated. It is considered in patients with NETs G1 and NETs G2 (Ki-67 $< 10\%$) without metastases outside the abdominal cavity [13]. Cytoreduction is considered when more than 90% of the tumour mass can be removed, even in the presence of liver metastases [13, 115].

Cytoreductive surgery can be performed with resection and/or ablation of liver lesions [116]. RFA is applicable when there are less than 10 focal lesions in the liver, and the largest of them is less than 5 cm in diameter (optimally 3 cm). Cytoreduction of liver lesions is considered advisable when the tumour mass can be reduced by min. 70% (especially in patients with F-PanNET or carcinoid syndrome) [2, 116–118].

Radical excision of liver metastases is the gold standard in the treatment of advanced PanNET, so whenever resection is possible, it should be performed [116]. The method of resection depends on the patient's general condition, size, location, and number of lesions, and includes enucleation, hepatic wedge resection, segmental resection, non-anatomical resection, or hemihepatectomy. In selected cases, the importance of simultaneous surgical resection of primary PanNET with resection/cytoreduction of liver metastases is emphasised [2, 116, 119].

In the case of unresectable metastatic lesions in the liver, cholecystectomy should be performed in order to avoid ischaemic complications in the gallbladder as a result of possible application of (chemo)embolization. Other methods of treating metastases are locoregional therapies (various ablation methods, embolization) and liver transplantation. It is assumed that transplantation is performed in a selected group of patients with severe symptoms related to the production of hormones. The eligibility criteria for transplantation are as follows: no extrahepatic disease, histological confirmation of a well-differentiated NET (NET G1/NET G2, Ki-67 < 10%), earlier removal of the primary tumour, metastases involving < 50% of the liver volume, stable disease for at least 6 months, and age < 60 years [13, 102]. The general condition of the patient determines the qualification for procedure.

In patients for whom resection of liver metastases is not possible, palliative treatment is recommended in the form of selective hepatic artery embolization (HAE), transarterial chemoembolization (TACE), or radioisotope embolization [transarterial radioembolization (TARE), selective internal radiation therapy (SIRT)] [13, 116]. RFA, cryoablation, and microwave ablation (MWA) as well as irreversible electroporation (IRE) are used in tumours ≤ 5 cm in size [13, 116].

In exceptional cases, the possibility of resection of the stage IV primary tumour (with the presence of unresectable liver metastases) is considered [2, 102, 120, 121].

Due to the small number of studies, no clear recommendations have been issued for patients with PanNETs of unknown primary site and liver metastases, which would define the advisability of surgery in search of a primary tumour with simultaneous cytoreduction of metastases [122, 123].

There is no consensus on the resection of peritoneal metastases [124, 125]. Resection should be considered in a specialist centre with the use of multi-directional treatment [126]. It is recommended that the accessible intraperitoneal metastatic lesions be removed. Currently, there are no recommendations regarding the use of intraperitoneal chemotherapy and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in

conjunction with surgery in the treatment of peritoneal metastases of PanNET [127].

Palliative surgical treatment

If tumour resection is impossible, palliative surgery is used, which may affect the quality of life. In the event of mechanical jaundice, it is recommended that biliary-intestinal anastomosis or bile duct drainage is performed. When an unresectable pancreatic tumour obstructs the passage of food through the duodenum, bypass is recommended, usually by means of gastro-intestinal anastomosis.

4.1.2. Surgical treatment of pancreatic NETs G3 and NECs

PanNETs G3 and NECs are very rare neoplasms, accounting for less than 1% of gastrointestinal malignancies. At diagnosis, metastases are observed in up to 85% of cases [26, 128]. Most of the principles of oncological management regarding pancreatic adenocarcinomas apply to NETs G3 with high Ki-67 and NECs.

In patients with advanced and disseminated pancreatic NECs, due to the high aggressiveness of this cancer, surgery is not recommended [2, 13].

In patients with advanced and disseminated NET G3, resection should be considered as part of combination therapy when R0 resection is possible. However, cytoreduction of liver metastases is not recommended [2].

According to some authors, locoregional therapy of aggressive PanNET G3 with liver metastases, including thermal ablation methods and hepatic intraarterial therapies, improves treatment outcomes [129, 130].

Minimal consensus statement on surgical treatment:

1. Asymptomatic NF-PanNETs G1 and NF-PanNETs G2, with low Ki-67 (< 10%), ≤ 2 cm in size, with no radiographically identified malignancy can be observed [IV, 2A]♦. Recommendations of some scientific societies and the results presented in some publications advise following up tumours of up to 1 cm, and optional surgery in NET of 1–2 cm tumours leaving the decisions to the therapeutic team and the patient [V, 2A]♦.
2. Symptomatic PanNETs, F-PanNETs regardless of size, and NF-PanNETs > 2 cm require surgery, most often with the removal of lymph nodes [IV, 1]♦.
3. Sporadic gastrinomas constitute an indication for resection. The resection of gastrinoma should be accompanied by lymphadenectomy [IV, 2A]♦.
4. Routine surgical resection is not recommended in patients with MEN-1/ZES, whose gastrinoma is ≤ 2 cm in diameter. Resection is recommended in patients with a tumour > 2 cm in diameter. The scope of the procedure should be determined

individually in each patient. When the tumour is not visible in imaging tests, the search for the primary site by surgical exploration is considered after individual determination of the indications [IV, 2A]♦.

5. Insulinoma is an indication for surgical treatment [IV, 1]♦. Parenchyma-sparing procedures are recommended. Ablative therapy may be considered in selected cases of insulinoma [IV, 2A]♦.
6. In selected cases of small (≤ 2 cm), well-limited PanNETs G1/ PanNETs G2, atypical resection can be performed, including enucleation and middle segment resection (lymph nodes must be collected for histopathological examination). Distal resection and enucleation of pancreatic tumours can be performed using laparoscopy [IV, 2A]♦.
7. NET G1/ NET G2 resection should be considered, even in the presence of liver metastases. In the case of advanced F-PanNET, resection is aimed at reducing the tumour mass and reducing the severity of symptoms. Cytoreduction is considered when more than 90% of the tumour mass can be removed, even if liver metastases are present [IV, 2A]♦.
8. Cytoreduction of PanNET G1/ PanNET G2 metastases in the liver is considered in F-PanNET when more than 70% of the tumour mass can be removed [IV, 2A]♦.
9. In the case of unresectable liver metastases, ablative treatment and embolization are recommended as palliative treatment [IV, 2A]♦.
10. Liver transplantation is performed in a selected group of patients with severe symptoms related to the production of hormones or amines. Patients under 60 years of age, without extrahepatic metastases, and with low expression of Ki-67 may benefit from transplantation [IV, 2A]♦.
11. In patients with advanced and disseminated NECs, resection is not recommended, while in NETs G3, resection should be considered as part of combination therapy when R0 resection is possible [IV, 2A]♦.
12. Treatment of patients with PanNETs should be comprehensive and carried out by a multidisciplinary team of doctors, and the surgery should be performed in a centre specialising in pancreatic surgery [IV, 2A]♦.

4.2. Endoscopic treatment

PanNET treatment is in the domain of surgery, although in recent years we have observed the development of procedures performed under the control of EUS as a less invasive locoregional therapeutic method compared to surgical procedures [131, 132].

The effectiveness and the occurrence of complications depends primarily on the characteristics of the neuroendocrine tumour (secreting *vs.* non-secret-

ing), its size, as well as the degree of differentiation and the degree of histological maturity (Grade), affecting the choice of the treatment method.

Endoscopic pancreatic PanNET ablation performed under EUS control is an alternative treatment for patients with hormonally functional (insulin- and gastrin-secreting) and non-functional NETs G1/NETs G2 with a diameter ≤ 2 cm, who are not candidates for surgery or who refuse surgery. Due to the often aggressive course, VIP-, glucagon-, and ACTH-secreting PanNETs should be carefully qualified for ablative treatment.

The preferred method of ablation in patients with both functional and non-functional Pan-NETs is EUS-guided radiofrequency ablation (EUS-RFA). The RFA method uses the phenomenon of thermoablation, i.e. damage to tissues caused by heat generated by the flow of an alternating current with a frequency of 300–500 kHz (radiofrequency). The method is relatively safe provided that prophylactic antibiotic therapy is used, along with acute pancreatitis prevention by rectal administration of diclofenac and fluid aspiration from the cystic lesion. Tumours located less than 2 mm from the main pancreatic duct should not be treated as eligible for treatment. The incidence of complications is estimated at 3.5% [110, 112, 133–137].

Currently, there are two devices available to perform RFA of pancreatic lesions: the Habib EUS-guided RFA probe (EndoHPB, EMcision UK, London) and the EUSRA EUS-RFA system (Taewoong Medical Co., Gimposi, Gyeonggi-do, South Korea). The results of ablation are promising. At 6 and 12 months after treatment, complete regression was reported in 64.2% and 85.7%, respectively, and this delayed effect can be explained by the occurrence of immune response to RFA [110]. After the ablation of functional Pan-NETs, EUS follow-up is recommended to confirm the lack of blood flow in the lesion.

Today, EUS-fine needle injection (EUS-FNI) of alcohol is used less commonly because it is associated with a higher incidence of complications. It can be performed with the injection of 95% ethanol, which leads to relief of symptoms in 94.7% of patients with small hormonally functional lesions such as insulinoma that demonstrate homogeneous enhancement [138–140].

The use of a 1:1 solution of 99% alcohol with lipiodol enables regression or stabilisation of NF-NETs G1/G2 with a diameter ≤ 2 cm, although therapeutic success is observed in only 50–62.5% of patients [141].

Complications of ablation occur in 0–20% of patients and include abdominal pain, fever, bleeding, and the development of acute pancreatitis.

Classic endoscopy can be used in the symptomatic treatment of advanced PanNET lesions with the following:

- mechanical jaundice due to compression of the bile ducts by a tumour or metastatic lesions (biliary stenting) [142];
- gastrointestinal obstruction (gastrointestinal tract stenting) [143, 144];
- gastrointestinal bleeding (endoscopic haemostasis) [145];
- pain [celiac plexus neurolysis (CPN) with 0.25% bupivacaine solution, followed by 98% alcohol injection] [146].

Minimal consensus statement on endoscopic treatment

1. Endoscopic pancreatic PanNET ablation performed under EUS control is an alternative treatment for patients with hormonally functional (insulin- and gastrin-secreting) and NF-NETs G1/G2 with a diameter ≤ 2 cm, who are not candidates for surgery or refuse surgery [V, 2A]♦.

4.3. Systemic treatment

4.3.1. Somatostatin analogues

Systemic therapy should be used to control tumour-related clinical symptoms (symptomatic treatment) and to control tumour growth (antiproliferative therapy). Somatostatin analogues (SSAs) (octreotide, lanreotide) reduce the secretion of hormones and biologically active substances and therefore reduce the severity of clinical symptoms, e.g. in patients with glucagonoma and VIPoma [3, 13]. In turn, the choice of antiproliferative therapy, including SSAs (PROMID, CLARINET studies) depends on the type of tumour, its pathomorphological features, size, growth dynamics, clinical symptoms, and the result of SRI [3, 13 147].

Some general principles should be followed in choosing systemic treatment. SSAs are recommended as the first-line therapy in patients with F-PanNEN, although there is little evidence confirming their effectiveness [3]. In patients with F-PanNEN G1 and F-PanNEN G2 qualified for surgical treatment (of local or locoregional disease), symptomatic treatment with SSAs is recommended in preoperative management. Overall, SSAs are also recommended as the first-line treatment to control tumour growth (antiproliferative therapy) in advanced or metastatic, slowly growing tumours (well-differentiated PanNENs G1, PanNENs G2, somatostatin receptor (SSTR) [+]) (both F-PanNEN and NF-PanNEN) with a Ki-67 value of up to 10% [3, 13]. The use of SSAs may be considered in PanNENs G3 in patients with strong SSTR expression in the receptor or immunohistochemical examinations, with a low stage and slow disease progression [3]. 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 [13]. However, the treatment effects of patients with SSTR (–) PanNENs G1/G2 are uncertain. Due to the relatively mild adverse effect profile of SSAs, their use in small SSTR (–) PanNEN with slow clinical progression may be considered [3].

Short-acting SSAs are used when it is necessary to quickly control the clinical symptoms of F-NEN, in the perioperative period, or in selected cases, before starting treatment with long-acting SSA, in order to assess their tolerance in patients (discussed in the first part of the recommendations [24]).

SSAs do not constitute the first-line treatment of insulinoma (discussed in the first part of the recommendations [24]). SSAs reduce symptoms of hypoglycaemia in patients with advanced SSTR (+) insulinoma. Due to the risk of paradoxical hypoglycaemia, they should not be used in SSTR (–) cases. Instead of assessing receptor expression, short-acting octreotide can be administered to check the treatment efficiency [3]. Pasireotide may be considered in insulinoma due to its relatively high affinity to SSTR3 and SSTR5 and the fact that its use is associated with the occurrence of hyperglycaemia [3, 148]. In the case of malignant forms of insulinoma, the use of SSA as a second-line treatment may be effective in relieving the disease symptoms (discussed in the first part of the recommendations [24]).

4.3.2. Molecularly targeted treatment (targeted therapy)

Only two molecularly targeted drugs are available in Poland: the mammalian target of rapamycin (m-TOR) pathway inhibitor everolimus and the multi-tyrosine kinase inhibitor sunitinib. Both drugs are approved for the treatment of inoperable or metastatic well (G1) or moderately (G2) differentiated PanNENs. The optimal moment to start targeted treatment should be slow disease progression observed over the previous 12 months, radiologically assessed according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumours 1.1 (RECIST 1.1) as progressive disease (PD) (the occurrence of new lesions or an increase in measurable lesions by at least 20%).

Based on the results of two placebo-controlled studies, the median progression-free survival (PFS) was significantly increased, by approximately 5.5–6 months, for both drugs, with remission rates of 5% for everolimus and approximately 10% in the group of patients treated with sunitinib [149, 150].

Everolimus

Everolimus is an oral drug recommended in a daily dose of 10 mg, the effectiveness of which has been

demonstrated, inter alia, in clinical trials (RADIANT-1, RADANT-3) in patients with advanced, progressive PanNENs G1 and PanNENs G2. The time to progression was prolonged in the group of patients previously treated with both chemotherapy and somatostatin analogues (mPFS 9.7–16.6 months) [151–153].

Median overall survival (OS) showed a favourable trend in the everolimus *vs.* placebo group [44.0 months *vs.* 37.7 months; hazard ratio (HR): 0.94; *p* = 0.3] [152].

The effectiveness of everolimus has been demonstrated in the treatment of functional pancreatic insulinomas in the scope of controlling hypoglycaemia [154], as well as PanNEN with carcinoid syndrome (RADIANT-2) [155].

A similar hypoglycaemic effect was demonstrated in individual cases of PanNETs with sunitinib [156].

The use of targeted therapies in combination with SSAs in the treatment of PanNEN is standard practice (inhibition of tumour growth and improvement of symptom control).

The role of everolimus in the treatment algorithm is presented in Figure 1, but this is only a current proposal to organise the sequence of treatment that requires further confirmation by prospective clinical trials (e.g. the COMPETE study comparing everolimus to PRRT, the SEQTOR study comparing streptozocin (STZ) with everolimus, and others). Some clinical trials are still ongoing: NCT03049189, NCT02246127.

Currently, there is no evidence of the efficacy of everolimus therapy in PanNEC, while a small retrospective study demonstrated drug activity in a group of NETs G3 patients with a very short median PFS of 1.2 months [157].

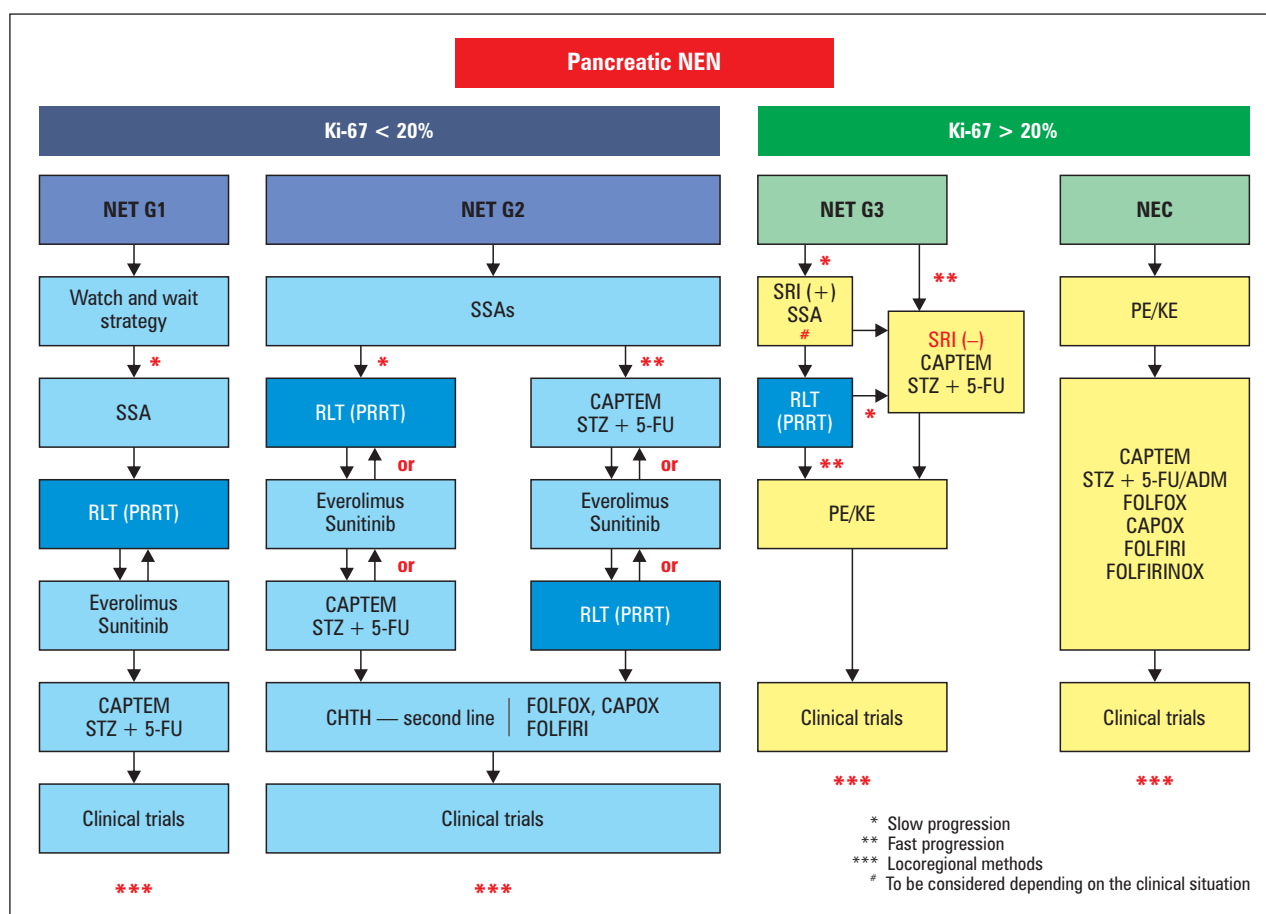


Figure 1. Treatment algorithm for locally advanced, inoperable, or metastatic pancreatic neuroendocrine neoplasms (NEN). SSA — somatostatin analogues; RLT (PRRT) — radioligand therapy (radioisotope therapy); CAPTEM — chemotherapy: capecitabine + temozolomide; STZ + 5-FU — chemotherapy: streptozocin + 5-fluorouracil; FOLFOX — chemotherapy: oxaliplatin + 5-FU; CAPOX — chemotherapy: capecitabine + oxaliplatin; FOLFIRI — chemotherapy: irinotecan + 5-FU; SRI — somatostatin receptor imaging; PE — chemotherapy: cisplatin + etoposide; KE — chemotherapy: carboplatin + etoposide; FOLFIRINOX — chemotherapy: oxaliplatin + irinotecan + 5-FU; CHTH — chemotherapy; Ki-67 — proliferation index; NEC — neuroendocrine carcinoma; NET — neuroendocrine tumour; ***disease restricted to the liver: metastasectomy (resection or cytoreduction of metastatic lesions), laser ablation, radiofrequency ablation (RFA), transarterial chemoembolization (TACE), and radioembolization, including selective internal radiation therapy (SIRT) and others

Phase II prospective clinical trials of the use of everolimus in NETs G3 and NECs are currently underway (NCT02113800, NCT02248012).

The main side effects of everolimus were mucosal complications, hyperglycaemia, and rare cases of non-infectious interstitial pneumonia [158].

An increased risk of adverse events was demonstrated in a group of patients receiving PRRT or chemotherapy prior to everolimus [159].

Sunitinib is an orally administered drug with a daily dose of 37.5 mg, the effectiveness of which has been demonstrated in cases of PanNET compared to placebo in a phase III randomised multicentre study (PFS 11.4 months *vs.* 5.5 months, HR: 0.42; 95% CI: 0.26–0.66, $p < 0.001$) [150]; the overall response rate (ORR) was obtained in $< 10\%$ of patients. Sunitinib has been approved in the treatment of PanNET G1/PanNET G2 in treatment-naïve or previously treated patients, but it is not recommended in NEC and NET G3, despite the promising results of a small phase II study [160].

Adverse effects associated with sunitinib include diarrhoea, fatigue syndrome, hypertension, congestive heart failure, lymphopaenia, and hair discoloration [158].

Figure 1 presents the optimal role of sunitinib in PanNET therapy.

Targeted therapy should continue until the occurrence of disease progression or unacceptable adverse events. Side effects may require dose reduction to 5 mg of everolimus/day or 25 mg of sunitinib/day [149, 150].

The lack of direct comparative (head-to-head) studies of these drugs requires the selection of targeted drugs depending on the individual patient profile, taking into account comorbidities, adverse effects of drugs, and the availability of treatment.

The choice of everolimus may be limited by comorbidities such as uncontrolled diabetes or pulmonary disease, while sunitinib use may be limited by serious cardiovascular complications. Molecularly targeted drugs can be used as treatment options for first-line or second-line treatment following chemotherapy or administration of SSA [“cold” or “hot” RLT (PRRT)].

The best sequence of treatment, taking into account the impact on survival, symptom control, and quality of life, remains a subject of debate and controversy [161, 162].

At present, in Poland, it is not possible to apply treatment with other targeted or immunological drugs due to the lack of approval or insufficient evidence for the effectiveness and safety of these therapies, including the following: surufatinib, bevacizumab, sorafenib, pazopanib, axitinib, pembrolizumab, nivolumab with ipilimumab, and durvalumab with tremelimumab. The results of ongoing clinical trials are pending [163–168].

Minimal consensus statement on molecularly targeted treatment of PanNEN

1. Everolimus and sunitinib are antiproliferative drugs with proven efficacy in advanced PanNETs G1 and PanNETs G2 and represent one of many treatment options in addition to SSA, PRRT, and systemic chemotherapy [I, 1]♦.
2. Everolimus or sunitinib are recommended after failure of treatment with SSA, PRRT, or chemotherapy in PanNETs G1/PanNETs G2 [I, 1]♦. They can also be considered as first-line treatment in SSTR (–) PanNETs, when SSAs cannot be used, or in cases of intolerance or contraindications to chemotherapy [II, 2A]♦.
3. The standard management method is to combine targeted drugs with SSAs in functional PanNETs (inhibition of tumour growth and improvement of symptom control) [II, 1]♦.
4. There is no evidence of the efficacy of targeted therapies in NEC and NET G3 — clinical trials are ongoing [V, 3]♦.

4.3.3. Chemotherapy

Chemotherapy (ChT) is another antiproliferative treatment option for locally advanced and metastatic PanNENs.

In PanNENs, the results of ChT are much better than in other GEPNET locations (ORR 43–70% *vs.* 5–15%) [3, 13].

Cytostatics with particular activity in PanNENs include the following: STZ, 5-fluorouracil-based chemotherapy (5-FU, CAP — capecitabine), anthracyclines (ADM — adriamycin, EPI — epirubicin), dacarbazine (DTIC), temozolomide (TEM), irinotecan (I), and platinum-based chemotherapy (OXA — oxaliplatin, CDDP — cisplatin, CBDCA — carboplatin) administered as monotherapy or in combination with other cytostatic agents [169]. The widest clinical experience is related to PanNET treatment with streptozocin and CAPTEM (capecitabine + temozolomide) [170–179].

STZ has been approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of patients with advanced PanNEN. The effectiveness of STZ was demonstrated both in monotherapy and in combination with other cytostatics: 5-fluorouracil (STZ/5-FU) and adriamycin (STZ/ADM) as well as the monoclonal antibody bevacizumab [180–184].

The oral, two-drug regimen of capecitabine + temozolomide (CAPTEM) is dedicated to the same group of patients with advanced PanNENs and is used in Poland as an alternative to STZ [14, 175].

Both drugs come in the form of tablets and are administered in 28-day cycles, where, from day 1 to day 14 the patient receives capecitabine 2×750 – 1000 mg/m² (in practice 2×1000 mg), and on days 10–14, temozolomide is added in a dose of 150–200 mg/m², followed by

Table 9. The role of targeted treatment and chemotherapy in neuroendocrine neoplasms (NEN) of pancreatic origin

Treatment	Ki-67 < 20%		Ki-67 > 20%	
	PanNET G1	PanNET G2	PanNET G3	PanNEC
Targeted therapy				
Neoadjuvant or induction (preoperative)	–	–	–	–
Adjuvant (postoperative)	–	–	–	–
Palliative	Everolimus	Everolimus		
	Sunitinib	Sunitinib	–	–
Chemotherapy				
Neoadjuvant or induction (preoperative)	–	–	± individually: no studies available	+ PE/KE FOLFOX
Adjuvant (postoperative)	–	–	± individually: no studies available	± PE/KE FOLFOX
Palliative	–	± in second and subsequent lines (CAPTEM, STZ/5-FU)	+	+ PE/KE CAPTEM
	In second and subsequent lines (CAPTEM, STZ/5-FU)	Exceptionally in the first line depending on progression and dynamics	CAPTEM STZ/5-FU	FOLFOX FOLFIRI FOLFIRINOX

Ki-67 < 20% and > 20% — cell proliferation index; PanNET G1 — well differentiated with low-grade proliferative features pancreatic neuroendocrine tumour; PanNET G2 — well differentiated moderate-grade pancreatic neuroendocrine tumour; PanNET G3 — well differentiated with high-grade proliferative features pancreatic neuroendocrine tumour, PanNEC — pancreatic neuroendocrine carcinoma; CAPTEM — chemotherapy: capecitabine + temozolomide; STZ/5-FU — chemotherapy: streptozocin + 5-fluorouracil; FOLFOX — chemotherapy: oxaliplatin + 5-FU; CAPOX — chemotherapy: capecitabine + oxaliplatin; FOLFIRI — chemotherapy: irinotecan + 5-FU; PE — chemotherapy: cisplatin + etoposide; KE — chemotherapy: carboplatin + etoposide; FOLFIRINOX — chemotherapy: oxaliplatin + irinotecan + 5-FU

a two-week interval. Typically, therapy is continued either until disease progression, unacceptable toxicity, or the completion of 6–10 cycles.

The main adverse effects of CAPTEM are mucositis, neutropaenia, and thrombocytopenia, but the treatment is well tolerated by most patients [170–176, 179].

Platinum-based chemotherapy regimens such as cisplatin + etoposide/carboplatin + etoposide (PE/KE) have demonstrated efficacy in the treatment of poorly differentiated large and small cell NECs and some NENs G3 characterised with high dynamics of disease progression or when other treatment options are exhausted [185, 186].

Despite the relatively high percentage of objective responses to treatment with the ORR in the range 30–67%, the median overall survival (mOS) is not satisfactory (11–13 months) [36, 128].

In the case of the intention to treat, we can distinguish adjuvant (postoperative) therapy, neoadjuvant or induction (preoperative) therapy, and palliative therapy (when radical treatment is no longer possible, the disease is locally advanced or generalised, i.e. with metastases). Indications for individual treatment methods are presented in Table 9.

Complementary (adjuvant) chemotherapy

In highly differentiated PanNETs G1– PanNETs G3 following radical surgical treatment, there are no indications for adjuvant therapy.

In some cases of pancreatic NETs G3, the decision about adjuvant treatment can be made on an individual basis (there is no evidence from randomised trials).

Pancreatic NEC — due to the high recurrence rate after radical surgery, adjuvant chemotherapy may be considered. The type of regimen and the number of treatment cycles are still under discussion. Due to the biological similarity of NEC to small cell lung cancer, therapeutic experience can be extrapolated, because there is still no evidence from prospective clinical trials supporting the disease management [13].

Induction or neoadjuvant chemotherapy

Despite little evidence, in selected patients with locally advanced, unresectable primary pancreatic NET G2 with a Ki-67 of 5–20% and in those with more aggressive course of disease (NET G3 and NEC) systemic induction or neoadjuvant treatment may be considered in order to reduce the extent of the disease and enable radical or cytoreductive treatment at a later stage [13].

Several retrospective studies have demonstrated the efficacy of the concurrent combination of cytostatics and radiotherapy (RCT) in locally advanced pancreatic NET as an alternative to surgery [187].

Palliative chemotherapy

Palliative chemotherapy is dedicated primarily to neoplastic disease in the stage of generalisation or local advancement, when it is not possible to apply surgical treatment of pancreatic tumours with a high cell Ki-67.

The use of chemotherapy can be considered in PanNET G2 with a Ki-67 value of over 10% and in NET G3 with a Ki-67 value of over 20%, while in the case of NEC it is often the only treatment option (treatment of choice).

The results of clinical trials conducted in patients with PanNET G1 and PanNET G2 indicate the possibility of obtaining a 43–70% objective response rate thanks to palliative chemotherapy with STZ or 5-FU-based therapy (CAPTEM), while in the NET G3 and NEC group the objective response rate was more favourable in the group of NEC patients following the use of platinum-based therapy (ORR 15% vs. 42%; $p < 0.01$), and in the NET G3 group after CAPTEM treatment (statistical data above) [128, 175].

The cell proliferation index value usually determines the choice of the type of chemotherapy.

5-FU-based chemotherapy regimens (CAPTEM, FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX), i.e. drugs with moderate potency, are preferred in the treatment of NEN with Ki-67 < 55% [3, 13, 128].

More “aggressive” platinum-based regimens (PE, KE) are recommended in the treatment of NETs G3 and NECs with a high cell proliferation index Ki-67 > 55% [3, 13, 128].

The treatment algorithm for pancreatic NET is presented in Figure 1.

First-line chemotherapy

Slowly progressing PanNET G1 and PanNET G2

Chemotherapy in PanNET G1/PanNET G2 is not recommended as the first-line treatment.

Rapidly progressing PanNET G2

Chemotherapy with temozolomide (CAPTEM) or STZ+5-FU is considered in the first-line treatment for symptomatic and rapidly progressing tumours or in the second line of treatment following progression while taking SSA or PRRT.

PanNET G3

Chemotherapy with 5-FU (oral CAPTEM regimen or intravenous FOLFOX or FOLFIRI regimens) or alternatively STZ + 5-FU are the preferred first-line

or second-line treatments following PRRT for NET G3 SRI (+), [¹⁸F]FDG PET (–).

PanNET

Chemotherapy with PE regimen is the basic first-line treatment of NEC.

In the case of renal failure or other contraindications to the administration of cisplatin, the KE regimen can be used [3, 13, 14, 187].

Second-line chemotherapy

After the failure of first-line treatment, there is no strictly defined standard in selecting a second-line chemotherapy regimen. Clinical practice proves that the optimal treatment effects are achieved on the basis of similar stratification criteria as those used when selecting the first-line chemotherapy.

The qualification for subsequent lines of chemotherapy depends on the good clinical condition of the patient, i.e. 0–2 points in the World Health Organization/Eastern Cooperative Oncology Group (WHO/ECOG) performance status. Other parameters are also taken into account, such as the duration of progression-free time, persistence of complications induced by first-line treatment, comorbidities, location of metastases, SSTR expression, and patient’s preferences.

Each case requires an individual decision, preferably made in consultation with the multidisciplinary team (MDT).

PanNET G1 and PanNET G2

If ChT with STZ or CAPTEM is used in the first line, the following schemes may be considered in subsequent lines of treatment: FOLFIRI, FOLFOX, and CAPOX.

PanNET G3

If ChT schemes with STZ or CAPTEM are used in the first line, a platinum-based scheme is preferable in the subsequent lines: PE or KE.

PanNET

After the failure of ChT with a platinum-based scheme (PE/KE), it is recommended that regimens containing STZ, CAPTEM, FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX, and FOLFIRINOX are used in subsequent lines of treatment [3, 13, 14, 187].

If a good response to first-line chemotherapy is achieved and 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-based therapy may be considered using a PE/KE regimen.

However, in the case of long-term CAPTEM treatment in patients who have achieved objective response to treat-

ment or long-term stabilisation of the disease, a so-called “therapeutic vacation” can be considered. The return to the treatment regimen can take place at the time of disease progression, provided that the progression occurs several months after the treatment was withdrawn.

Minimal consensus statement on PanNEN chemotherapy

Adjuvant chemotherapy (postoperative)

1. There are no indications for adjuvant ChT in NETs G1–NETs G3 [V, 2B]♦. It can be considered in NECs [IV, 2A]♦.

Palliative chemotherapy (advanced disease or distant metastases)

1. PanNETs G1 and PanNETs G2 with slow progression — ChT is not recommended in the first line of treatment [V, 2A]♦.
2. ChT with temozolomide + capecitabine (CAPTEM) or STZ + 5-FU is usually recommended in the second and subsequent lines, after progression on SSA, PRRT, or targeted therapy [IV, 2A]♦. In patients with Ki-67 < 10%, the recommended first-line treatment is SSA in the case of SRI (+) [I, 2A]♦ or targeted drugs — everolimus or sunitinib [I, 1]♦.
3. Rapidly progressing PanNET G2 — it is possible to decide on the use of ChT with CAPTEM or STZ + 5-FU in the first-line or second-line treatment after progression on SSA or PRRT or targeted therapy [IV, 2B]♦. The following regimens may be considered in subsequent lines of treatment: FOLFIRI, FOLFOX, CAPOX [V, 3]♦.
4. PanNET G3 — first-line chemotherapy with 5-FU and temozolomide is recommended (oral CAPTEM regimen or intravenous FOLFOX or FOLFIRI regimens) or, alternatively, STZ + 5-FU [II, 2A]♦. In the subsequent lines, the preferred schemes are platinum-based: PE or KE [V, 2B]♦.
5. PanNEC — the basic treatment method is the PE scheme of chemotherapy (cisplatin + etoposide), and in the case of contraindications to cisplatin, it can be replaced with carboplatin (KE) [IV, 2A]♦. It is recommended that regimens containing CAPTEM, FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX, FOLFIRINOX are used in subsequent lines of treatment [V, 2B]♦.

Minimal consensus statement on systemic treatment of PanNEN

1. In the case of functional PanNET G1/PanNET G2 — SSA [I, 1]♦, and in the case of disease progression, the addition of everolimus is recommended [I, 1]♦.
2. Advanced functional PanNET G1/PanNET G2 — SSA (octreotide, [I, 2A]♦, lanreotide, [I, 1]♦),

and in the case of neoplastic disease that threatens organ capacity or significant symptoms, ChT (optimally based on STZ in combination with a second drug, e.g. 5-FU, mainly in patients with NET G2 or an alternative regimen of capecitabine with temozolomide — CAPTEM) [IV, 2A]♦ or targeted therapy (everolimus or sunitinib after progression on first-line treatment) [I, 1]♦.

3. PanNET G3 — first-line chemotherapy with 5-FU and temozolomide-based schemes are recommended (oral CAPTEM regimen or intravenous FOLFOX or FOLFIRI regimens) or, alternatively, STZ + 5-FU [II, 2A]♦. In the subsequent lines, platinum-based schemes are preferred: PE or KE [III, 2A]♦. In cases of SRI (+) NET G3, adding SSA to ChT may be considered [V, 3]♦.
4. The mainstay of PanNEC treatment is chemotherapy based on cisplatin and etoposide or carboplatin (in renal failure) [IV, 2A]♦, and in the case of progression or resistance to treatment, a regimen based on 5-FU derivatives and temozolomide [V, 2B]♦.

4.4. Radioisotope therapy in PanNEN

The optimal algorithm for managing various forms of systemic therapies available in unresectable PanNEN is a constant challenge for clinicians. The primary goal of treatment is to prolong survival and ensure the maintenance of patients' quality of life. PRRT with the possibility of using radionuclide therapy as an independent line of treatment or in combination with SSA, tyrosine kinase inhibitor (TKI), or chemotherapy is of particular importance.

Long-acting somatostatin analogues are usually recommended as first-line treatment in PanNETs, but in the case of tumours with Ki-67 ≥ 10%, chemotherapy with CAPTEM or biological therapy (everolimus, sunitinib) may be considered, with or without a long-acting somatostatin analogue. In the second-line treatment of PanNET with Ki-67 below 10%, PRRT may be considered as an alternative to the use of TKI and chemotherapy [European Society for Medical Oncology (ESMO) prefers PRRT] as the third-line treatment [13]. There are reports in the literature of patients in whom PRRT was used as a neoadjuvant treatment, enabling partial or complete resection of primary PanNET, and clinical improvement was obtained in functional pancreatic tumours, mainly insulinomas. Most Polish centres treating patients with NEN have had positive experience in this area. Recently, there was a report on a case of a 26-year-old woman with disseminated glucagonoma after the administration of two cycles of PRRT, who achieved a partial response to treatment with almost complete regression of skin lesions in the form of necrotic migratory erythema [188]. According to

our previous guidelines, the neoadjuvant treatment with PRRT in selected primary unresectable, secreting and non-secreting PanNET cases should be maintained as well as the possible use of PRRT as first-line treatment in malignant insulinomas to control symptoms of the disease.

PRRT is considered an effective and relatively safe therapeutic option in well-differentiated PanNET. In 2020, a combined analysis of two prospective and six retrospective studies using PRRT in PanNET was published, which determined the median PFS ranging from 20 to 39 months and the median OS from 37 to 79 months (PFS and OS were comparable to GEP-NETs in other locations) [189].

Based on the research published so far, we can say that there are several PanNET treatments, primarily second line, with proven efficacy, but treatment in resistant disease and the optimal sequence of therapy lines have not yet been established. Among the currently ongoing European studies, the results of which may help in this regard, is a phase 2 randomised trial under the acronym OCCULANDOM (antitumor efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷lutetium — octreotate randomised *vs.* sunitinib in unresectable progressive well differentiated neuroendocrine pancreatic tumour: first randomised phase II; clinicaltrials.gov NCT02230176). The study is designed to evaluate the efficacy and safety of PRRT (7.4 GBq; max. 4 treatment cycles) compared with sunitinib (37.5 mg/day) in advanced PanNET G1/PanNET G2 with positive expression of SSTR, following progression on first-line treatment, regardless of the type of systemic therapy used: chemotherapy (only one line), everolimus, or long-acting somatostatin analogue. The results of this study are expected in 2023.

The main objective of the Italian randomised comparative phase II trial LUTHREE (optimising the interval between cycles of PRRT with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE in SSRT2-positive tumours; clinicaltrials.gov NCT03454763) is to assess the PFS and safety of PRRT (Lu-177 with SSA) including two arms of treatment: conventional PRRT therapy administered in cycles every 8–10 weeks compared to more frequent five-week cycles. The results of this study are expected soon (end of study: May 2021).

Most studies, the results of which are pending, aimed at establishing the role of PRRT, among others, in PanNETs, are studies comparing this treatment with other groups of drugs, mainly with everolimus (e.g. COMPLETE; clinicaltrials.gov NCT03049189), as well as in less differentiated GEP-NETs such as in the SSA arm of the NETTER-2 study (NETs G2/NETs G3 with SSTR expression; ¹⁷⁷Lu-DOTATATE 4 cycles

plus octreotide LAR 30 mg *vs.* octreotide LAR 60 mg; clinicaltrials.gov NCT03972488).

Only limited data on the efficacy of PRRT in PanNETs G3 with Ki-67 greater than 20% are available so far. In 2019, Professor Baum's team published data on the results of PRRT with Lu-177/Y-90 (DOTATATE or DOTATOC) in 69 patients, including 46 patients with PanNET. Promising results have been obtained, especially in patients with Ki-67 index $\leq 55\%$, even in patients in whom chemotherapy was unsuccessful [89]. Similar results were obtained by Thang et al. in a group of 17 patients (17/28) with PanNET G3 without or after radio-sensitising chemotherapy [90]. Nevertheless, it is necessary to perform well-designed prospective studies to fully define the role of PRRT in PanNET, especially in well and poorly differentiated NET G3. The high uptake of [¹⁸F]FDG seems to correlate with a poorly differentiated tumour that is likely not to respond well to both PRRT and chemotherapy; in these cases, it may be beneficial to use a combination of PRRT and radio-sensitising chemotherapy [91].

The efficacy and safety of the locoregional treatment of liver metastases, using selective internal radioisotope therapy (SIRT), is similar to that of NET in different locations and was discussed in the first part of the recommendation [24] (including ArTisaN study, clinicaltrials.gov NCT 104 362 436).

The role of PRRT in the treatment of PanNETs

PRRT should be considered as second-line treatment in tumours with Ki-67 < 10%. PRRT may be an alternative to tyrosine kinase inhibitors/chemotherapy. PRRT can be used as first-line treatment in secreting malignant PanNETs to control disease symptoms.

In selected cases of primary unresectable secreting and non-secreting PanNETs, PRRT can be used as a neoadjuvant treatment. PRRT can be used in the treatment of PanNETs G3, with SSTR expression.

Minimal consensus statement on radioligand treatment in pancreatic NEN

1. Radioisotope treatment can be used in advanced, unresectable NENs G1 and NENs G2; [III, I]♦.
2. In the case of PanNETs G3, PRRT can be considered if high SSTR expression is retained [IV, 2B]♦.
3. PRRT should be considered as second-line treatment in tumours with Ki-67 < 10%. PRRT may be an alternative to tyrosine kinase inhibitors/chemotherapy [IV, 2B]♦.

4.5. Treatment monitoring

Follow-up examinations should include clinical symptoms, and biochemical and imaging examinations

- anatomical (CT or MRI) and functional (SSTR) [V, 2A]♦;
- following R0/R1 resection in NETs G1/NETs G2, CT or MRI examinations every 3–6 months, and in NETs G3/NECs, every 2–3 months [V, 2B]♦;
- similar intervals between follow-up examinations in advanced disease [13].

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 [190, 191] (Supplementary File — Tab. S1 and 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. 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/jamaoncol.2017.0589](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589), indexed in Pubmed: [28448665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28448665/).
2. 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/).
3. Halifdanarson 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32675783/).
4. Franko J, Feng W, Yip L, et al. Non-functional neuroendocrine carcinoma of the pancreas: incidence, tumor biology, and outcomes in 2,158 patients. *J Gastrointest Surg.* 2010; 14(3): 541–548, doi: [10.1007/s11605-009-1115-0](https://doi.org/10.1007/s11605-009-1115-0), indexed in Pubmed: [19997980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19997980/).
5. Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, et al. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg.* 2011; 396(3): 273–298, doi: [10.1007/s00423-011-0739-1](https://doi.org/10.1007/s00423-011-0739-1), indexed in Pubmed: [21274559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21274559/).
6. Kuo JH, Lee JA, Chabot JA. Nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am.* 2014; 94(3): 689–708, doi: [10.1016/j.suc.2014.02.010](https://doi.org/10.1016/j.suc.2014.02.010), indexed in Pubmed: [24857584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24857584/).
7. Capelli P, Fassan M, Scarpa A. Pathology — grading and staging of GEP-NETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012; 26(6): 705–717, doi: [10.1016/j.bpg.2013.01.003](https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.01.003), indexed in Pubmed: [23582914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23582914/).
8. Ito T, Igarashi H, Nakamura K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol.* 2015; 50(1): 58–64, doi: [10.1007/s00535-014-0934-2](https://doi.org/10.1007/s00535-014-0934-2), indexed in Pubmed: [24499825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24499825/).
9. Cho MY, Kim JM, Sohn JH, et al. Gastrointestinal Pathology Study Group of Korean Society of Pathologists. Current Trends of the Incidence and Pathological Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs) in Korea 2000-2009: Multicenter Study. *Cancer Res Treat.* 2012; 44(3): 157–165, doi: [10.4143/crt.2012.44.3.157](https://doi.org/10.4143/crt.2012.44.3.157), indexed in Pubmed: [23091441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23091441/).
10. Tsai HJ, Wu CC, Tsai CR, et al. The epidemiology of neuroendocrine tumors in Taiwan: a nation-wide cancer registry-based study. *PLoS One.* 2013; 8(4): e62487, doi: [10.1371/journal.pone.0062487](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062487), indexed in Pubmed: [23614051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23614051/).
11. Scherübl H, Streller B, Stabenow R, et al. Clinically detected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are on the rise: epidemiological changes in Germany. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(47): 9012–9019, doi: [10.3748/wjg.v19.i47.9012](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i47.9012), indexed in Pubmed: [24379626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24379626/).
12. Kos-Kudła B, Hubalewska-Dydejczyk A, Kuśnierz K, et al. Consensus Conference, Polish Network of Neuroendocrine Tumours. Pancreatic neuroendocrine neoplasms — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.* 2013; 64(6): 459–479, doi: [10.5603/EP.2013.0031](https://doi.org/10.5603/EP.2013.0031), indexed in Pubmed: [24431118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24431118/).
13. 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/).
14. Kos-Kudła B, Rosiek V, Borowska M, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.* 2017; 68(2): 169–197, doi: [10.5603/ep.2017.2016](https://doi.org/10.5603/ep.2017.2016), indexed in Pubmed: [28540973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28540973/).
15. 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/).
16. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, et al. Barcelona Consensus Conference participants. ENET Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology.* 2012; 95(2): 120–134, doi: [10.1159/000335587](https://doi.org/10.1159/000335587), indexed in Pubmed: [22261872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22261872/).
17. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. Barcelona Consensus Conference participants. ENET Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology.* 2012; 95(2): 98–119, doi: [10.1159/000335591](https://doi.org/10.1159/000335591), indexed in Pubmed: [22261919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22261919/).
18. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. Vienna Consensus Conference participants. ENET Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2016; 103(2): 153–171, doi: [10.1159/000443171](https://doi.org/10.1159/000443171), indexed in Pubmed: [26742109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26742109/).
19. Öberg K. Pancreatic endocrine tumors. *Semin Oncol.* 2010; 37(6): 594–618, doi: [10.1053/j.seminoncol.2010.10.014](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.10.014), indexed in Pubmed: [21167379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21167379/).
20. Ito T, Igarashi H, Uehara H, et al. Causes of death and prognostic factors in multiple endocrine neoplasia type 1: a prospective study: comparison of 106 MEN1/Zollinger-Ellison syndrome patients with 1613 literature MEN1 patients with or without pancreatic endocrine tumors. *Medicine (Baltimore).* 2013; 92(3): 135–181, doi: [10.1097/MD.0b013e3182954af1](https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3182954af1), indexed in Pubmed: [23645327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23645327/).
21. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(9): 2990–3011, doi: [10.1210/jc.2012-1230](https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230), indexed in Pubmed: [22723327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22723327/).
22. Vanderveen K, Grant C. Insulinoma. *Cancer Treat Res.* 2010; 153: 235–252, doi: [10.1007/978-1-4419-0857-5_13](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0857-5_13), indexed in Pubmed: [19957228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19957228/).
23. Zhao YP, Zhan HX, Zhang TP, et al. Surgical management of patients with insulinomas: Result of 292 cases in a single institution. *J Surg Oncol.* 2011; 103(2): 169–174, doi: [10.1002/jso.21773](https://doi.org/10.1002/jso.21773), indexed in Pubmed: [21259252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21259252/).
24. Kos-Kudła B, Foltyn W, Malczewska A, et al. 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): 387–473, doi: [10.5603/EPa.2022.0049](https://doi.org/10.5603/EPa.2022.0049).
25. Ekeblad S. Islet cell tumours. *Adv Exp Med Biol.* 2010; 654: 771–789, doi: [10.1007/978-90-481-3271-3_34](https://doi.org/10.1007/978-90-481-3271-3_34), indexed in Pubmed: [20217524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20217524/).
26. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol.* 2010; 21(9): 1794–1803, doi: [10.1093/annonc/mdq022](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq022), indexed in Pubmed: [20139156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20139156/).
27. Poultsides GA, Huang LC, Chen Y, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: radiographic calcifications correlate with grade and metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(7): 2295–2303, doi: [10.1245/s10434-012-2305-7](https://doi.org/10.1245/s10434-012-2305-7), indexed in Pubmed: [22396008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22396008/).
28. Panzuto F, Merola E, Rinzivillo M, et al. Advanced digestive neuroendocrine tumors: metastatic pattern is an independent factor affecting clinical outcome. *Pancreas.* 2014; 43(2): 212–218, doi: [10.1097/MPA.0000000000000032](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000032), indexed in Pubmed: [24518498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24518498/).
29. Panzuto F, Boninsegna L, Fazio N, et al. Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: analysis of factors associated with disease progression. *J Clin Oncol.* 2011; 29(17): 2372–2377, doi: [10.1200/JCO.2010.33.0688](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.0688), indexed in Pubmed: [21555696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21555696/).
30. Qiao XW, Qiu L, Chen YJ, et al. Chromogranin A is a reliable serum diagnostic biomarker for pancreatic neuroendocrine tumors but not for insulinomas. *BMC Endocr Disord.* 2014; 14: 64, doi: [10.1186/1472-6823-14-64](https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-64), indexed in Pubmed: [25099181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25099181/).
31. Sakurai A, Yamazaki M, Suzuki S, et al. Clinical features of insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: analysis of the da-

- tabase of the MEN Consortium of Japan. *Endocr J*. 2012; 59(10): 859–866, doi: [10.1507/endocrj.e12-0173](https://doi.org/10.1507/endocrj.e12-0173), indexed in Pubmed: [22785103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22785103/).
32. Kos-Kudła B, Zemczak A. Diagnostyka biochemiczna guzów neuroendokrynych układu pokarmowego. In: Kos-Kudła B. ed. *Guzy neuroendokryne układu pokarmowego*. Via Medica, Gdańsk 2010: 17–24.
 33. 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/).
 34. Korse CM, Taal BG, Vincent A, et al. Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of Chromogranin A, Neuron specific enolase, Progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments. *Eur J Cancer*. 2012; 48(5): 662–671, doi: [10.1016/j.ejca.2011.08.012](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.08.012), indexed in Pubmed: [21945100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21945100/).
 35. Klöppel G, Couvelard A, Hruban RH. Tumours of the endocrine pancreas. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. ed. *WHO Classification of the Tumours of Endocrine Organs*, 4th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2017: 175–207.
 36. 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/).
 37. Fazio N, Milione M. Heterogeneity of grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas: New insights and treatment implications. *Cancer Treat Rev*. 2016; 50: 61–67, doi: [10.1016/j.ctrv.2016.08.006](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.08.006), indexed in Pubmed: [27636009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27636009/).
 38. Basturk O, Yang Z, Tang LH, et al. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2015; 39(5): 683–690, doi: [10.1097/PAS.0000000000000408](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000408), indexed in Pubmed: [25723112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25723112/).
 39. 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: [10.1159/00045165](https://doi.org/10.1159/00045165), indexed in Pubmed: [26943788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26943788/).
 40. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol*. 2018; 31(12): 1770–1786, doi: [10.1038/s41379-018-0110-y](https://doi.org/10.1038/s41379-018-0110-y), indexed in Pubmed: [30140036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30140036/).
 41. WHO Classification of Tumours Editorial Board; Digestive System Tumours. In: *WHO Classification of Tumours*. 5th ed. IARC Press, Lyon 2019.
 42. Guilmette JM, Nosé V. Neoplasms of the Neuroendocrine Pancreas: An Update in the Classification, Definition, and Molecular Genetic Advances. *Adv Anat Pathol*. 2019; 26(1): 13–30, doi: [10.1097/PAP.0000000000000201](https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000201), indexed in Pubmed: [29912000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29912000/).
 43. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind CT. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. John Wiley & Sons, Oxford 2017.
 44. 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/JouU.2019.0034](https://doi.org/10.15557/JouU.2019.0034), indexed in Pubmed: [31807329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31807329/).
 45. Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, et al. UKNEtwork for Neuroendocrine Tumours. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut*. 2005; 54 Suppl 4: iv1–iv6, doi: [10.1136/gut.2004.053314](https://doi.org/10.1136/gut.2004.053314), indexed in Pubmed: [15888809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15888809/).
 46. Del Prete M, Di Sarno A, Modica R, et al. 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/).
 47. Hocke M, Schulze E, Gottschalk P, et al. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between focal pancreatitis and pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(2): 246–250, doi: [10.3748/wjg.v12.i2.246](https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i2.246), indexed in Pubmed: [16482625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16482625/).
 48. Saleh M, Bhosale PR, Yano M, et al. New frontiers in imaging including radiomics updates for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Abdom Radiol (NY)*. 2020, doi: [10.1007/s00261-020-02833-8](https://doi.org/10.1007/s00261-020-02833-8), indexed in Pubmed: [33095312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33095312/).
 49. Giesel FL, Flechsing P, Kuder T, et al. Contrast-enhanced ultrasound monitoring of perfusion changes in hepatic neuroendocrine metastases after systemic versus selective arterial 177Lu/90Y-DOTATOC and 213Bi-DOTATOC radioreceptor therapy. *Exp Oncol*. 2013; 35(2): 122–126, indexed in Pubmed: [23828389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23828389/).
 50. Shah MH, Goldner WS, Benson AB, et al. Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021; 19(7): 839–868, doi: [10.6004/jnccn.2021.0032](https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0032), indexed in Pubmed: [34340212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34340212/).
 51. 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/).
 52. Wang H, Ba Y, Xing Q, et al. Diagnostic value of endoscopic ultrasound for insulinoma localization: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13(10): e0206099, doi: [10.1371/journal.pone.0206099](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206099), indexed in Pubmed: [30352083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30352083/).
 53. Kaneko M, Katanuma A, Maguchi H, et al. Prospective, randomized, comparative study of delineation capability of radial scanning and curved linear array endoscopic ultrasound for the pancreaticobiliary region. *Endosc Int Open*. 2014; 2(3): E160–E170, doi: [10.1055/s-0034-1377384](https://doi.org/10.1055/s-0034-1377384), indexed in Pubmed: [26134963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26134963/).
 54. McCall CM, Shi C, Klein AP, et al. Serotonin expression in pancreatic neuroendocrine tumors correlates with a trabecular histologic pattern and large duct involvement. *Hum Pathol*. 2012; 43(8): 1169–1176, doi: [10.1016/j.humpath.2011.09.014](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.09.014), indexed in Pubmed: [22221702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22221702/).
 55. Ishikawa T, Itoh A, Kawashima H, et al. Usefulness of EUS combined with contrast-enhancement in the differential diagnosis of malignant versus benign and preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. *Gastrointest Endosc*. 2010; 71(6): 951–959, doi: [10.1016/j.gie.2009.12.023](https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.12.023), indexed in Pubmed: [20438884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20438884/).
 56. Kitano M, Kudo M, Yamao K, et al. Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(2): 303–310, doi: [10.1038/ajg.2011.354](https://doi.org/10.1038/ajg.2011.354), indexed in Pubmed: [22008892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22008892/).
 57. Palazzo M, Napoléon B, Gincul R, et al. Contrast harmonic EUS for the prediction of pancreatic neuroendocrine tumor aggressiveness (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2018; 87(6): 1481–1488, doi: [10.1016/j.gie.2017.12.033](https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.12.033), indexed in Pubmed: [29325706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325706/).
 58. Costache MI, Cazacu IM, Dietrich CF, et al. Clinical impact of strain histogram EUS elastography and contrast-enhanced EUS for the differential diagnosis of focal pancreatic masses: A prospective multicentric study. *Endosc Ultrasound*. 2020; 9(2): 116–121, doi: [10.4103/eus.eus_69_19](https://doi.org/10.4103/eus.eus_69_19), indexed in Pubmed: [32295969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32295969/).
 59. Giovannini M, Caillol F, Monges G, et al. Endoscopic ultrasound-guided needle-based confocal laser endomicroscopy in solid pancreatic masses. *Endoscopy*. 2016; 48(10): 892–898, doi: [10.1055/s-0042-112573](https://doi.org/10.1055/s-0042-112573), indexed in Pubmed: [27576181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27576181/).
 60. Chen S, Lin J, Wang X, et al. EUS-guided FNA cytology of pancreatic neuroendocrine tumour (PanNET): a retrospective study of 132 cases over an 18-year period in a single institution. *Cytopathology*. 2014; 25(6): 396–403, doi: [10.1111/cyt.12137](https://doi.org/10.1111/cyt.12137), indexed in Pubmed: [24635775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24635775/).
 61. Polkowski M, Janssen C, Kaye F, et al. Technical aspects of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline - March 2017. *Endoscopy*. 2017; 49(10): 989–1006, doi: [10.1055/s-0043-119219](https://doi.org/10.1055/s-0043-119219), indexed in Pubmed: [28898917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28898917/).
 62. Atiq M, Bhutani MS, Bektas M, et al. EUS-FNA for pancreatic neuroendocrine tumors: a tertiary cancer center experience. *Dig Dis Sci*. 2012; 57(3): 791–800, doi: [10.1007/s10620-011-1912-7](https://doi.org/10.1007/s10620-011-1912-7), indexed in Pubmed: [21964743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21964743/).
 63. Partelli S, Cirocchi R, Crippa S, et al. Systematic review of active surveillance versus surgical management of asymptomatic small non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Br J Surg*. 2017; 104(1): 34–41, doi: [10.1002/bjs.10312](https://doi.org/10.1002/bjs.10312), indexed in Pubmed: [27706803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27706803/).
 64. Rosa F, Rimaş M, Rizzatti G, et al. EUS-guided fine needle tattooing (EUS-FNT) for preoperative localization of small pancreatic neuroendocrine tumors (p-NETs): a single-center experience. *Surg Endosc*. 2021; 35(1): 486–492, doi: [10.1007/s00464-020-07996-5](https://doi.org/10.1007/s00464-020-07996-5), indexed in Pubmed: [32959183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32959183/).
 65. Law JK, Singh VK, Khashab MA, et al. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided fiducial placement allows localization of small neuroendocrine tumors during parenchymal-sparing pancreatic surgery. *Surg Endosc*. 2013; 27(10): 3921–3926, doi: [10.1007/s00464-013-2975-7](https://doi.org/10.1007/s00464-013-2975-7), indexed in Pubmed: [23636530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23636530/).
 66. Daskalakis K, Tsoli M, Alexandraki KI, et al. Magnetic Resonance Imaging or Endoscopic Ultrasonography for Detection and Surveillance of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1? *Horm Metab Res*. 2019; 51(9): 580–585, doi: [10.1055/a-0931-7005](https://doi.org/10.1055/a-0931-7005), indexed in Pubmed: [31295747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31295747/).
 67. van Asselt SJ, Brouwers AH, van Dullemen HM, et al. EUS is superior for detection of pancreatic lesions compared with standard imaging in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Gastrointest Endosc*. 2015; 81(1): 159–167.e2, doi: [10.1016/j.gie.2014.09.037](https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.09.037), indexed in Pubmed: [25527055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25527055/).
 68. van Asselt SJ, Brouwers AH, van Dullemen HM, et al. Potential value of EUS in pancreatic surveillance of VHL patients. *Eur J Endocrinol*. 2016; 174(5): 611–620, doi: [10.1530/EJE-15-1012](https://doi.org/10.1530/EJE-15-1012), indexed in Pubmed: [26884551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884551/).
 69. Kann PH. Is endoscopic ultrasonography more sensitive than magnetic resonance imaging in detecting and localizing pancreatic neuroendocrine tumors? *Rev Endocr Metab Disord*. 2018; 19(2): 133–137, doi: [10.1007/s11154-018-9464-1](https://doi.org/10.1007/s11154-018-9464-1), indexed in Pubmed: [30267296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30267296/).

70. Doi R. Determinants of surgical resection for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015; 22(8): 610–617, doi: [10.1002/jhpb.224](https://doi.org/10.1002/jhpb.224), indexed in Pubmed: [25773163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25773163/).
71. Sahani DV, Bonaffini PA, Fernández-Del Castillo C, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management. *Radiology.* 2013; 266(1): 38–61, doi: [10.1148/radiol.12112512](https://doi.org/10.1148/radiol.12112512), indexed in Pubmed: [23264526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23264526/).
72. 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/).
73. Tatsumoto S, Kodama Y, Sakurai Y, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasm: correlation between computed tomography enhancement patterns and prognostic factors of surgical and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy specimens. *Abdom Imaging.* 2013; 38(2): 358–366, doi: [10.1007/s00261-012-9953-8](https://doi.org/10.1007/s00261-012-9953-8), indexed in Pubmed: [22945422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22945422/).
74. Yano M, Misra S, Carpenter DH, et al. Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Computed Tomography Enhancement, But Not Histological Grade, Correlates With Tumor Aggression. *Pancreas.* 2017; 46(10): 1366–1372, doi: [10.1097/MPA.0000000000000922](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000922), indexed in Pubmed: [28930867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28930867/).
75. Delrue L, Blanckaert P, Mertens D, et al. Tissue perfusion in pathologies of the pancreas: assessment using 128-slice computed tomography. *Abdom Imaging.* 2012; 37(4): 595–601, doi: [10.1007/s00261-011-9783-0](https://doi.org/10.1007/s00261-011-9783-0), indexed in Pubmed: [21811851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21811851/).
76. Kim JH, Eun HW, Kim YJ, et al. Pancreatic neuroendocrine tumour (PNET): Staging accuracy of MDCT and its diagnostic performance for the differentiation of PNET with uncommon CT findings from pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol.* 2016; 26(5): 1338–1347, doi: [10.1007/s00330-015-3941-7](https://doi.org/10.1007/s00330-015-3941-7), indexed in Pubmed: [26253257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26253257/).
77. Pilch-Kowalczyk J. Anatomia radiologiczna i metody obrazowania trzustki. In: Leszczyński S, Pilch-Kowalczyk J. ed. Diagnostyka obrazowa. Układ trawienny. PZWL, Warszawa 2012.
78. Zamboni GA, Ambrosetti MC, Zivelonghi C, et al. Solid non-functioning endocrine tumors of the pancreas: correlating computed tomography and pathology. *HPB (Oxford).* 2017; 19(11): 986–991, doi: [10.1016/j.hpb.2017.06.013](https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.06.013), indexed in Pubmed: [28784262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28784262/).
79. Ohki K, Igarashi T, Ashida H, et al. Usefulness of texture analysis for grading pancreatic neuroendocrine tumors on contrast-enhanced computed tomography and apparent diffusion coefficient maps. *Jpn J Radiol.* 2021; 39(1): 66–75, doi: [10.1007/s11604-020-01038-9](https://doi.org/10.1007/s11604-020-01038-9), indexed in Pubmed: [32885378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32885378/).
80. Xu W, Yan H, Xu L, et al. Correlation between radiologic features on contrast-enhanced CT and pathological tumor grades in pancreatic neuroendocrine neoplasms. *J Biomed Res.* 2020; 35(3): 179–188, doi: [10.7555/JBR.34.20200039](https://doi.org/10.7555/JBR.34.20200039), indexed in Pubmed: [33637654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33637654/).
81. Prokop M, Galanski M. Spiralna wielorzędowa tomografia komputerowa człowieka. Medipage, Warszawa 2015.
82. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology.* 2014; 270(1): 248–260, doi: [10.1148/radiol.13131184](https://doi.org/10.1148/radiol.13131184), indexed in Pubmed: [24354378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24354378/).
83. 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](https://doi.org/10.1007/s00261-020-02833-8), indexed in Pubmed: [33095312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33095312/).
84. Iwaya H, Fukukura Y, Hashimoto S, et al. Prognostic significance of extracellular volume fraction with equilibrium contrast-enhanced computed tomography for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Pancreatol.* 2021; 21(4): 779–786, doi: [10.1016/j.pan.2021.02.020](https://doi.org/10.1016/j.pan.2021.02.020), indexed in Pubmed: [33714670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33714670/).
85. Lo GC, Kambadakone A. MR Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2018; 26(3): 391–403, doi: [10.1016/j.mric.2018.03.010](https://doi.org/10.1016/j.mric.2018.03.010), indexed in Pubmed: [30376977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30376977/).
86. Kartalis N, Lindholm TL, Aspelin P, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of pancreas tumours. *Eur Radiol.* 2009; 19(8): 1981–1990, doi: [10.1007/s00330-009-1384-8](https://doi.org/10.1007/s00330-009-1384-8), indexed in Pubmed: [19308414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19308414/).
87. Calabrò D, Argalia G, Ambrosini V. Role of PET/CT and Therapy Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10(12), doi: [10.3390/diagnostics10121059](https://doi.org/10.3390/diagnostics10121059), indexed in Pubmed: [33297381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33297381/).
88. 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](https://doi.org/10.3390/diagnostics11020192), indexed in Pubmed: [33525712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33525712/).
89. Zhang J, Kulkarni HR, Singh A, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Grade 3 Neuroendocrine Neoplasms: Safety and Survival Analysis in 69 Patients. *J Nucl Med.* 2019; 60(3): 377–385, doi: [10.2967/jnumed.118.215848](https://doi.org/10.2967/jnumed.118.215848), indexed in Pubmed: [30115686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30115686/).
90. Thang SF, Lung MS, Kong G, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) grade 3 (G3) neuroendocrine neoplasia (NEN) — a single-institution retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 45(2): 262–277, doi: [10.1007/s00259-017-3821-2](https://doi.org/10.1007/s00259-017-3821-2), indexed in Pubmed: [28894897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28894897/).
91. Wassem N, Aparici CM, Kunz PL. Evaluating the Role of Theranostics in Grade 3 Neuroendocrine Neoplasms. *J Nucl Med.* 2019; 60(7): 882–891, doi: [10.2967/jnumed.118.217851](https://doi.org/10.2967/jnumed.118.217851), indexed in Pubmed: [30850504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30850504/).
92. Kunikowska J, Ambrosini V, Herrmann K. EANM Focus 3: The International Conference on Molecular Imaging and Theranostics in Neuroendocrine Tumours—the consensus in a nutshell. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021; 48(5): 1276–1277, doi: [10.1007/s00259-021-05262-x](https://doi.org/10.1007/s00259-021-05262-x), indexed in Pubmed: [33624150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33624150/).
93. Senanayake R, Gillett D, MacFarlane J, et al. New types of localization methods for adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021; 35(1): 101513, doi: [10.1016/j.beem.2021.101513](https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101513), indexed in Pubmed: [34045044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34045044/).
94. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with Ga-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](https://doi.org/10.1007/s00259-017-3728-y), indexed in Pubmed: [28547177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28547177/).
95. Somme F, Montaz-Rosset MS, Averous G, et al. Solid pseudopapillary tumour should be part of differential diagnosis of focal pancreatic lesions with increased F-FDOPA uptake. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020; 93(1): 78–81, doi: [10.1111/cen.14202](https://doi.org/10.1111/cen.14202), indexed in Pubmed: [32314437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314437/).
96. Jansen IJP, van Lith SAM, Boss M, et al. Exendin-4 analogs in insulinoma theranostics. *J Labelled Comp Radiopharm.* 2019; 62(10): 656–672, doi: [10.1002/jlcr.3750](https://doi.org/10.1002/jlcr.3750), indexed in Pubmed: [31070270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31070270/).
97. Brand C, Abdel-Atti D, Zhang Y, et al. In vivo imaging of GLP-1R with a targeted bimodal PET/fluorescence imaging agent. *Bioconjug Chem.* 2014; 25(7): 1323–1330, doi: [10.1021/bc500178d](https://doi.org/10.1021/bc500178d), indexed in Pubmed: [24856928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24856928/).
98. 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](https://doi.org/10.1016/j.suronc.2020.08.015), indexed in Pubmed: [32877883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32877883/).
99. Souche R, Hobeika C, Hain E, et al. Surgical Management of Neuroendocrine Tumours of the Pancreas. *J Clin Med.* 2020; 9(9), doi: [10.3390/jcm9092993](https://doi.org/10.3390/jcm9092993), indexed in Pubmed: [32947997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32947997/).
100. Assi HA, Mukherjee S, Kunz PL, et al. Surgery Versus Surveillance for Well-Differentiated, Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors: An 11-Year Analysis of the National Cancer Database. *Oncologist.* 2020; 25(2): e276–e283, doi: [10.1634/theoncologist.2019-0466](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0466), indexed in Pubmed: [32043766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043766/).
101. Mansour JC, Chavin K, Morris-Stiff G, et al. Management of asymptomatic, well-differentiated PNETs: results of the Delphi consensus process of the Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association. *HPB (Oxford).* 2019; 21(5): 515–523, doi: [10.1016/j.hpb.2018.09.020](https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.09.020), indexed in Pubmed: [30527517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527517/).
102. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, et al. Antibes Consensus Conference participants. ENET 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](https://doi.org/10.1159/000464292), indexed in Pubmed: [28237989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28237989/).
103. Norton JA, Foster DS, Ito T, et al. Gastrinomas: Medical or Surgical Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018; 47(3): 577–601, doi: [10.1016/j.ecl.2018.04.009](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.04.009), indexed in Pubmed: [30098717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30098717/).
104. Parekh JR, Wang SC, Bergsland EK, et al. Lymph node sampling rates and predictors of nodal metastasis in pancreatic neuroendocrine tumor resections: the UCSF experience with 149 patients. *Pancreas.* 2012; 41(6): 840–844, doi: [10.1097/MPA.0b013e31823cdaa0](https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31823cdaa0), indexed in Pubmed: [22781907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22781907/).
105. Tanaka M, Heckler M, Mihaljevic AL, et al. Systematic Review and Metaanalysis of Lymph Node Metastases of Resected Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28(3): 1614–1624, doi: [10.1245/s10434-020-08850-7](https://doi.org/10.1245/s10434-020-08850-7), indexed in Pubmed: [32720049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32720049/).
106. Sahara K, Tsilimigras DI, Mehta R, et al. Trends in the Number of Lymph Nodes Evaluated Among Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors in the United States: A Multi-Institutional and National Database Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2020; 27(4): 1203–1212, doi: [10.1245/s10434-019-08120-1](https://doi.org/10.1245/s10434-019-08120-1), indexed in Pubmed: [31838609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838609/).
107. Zandee WT, de Herder WW. The Evolution of Neuroendocrine Tumor Treatment Reflected by ENET Guidelines. *Neuroendocrinology.* 2018; 106(4): 357–365, doi: [10.1159/000486096](https://doi.org/10.1159/000486096), indexed in Pubmed: [29320780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29320780/).
108. de Rooij T, van Hilst J, van Santvoort H, et al. Dutch Pancreatic Cancer Group. Minimally Invasive Versus Open Distal Pancreatectomy (LEOPARD): A Multicenter Patient-blinded Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2019; 269(1): 2–9, doi: [10.1097/SLA.0000000000002979](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002979), indexed in Pubmed: [30080726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30080726/).
109. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas.*

- 2014; 43(5): 675–686, doi: [10.1097/MPA.000000000000110](https://doi.org/10.1097/MPA.000000000000110), indexed in Pubmed: [24921202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24921202/).
110. Barthet M, Giovannini M, Lesavre N, et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms: a prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2019; 51(9): 836–842, doi: [10.1055/a-0824-7067](https://doi.org/10.1055/a-0824-7067), indexed in Pubmed: [30669161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30669161/).
 111. Larghi A, Rizzatti G, Rimbaş M, et al. EUS-guided radiofrequency ablation as an alternative to surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasms: Who should we treat? *Endosc Ultrasound*. 2019; 8(4): 220–226, doi: [10.4103/eus.eus_28_19](https://doi.org/10.4103/eus.eus_28_19), indexed in Pubmed: [31249164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31249164/).
 112. Imperatore N, de Nucci G, Mandelli ED, et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation of pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review of the literature. *Endosc Int Open*. 2020; 8(12): E1759–E1764, doi: [10.1055/a-1261-9605](https://doi.org/10.1055/a-1261-9605), indexed in Pubmed: [33269308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33269308/).
 113. Massironi S, Rossi RE, Zilli A, et al. A wait-and-watch approach to small pancreatic neuroendocrine tumors: prognosis and survival. *Oncotarget*. 2016; 7(14): 18978–18983, doi: [10.18632/oncotarget.7902](https://doi.org/10.18632/oncotarget.7902), indexed in Pubmed: [26959887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26959887/).
 114. Regenet N, Carrere N, Boulanger G, et al. Is the 2-cm size cutoff relevant for small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: A French multicenter study. *Surgery*. 2016; 159(3): 901–907, doi: [10.1016/j.surg.2015.10.003](https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.10.003), indexed in Pubmed: [26590096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26590096/).
 115. Keutgen XM, Nilubol N, Glanville J, et al. Resection of primary tumor site is associated with prolonged survival in metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2016; 159(1): 311–318, doi: [10.1016/j.surg.2015.05.042](https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.05.042), indexed in Pubmed: [26453135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26453135/).
 116. Cloyd JM, Wiseman JT, Pawlik TM. Surgical management of pancreatic neuroendocrine liver metastases. *J Gastrointest Oncol*. 2020; 11(3): 590–600, doi: [10.21037/jgo.2019.11.02](https://doi.org/10.21037/jgo.2019.11.02), indexed in Pubmed: [32655938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32655938/).
 117. Watzka FM, Fottner C, Miederer M, et al. Surgical therapy of neuroendocrine neoplasm with hepatic metastasis: patient selection and prognosis. *Langenbecks Arch Surg*. 2015; 400(3): 349–358, doi: [10.1007/s00423-015-1277-z](https://doi.org/10.1007/s00423-015-1277-z), indexed in Pubmed: [25682055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25682055/).
 118. Bacchetti S, Pasqual EM, Bertozzi S, et al. Curative versus palliative surgical resection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis of observational studies. *Gland Surg*. 2014; 3(4): 243–251, doi: [10.3978/j.issn.2227-684X.2014.02.05](https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2014.02.05), indexed in Pubmed: [25493256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25493256/).
 119. Birnbaum DJ, Turrini O, Viganò L, et al. Surgical management of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: short-term and long-term results from an international multi-institutional study. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(3): 1000–1007, doi: [10.1245/s10434-014-4016-8](https://doi.org/10.1245/s10434-014-4016-8), indexed in Pubmed: [25190116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25190116/).
 120. Almond LM, Hodson J, Ford SJ, et al. Role of palliative resection of the primary tumour in advanced pancreatic and small intestinal neuroendocrine tumours: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(10): 1808–1815, doi: [10.1016/j.ejso.2017.05.016](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.05.016), indexed in Pubmed: [28583792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28583792/).
 121. Hüttner FJ, Schneider L, Tarantino I, et al. Palliative resection of the primary tumor in 442 metastasized neuroendocrine tumors of the pancreas: a population-based, propensity score-matched survival analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2015; 400(6): 715–723, doi: [10.1007/s00423-015-1323-x](https://doi.org/10.1007/s00423-015-1323-x), indexed in Pubmed: [26198970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26198970/).
 122. Berner AM, Pipinikas C, Ryan A, et al. Diagnostic Approaches to Neuroendocrine Neoplasms of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2020; 110(7–8): 563–573, doi: [10.1159/000504370](https://doi.org/10.1159/000504370), indexed in Pubmed: [31658461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31658461/).
 123. Wang YZ, Chauhan A, Rau J, et al. Neuroendocrine tumors (NET) of unknown primary: is early surgical exploration and aggressive debulking justifiable? *Chin Clin Oncol*. 2016; 5(1): 4, doi: [10.3978/j.issn.2304-3865.2016.02.03](https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3865.2016.02.03), indexed in Pubmed: [26932428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26932428/).
 124. Kianmanesh R, Ruszniewski P, Rindi G, et al. Palma de Mallorca Consensus Conference Participants. ENET consensus guidelines for the management of peritoneal carcinomatosis from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2010; 91(4): 333–340, doi: [10.1159/000286700](https://doi.org/10.1159/000286700), indexed in Pubmed: [20424420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20424420/).
 125. de Mestier L, Lardièrre-Deguelte S, Brixi H, et al. Updating the surgical management of peritoneal carcinomatosis in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2015; 101(2): 105–111, doi: [10.1159/000371817](https://doi.org/10.1159/000371817), indexed in Pubmed: [25592061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25592061/).
 126. Cidon EU. New therapeutic approaches to metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A glimpse into the future. *World J Gastrointest Oncol*. 2017; 9(1): 4–20, doi: [10.4251/wjgo.v9.i1.4](https://doi.org/10.4251/wjgo.v9.i1.4), indexed in Pubmed: [28144395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28144395/).
 127. Madani A, Thomassen I, van Gestel YRBM, et al. Peritoneal Metastases from Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Incidence, Risk Factors and Prognosis. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24(8): 2199–2205, doi: [10.1245/s10434-016-5734-x](https://doi.org/10.1245/s10434-016-5734-x), indexed in Pubmed: [28204963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28204963/).
 128. 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/).
 129. Du S, Ni J, Weng L, et al. Aggressive Locoregional Treatment Improves the Outcome of Liver Metastases from Grade 3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Medicine* (Baltimore). 2015; 94(34): e1429, doi: [10.1097/MD.0000000000001429](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001429), indexed in Pubmed: [26313798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26313798/).
 130. Haugvik SP, Kaemmerer D, Gaujoux S, et al. Pathology and Surgical Treatment of High-Grade Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma: an Evolving Landscape. *Curr Oncol Rep*. 2016; 18(5): 28, doi: [10.1007/s11912-016-0518-9](https://doi.org/10.1007/s11912-016-0518-9), indexed in Pubmed: [26984415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26984415/).
 131. Lakhtakia S, Seo DW. Endoscopic ultrasonography-guided tumor ablation. *Dig Endosc*. 2017; 29(4): 486–494, doi: [10.1111/den.12833](https://doi.org/10.1111/den.12833), indexed in Pubmed: [28171697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28171697/).
 132. Bispo M, Caldeira A, Leite S, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Ablation of Focal Pancreatic Lesions: The GRUPUGE Perspective. *GE Port J Gastroenterol*. 2020; 27(6): 410–416, doi: [10.1159/000507895](https://doi.org/10.1159/000507895), indexed in Pubmed: [33251290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33251290/).
 133. Pai M, Habib N, Senturk H, et al. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation, for pancreatic cystic neoplasms and neuroendocrine tumors. *World J Gastrointest Surg*. 2015; 7(4): 52–59, doi: [10.4240/wjgs.v7.i4.52](https://doi.org/10.4240/wjgs.v7.i4.52), indexed in Pubmed: [25914783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25914783/).
 134. Lakhtakia S, Ramchandani M, Galasso D, et al. EUS-guided radiofrequency ablation for management of pancreatic insulinoma by using a novel needle electrode (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2016; 83(1): 234–239, doi: [10.1016/j.gie.2015.08.085](https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.08.085), indexed in Pubmed: [26394384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26394384/).
 135. Testoni SG, Healey AJ, Dietrich CF, et al. Systematic review of endoscopy ultrasound-guided thermal ablation treatment for pancreatic cancer. *Endosc Ultrasound*. 2020; 9(2): 83–100, doi: [10.4103/eus.eus_74_19](https://doi.org/10.4103/eus.eus_74_19), indexed in Pubmed: [32295966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32295966/).
 136. Choi JH, Seo DW, Song TJ, et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for management of benign solid pancreatic tumors. *Endoscopy*. 2018; 50(11): 1099–1104, doi: [10.1055/a-0583-8387](https://doi.org/10.1055/a-0583-8387), indexed in Pubmed: [29727904](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29727904/).
 137. Kluz M, Staroń R, Krupa Ł, et al. Successful endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation of a pancreatic insulinoma. *Pol Arch Intern Med*. 2020; 130(2): 145–146, doi: [10.20452/pamw.15100](https://doi.org/10.20452/pamw.15100), indexed in Pubmed: [31820740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31820740/).
 138. Dąbkowski K, Gajewska P, Walter K, et al. Successful EUS-guided ethanol ablation of insulinoma, four-year follow-up. Case report and literature review. *Endokrynol Pol*. 2017; 68(4): 472–479, doi: [10.5603/EP.2017.0053](https://doi.org/10.5603/EP.2017.0053), indexed in Pubmed: [28819950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28819950/).
 139. Armellini E, Crinò SF, Ballarè M, et al. Endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation of pancreatic neuroendocrine tumours: A case study and literature review. *World J Gastrointest Endosc*. 2016; 8(3): 192–197, doi: [10.4253/wjge.v8.i3.192](https://doi.org/10.4253/wjge.v8.i3.192), indexed in Pubmed: [26862370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26862370/).
 140. Ashida R. EUS-guided ethanol ablation for small pancreatic neuroendocrine neoplasm. *Dig Endosc*. 2020; 32(3): 326–327, doi: [10.1111/den.13646](https://doi.org/10.1111/den.13646), indexed in Pubmed: [32022943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32022943/).
 141. Choi JH, Park DH, Kim MH, et al. Outcomes after endoscopic ultrasound-guided ethanol-lipiodol ablation of small pancreatic neuroendocrine tumors. *Dig Endosc*. 2018; 30(5): 652–658, doi: [10.1111/den.13058](https://doi.org/10.1111/den.13058), indexed in Pubmed: [29575213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29575213/).
 142. Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS, et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline — Updated October 2017. *Endoscopy*. 2018; 50(9): 910–930, doi: [10.1055/a-0659-9864](https://doi.org/10.1055/a-0659-9864), indexed in Pubmed: [30086596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30086596/).
 143. Caglar E, Doğusoy G, Kabasakal L, et al. Long-Term Palliative Effect of Stenting in Gastric Outlet Obstruction Due to Transarterial Chemoembolization with Yttrium-90 in a Patient with Metastatic Neuroendocrine Tumor. *Clin Endosc*. 2016; 49(5): 479–482, doi: [10.5946/ce.2015.149](https://doi.org/10.5946/ce.2015.149), indexed in Pubmed: [27353368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27353368/).
 144. Niina Y, Ito T, Ueda K, et al. Effectiveness of endoscopic duodenal stenting for the management of patients with unresectable pancreatic cancer. *Gastroenterol Hepatol Endosc*. 2017; 2(1), doi: [10.15761/ghe.1000133](https://doi.org/10.15761/ghe.1000133).
 145. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline — Update 2021. *Endoscopy*. 2021; 53(3): 300–332, doi: [10.1055/a-1369-5274](https://doi.org/10.1055/a-1369-5274), indexed in Pubmed: [33567467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567467/).
 146. Wyse JM, Chen Y-I, Sahai AV. Celiac plexus neurolysis in the management of unresectable pancreatic cancer: When and how? *World J Gastroenterol*. 2014; 20(9): 2186–2192, doi: [10.3748/wjg.v20.i9.2186](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i9.2186).
 147. Caplin ME, Pavel M, Cwikla 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/).
 148. Tirosh A, Stemmer SM, Solomonov E, et al. Pasireotide for malignant insulinoma. *Hormones* (Athens). 2016; 15(2): 271–276, doi: [10.14310/horm.2002.1639](https://doi.org/10.14310/horm.2002.1639), indexed in Pubmed: [26732164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26732164/).

149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. Lombard-Bohas C, Yao JC, Hobday T, et al. Impact of prior chemotherapy use on the efficacy of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: a subgroup analysis of the phase III RADIANT-3 trial. *Pancreas*. 2015; 44(2): 181–189, doi: [10.1097/MPA.0000000000000262](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000262), indexed in Pubmed: 25479584.
154. 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.
155. Pavel M, Hainsworth J, Baudin E, et al. RADIANT-2 Study Group. 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.
156. 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.
157. Okuyama H, Ikeda M, Okusaka T, et al. A Phase II Trial of Everolimus in Patients with Advanced Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma Refractory or Intolerant to Platinum-Containing Chemotherapy (NECTOR Trial). *Neuroendocrinology*. 2020; 110(11-12): 988–993, doi: [10.1159/000505550](https://doi.org/10.1159/000505550), indexed in Pubmed: 31986515.
158. www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/afinitor-epar-product-information_en.pdf.
159. 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.
160. Pellat A, Dreyer C, Couffignal C, et al. Clinical and Biomarker Evaluations of Sunitinib in Patients with Grade 3 Digestive Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2018; 107(1): 24–31, doi: [10.1159/000487237](https://doi.org/10.1159/000487237), indexed in Pubmed: 29518779.
161. Alonso-Gordoa T, Díez JJ, Molina J, et al. An Overview on the Sequential Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors (pNETs). *Rare Cancers Ther*. 2015; 3: 13–33, doi: [10.1007/s40487-015-0007-6](https://doi.org/10.1007/s40487-015-0007-6), indexed in Pubmed: 27182476.
162. 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.
163. Xu J, Shen L, Bai C, et al. Sufurafitinib 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. Yao JC, Strosberg J, Fazio N, et al. Spartalizumab 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.
168. 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.
169. Espinosa-Olarte P, La Salvia A, Riesco-Martinez MC, et al. Chemotherapy in NEN: still has a role? *Rev Endocr Metab Disord*. 2021; 22(3): 595–614, doi: [10.1007/s11154-021-09638-0](https://doi.org/10.1007/s11154-021-09638-0), indexed in Pubmed: 33843007.
170. 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.
171. Ganetsky A, Adel NG, Do KG, et al. The efficacy of capecitabine and temozolomide for the treatment of metastatic neuroendocrine tumors: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *J Clin Oncol*. 2012; 30(4): 363–363, doi: [10.1097/MD.00000000000012784](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012784).
172. Saif MW, Kaley K, Brennan M, et al. A retrospective study of capecitabine/temozolomide (CAPTEM) regimen in the treatment of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) after failing previous therapy. *JOP*. 2013; 14(5): 498–501, doi: [10.6092/1590-8577/1589](https://doi.org/10.6092/1590-8577/1589), indexed in Pubmed: 24018594.
173. 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.
174. Abbasi S, Kashashna A, Albaba H. Efficacy of capecitabine and temozolomide combination in well-differentiated neuroendocrine tumors: Jordan experience. *Pancreas*. 2014; 43(8): 1303–1305, doi: [10.1097/MPA.0000000000001174](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001174), indexed in Pubmed: 25036906.
175. 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/EPa2019.0010](https://doi.org/10.5603/EPa2019.0010), indexed in Pubmed: 30843182.
176. Chatzelli E, Angelousi A, Daskalakis K, et al. Activity and Safety of Standard and Prolonged Capecitabine/Temozolomide Administration in Patients with Advanced Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2019; 109(4): 333–345, doi: [10.1159/000500135](https://doi.org/10.1159/000500135), indexed in Pubmed: 31167197.
177. Liu AJ, Ueberroth BE, McGarrah PW, et al. Treatment Outcomes of Well-Differentiated High-Grade Neuroendocrine Tumors. *Oncologist*. 2021; 26(5): 383–388, doi: [10.1002/onco.13686](https://doi.org/10.1002/onco.13686), indexed in Pubmed: 33496040.
178. 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.
179. 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*. 2015; 33(15_suppl): TPS4145–TPS4145, doi: [10.1200/jco.2015.33.15_suppl.tps4145](https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.tps4145).
180. Clewemar Antonodimitrakis P, Sundin A, Wassberg C, et al. Streptozocin and 5-Fluorouracil for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Efficacy, Prognostic Factors and Toxicity. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(3-4): 345–353, doi: [10.1159/000439086](https://doi.org/10.1159/000439086), indexed in Pubmed: 26279284.
181. Aoki T, Kokudo N, Komoto I, et al. Streptozocin chemotherapy for advanced/metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors: an analysis of a multi-center survey in Japan. *J Gastroenterol*. 2015; 50(7): 769–775, doi: [10.1007/s00535-014-1006-3](https://doi.org/10.1007/s00535-014-1006-3), indexed in Pubmed: 25348496.
182. Cloyd JM, Omichi K, Mizuno T, et al. Preoperative Fluorouracil, Doxorubicin, and Streptozocin for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(6): 1709–1715, doi: [10.1245/s10434-018-6468-8](https://doi.org/10.1245/s10434-018-6468-8), indexed in Pubmed: 29626307.
183. Krug S, Boch M, Daniel H, et al. Streptozocin-Based Chemotherapy in Patients with Advanced Neuroendocrine Neoplasms — Predictive and Prognostic Markers for Treatment Stratification. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0143822, doi: [10.1371/journal.pone.0143822](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143822), indexed in Pubmed: 26630134.
184. 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.
185. Yamaguchi T, Machida N, Morizane C, et al. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system. *Cancer Sci*. 2014; 105(9): 1176–1181, doi: [10.1111/cas.12473](https://doi.org/10.1111/cas.12473), indexed in Pubmed: 24975505.
186. Zhang P, Li J, Li J, et al. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin as the first-line therapy for patients with advanced, poorly differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: A randomized phase 2 study. *Cancer*. 2020; 126 Suppl 9: 2086–2092, doi: [10.1002/cncr.32750](https://doi.org/10.1002/cncr.32750), indexed in Pubmed: 32293725.

187. Janson ET, Knigge U, Dam G, et al. Nordic guidelines 2021 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol.* 2021; 60(7): 931–941, doi: [10.1080/0284186X.2021.1921262](https://doi.org/10.1080/0284186X.2021.1921262), indexed in Pubmed: [33999752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33999752/).
188. Mavi ME, Tuncel M. Treatment of Glucagonoma-Related Necrolytic Migratory Erythema With Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Clin Nucl Med.* 2021; 46(12): 1002–1003, doi: [10.1097/RLU.0000000000003731](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003731), indexed in Pubmed: [34034327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34034327/).
189. Starr JS, Sonbol MB, Hobday TJ, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Recent Insights. *Onco Targets Ther.* 2020; 13: 3545–3555, doi: [10.2147/OTT.S202867](https://doi.org/10.2147/OTT.S202867), indexed in Pubmed: [32431509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32431509/).
190. European Society for Medical Oncology. Standard Operating Procedures (SOPs) for Authors and templates for ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO-MCBS Scores 2021. www.esmo.org/content/download/77789/1426712/file/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf.
191. The National Comprehensive Cancer Network. About the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) 2020. www.nccn.org/professionals/default.aspx.



Nowotwory neuroendokryne trzustki — uaktualnione zasady diagnostyki i leczenia (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych)

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Beata Kos-Kudła i wsp. *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/EPA.2022.0050. Należy cytować wersję pierwotną. Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej.

Beata Kos-Kudła¹, Violetta Rosiek¹, Małgorzata Borowska², Tomasz Bednarczuk^{3*}, Marek Bolanowski^{4*}, Ewa Chmielik^{5*}, Jarosław B. Ćwikła^{6*}, Wanda Foltyn^{1*}, Iwona Gisterek^{7*}, Daria Handkiewicz-Junak^{8*}, Alicja Hubalewska-Dydejczyk^{9*}, Michał Jarzab^{10*}, Roman Junik^{11*}, Dariusz Kajdaniuk^{12*}, Grzegorz Kamiński^{13*}, Agnieszka Kolasińska-Ćwikła^{14*}, Aldona Kowalska^{15*}, Leszek Królicki^{16*}, Jolanta Kunikowska^{16*}, Katarzyna Kuśnierz^{17*}, Andrzej Lewiński^{18*}, Łukasz Liszka^{19*}, Magdalena Londzin-Olesik^{1*}, Bogdan Marek^{12*}, Anna Malczewska^{1*}, Anna Nasierowska-Guttmejer^{20*}, Ewa Nowakowska-Duflawa^{21*}, Marianne E. Pavel^{22*}, Joanna Pilch-Kowalczyk^{23*}, Jarosław Reguła^{24*}, Marek Ruchała^{25*}, Grażyna Rydzewska^{26*}, Lucyna Siemińska^{12*}, Anna Sowa-Staszczak^{9*}, Teresa Starzyńska^{27*}, Zoran Stojčev^{28*}, Janusz Strzelczyk^{1*}, Michał Studniarek^{29*}, Anelli Syrenicz^{30*}, Marek Szczepkowski^{31*}, Ewa Wachuła^{32*}, Wojciech Zajęcki^{2*}, Anna Zemczak^{1*}, Wojciech Zgliczyński^{33*}, Krzysztof Zieniewicz^{34*}

¹Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynych, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice; ²Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice; ³Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa; ⁴Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław; 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, 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 Chirurgii Przewodu Pokarmowego, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice; ¹⁸Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź; ¹⁹Zakład Patomorfologii i Diagnostyki Molekularnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice; ²⁰Wydział Medyczny, Uczelnia Łazarskiego w Warszawie, Warszawa; ²¹Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice; ²²Department of Medicine 1, Endocrinology and Diabetology, Fredrich Alexander University of Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Niemcy; ²³Zakład Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice; ²⁴Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa; ²⁵Klinika Endokrynologii, Metabolizmu i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań; ²⁶Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa; ²⁷Katedra i Klinika Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin; ²⁸Klinika Onkologii i Chorób Piersi, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa; ²⁹Zakład Radiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk; ³⁰Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin; ³¹Oddział Kliniczny Chirurgii Kolorektalnej, Ogólnej i Onkologicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa; ³²Oddział Onkologii Klinicznej, Gdyńskie Centrum Onkologii, Szpital Morski, Gdynia; ³³Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa; ³⁴Klinika 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 Neuroendokrynych, ENETS Center of Excellence, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Ceglana 35, 40-514 Katowice, tel/faks: +48 32 358 13 66; e-mail: e-mail: bkoskudla@sum.edu.pl

Streszczenie

W pracy przedstawiono aktualne wytyczne dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych trzustki (PanNENs) opracowane przez polskich ekspertów zajmujących się w codziennej praktyce klinicznej tymi chorymi. W diagnostyce onkologicznej, prócz badań biochemicznych, coraz większe znaczenie odgrywa identyfikacja molekularna za pomocą płynnej biopsji NETest i krążących mikroRNA. W diagnostyce obrazowej stosuje się zarówno badania anatomiczne, jak i czynnościowe (z uwzględnieniem nowych radiofarmaceutyków). Podstawą decyzji terapeutycznych pozostaje rozpoznanie histopatologiczne, wraz z badaniem immunohistochemicznym. Leczenie chirurgiczne, jeśli tylko możliwe, jest leczeniem z wyboru. Leczenie farmakologiczne, jak bioterapia, leczenie radioligandowe, celowane leczenie molekularne oraz chemioterapia stanowią ważną formę terapii systemowej. Leczenie PanNEN wymaga pracy zespołu wielu różnych, doświadczonych specjalistów zajmujących się nowotworami neuroendokrynnymi.

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

1. Epidemiologia, definicje, występowanie, podziały, rokowanie/przeżycie

Zapadalność na nowotwory neuroendokrynne trzustki (PanNENs, *pancreatic neuroendocrine neoplasms*), zarówno czynne (F-PanNENs, *functional pancreatic neuroendocrine neoplasms*), jak i nieczynne (NF-PanNENs, *non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasms*), ulega stalemu zwiększeniu i wynosi około 8–10/mln/rok [1–3]. PanNENs stanowią one około 30% wszystkich nowotworów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NENs, *gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*). PanNENs stanowią 4% wszystkich nowotworów neuroendokrynnych (NENs, *neuroendocrine neoplasms*) wywodzących się z komórek rozproszonego systemu neuroendokrynnego (DES, *diffuse endocrine system*), obecnego w przewodzie pokarmowym i trzustce, a także w oskrzelach i innych narządach. PanNENs stanowią 1–2% wszystkich guzów trzustki [2–6].

NF-PanNENs stanowią większość (60–90%) PanNENs. Wykrywa się je zazwyczaj w bardziej zaawansowanych stadiach z powodu ich powolnego wzrostu i często bezobjawowego lub skąpoobjawowego przebiegu [7–13]. NF-PanNENs niekiedy posiadają zdolność do produkcji peptydów, hormonów (w tym neurohormonów) lub neuroprzekazników, na przykład polipeptydu trzustkowego (PP, *pancreatic polypeptide*), chromograniny A (CgA, *chromogranin A*), enolazy specyficznej dla neuronów (NSE, *neuron specific enolase*) podjednostki beta gonadotropiny kosmówkowej (β -hCG), kalcytoniny, neurotensyny, synaptofizyny, jednak w tym zakresie ich obraz kliniczny jest niemy.

F-PanNEN cechuje typowy dla wydzielanych przez guz hormonów lub amin biogennych i ich metabolitów obraz kliniczny [12, 14–16]. Obraz kliniczny F-PanNEN może zmieniać się w czasie naturalnego przebiegu choroby w zależności od wydzielanych czynnych biologicznie substancji. Do najczęstszych F-PanNENs należą [15, 17]: *insulinoma* (guz insulinowy) — produkujący insulinę oraz *gastrinoma* (guz gastrynowy) — produkujący gastrynę.

Do rzadkich F-PanNENs należą: *glukagonoma* — produkujący glukagon, *VIPoma* — produkujący wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), *GHRHoma* — produkujący hormon uwalniający hormon wzrostu (GHRH, *growth hormone-releasing hormone*), *ACTHoma* — produkujący adrenokortykotropinę (ACTH, *adrenocorticotropin hormone*), F-PanNEN wywołujący zespół rakowiaka — produkujący serotoninę, tachykininy, *PTHrPoma* — produkujący peptyd podobny do parahormonu (*PTH-related peptide*). Istnienie *somatostatinoma* podawane jest w wątpliwość [18].

Do bardzo rzadkich F-PanNENs zalicza się: *reninoma* — produkujący reninę, *LHoma* — produkujący hormon luteinizujący (LH, *luteinizing hormone*), *cholecystokininoma* — produkujący cholecystokininę (CCK, *cholecystokinin*) oraz nowotwory wydzielające erytropoetynę, insulinopodobny czynnik wzrostu 2 (IGF-2, *insulin-like growth factor 2*), glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*). F-PanNENs mogą również występować w lokalizacji pozatrzustkowej. Obraz kliniczny jest odzwierciedleniem działania wymienionych substancji biologicznie czynnych produkowanych przez te nowotwory. W przypadku bardzo rzadkich F-PanNENs niejednokrotnie istnieją wątpliwości co do interpretacji pojawiających się objawów [17, 19].

Większość PanNENs ma charakter guzów sporadycznych (niedziedzicznych), choć zmienny odsetek różnych F-PanNENs występuje jako składowa zespołów dziedzicznych. Zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (MEN-1, *multiple endocrine neoplasia type 1*) pozostaje najistotniejszym dziedzicznym schorzeniem odpowiadającym za 20–30% guzów gastrynowych i mniej niż 5% guzów insulinowych lub rzadkich F-PanNENs [20, 21]. Dziedziczne PanNENs czasem współistnieją z chorobą von Hippela-Lindaua (VHL) (10–17% chorych na VHL rozwija się NF-PanNEN), nerwiakowłókniakowatością typu 1 (NF-1, *neurofibromatosis type 1*) oraz bardzo rzadko ze stwardnieniem guzowatym (*tuberous sclerosis*) [20].

Mediana przeżycia u wszystkich chorych z PanNEN wynosi 136 miesięcy i obniża się do 77 miesięcy u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych. U 64%

chorych z przerzutami odległymi mediana przeżycia wynosi jedynie 24 miesiące [2].

2. Charakterystyka kliniczna PanNENs

2.1. Obraz kliniczny czynnych hormonalnie nowotworów neuroendokrynnych trzustki (F-PanNENs)

Insulinoma — nowotwór trzustki produkujący insulinę — jest najczęstszym hormonalnie czynnym guzem neuroendokrynnym tego narządu.

Objawy kliniczne (przedstawione w tab. 1) wiążą się z wydzielaniem insuliny i następczą hipoglikemią, a nie efektem masy wywołanym przez guz (na ogół jego średnica nie przekracza 2 cm).

Rokowanie w łagodnych guzach jest bardzo dobre, u ponad 95% chorych uzyskuje się całkowite wyleczenie w następstwie zabiegu operacyjnego. U chorych, u których stwierdza się obecność przerzutów odległych, średnia przeżycia jest krótsza niż 2 lata. Średnica guza większa niż 2 cm, indeks proliferacyjny Ki-67 ponad 2%, różne zaburzenia molekularne i chromosomalne, na przykład utrata fragmentu 3p lub 6q, to czynniki związane ze skróceniem przeżycia [12, 14, 19, 22, 23].

Gastrinoma omówiono w części pierwszej zaleceń, w artykule *Aktualizacja zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)* [24] oraz w artykule *Nowotwory neuroendokrynnie żołądka i dwunastnicy z uwzględnieniem gastrinoma — uaktualnione zasady postępowania (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)*.

Pozostałe F-PanNENs zaliczane do grupy rzadkich i bardzo rzadkich F-PanNENs przedstawiono w tabeli 2. Rokowanie w tych przypadkach zależy od wielkości guza i obecności przerzutów odległych. Pięcioletnie przeżycie w zaawansowanym stadium choroby szacuje się na 29–45%. O złym rokowaniu stanowią: Ki-67 powyżej 2% obecność przerzutów odległych, zaburzeń chromosomalnych oraz obecność cytokeratyny 19 [17, 19, 25].

Rokowanie u chorych z F-PanNEN w przebiegu MEN-1 pozostaje niejasne, wiąże się to jednak ze znaczną i coraz lepszą skutecznością leczenia F-PanNEN w tym zespole [20]. Genetycznie uwarunkowane PanNENs występują w młodszym wieku w stosunku do guzów sporadycznych i częściej wieloogniskowo, są bardziej agresywne i może im towarzyszyć rozrost komórek.

2.2. Obraz kliniczny niewydzielających nowotworów neuroendokrynnych trzustki (NF-PanNENs)

Nowotwory te nie powodują wystąpienia charakterystycznych objawów związanych z sekrecją peptydów lub amin biogennych i ich metabolitów. W niektórych NF-PanNENs metodami immunohistochemicznymi stwierdza się wprawdzie obecność niniejszych substancji, jednak nie są one wydzielane do krwi lub wydzielane są w tak małej ilości, że nie powodują wystąpienia jakichkolwiek objawów klinicznych. Większość z NF-PanNENs to guzy neuroendokrynnie wysokozróżnicowane (WD-NETs, *well-differentiated neuroendocrine tumours*). Występują z częstością 1,8/1 000 000/rok u kobiet i 2,6/1000 000/rok u mężczyzn. Częstość ich wykrywania zwiększa się wraz z wiekiem, ze szczytem

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna insulinoma [12, 14, 17, 22, 23]

F-PanNEN	Wydzielana substancja	Częstość	Guzy złośliwe	Lokalizacja	MEN-1	Objawy
<i>Insulinoma</i>	Insulina	1–3 przypadków/mln/rok Największa zachorowalność w piątej dekadzie życia (między 40. a 45. rż.) Nieco częściej chorują kobiety (60%)	< 10%	Trzustka U ok. 1% chorych możliwa lokalizacja pozatrzustkowa (dwunastnica, żołądek, drogi żółciowe, płuca) Raczej występuje pojedynczo, jedynie u ok. 10% chorych w postaci mnogiej (z reguły w MEN-1)	Wok. 4–5% stanowi jego składową	Neuroglikopenii: bóle i zawroty głowy, zaburzenia ostrości widzenia, podwójne widzenie, zmiany w zachowaniu, splątanie, zaburzenia koncentracji, niepamięć wsteczna, senność, omamy, urojenia, drgawki, drgawki typu <i>grand mal</i> z utratą przytomności, śmierć Związane z wydzielaniem amin katecholowych pod wpływem hipoglikemii: zblednięcie skóry, wzmożona potliwość, drżenie rąk, nudności, kołatanie serca, uczucie głodu (częste zwiększenie masy ciała) i osłabienie

F-PanNEN (*functional pancreatic neuroendocrine neoplasms*) — hormonalnie czynne nowotwory neuroendokrynnie trzustki; MEN-1 (*multiple endocrine neoplasia type 1*) — zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1

Tabela 2. Rzadkie i bardzo rzadkie wydzielające guzy trzustki, zmodyfikowano według [12, 14, 17, 25]

Rzadkie F-PanNEN	Wydzielana substancja	Częstość	Guzy złośliwe	MEN-1	Lokalizacja	Objawy
F-PanNEN wywołujący zespół rakowiaka	Serotonina, tachykininy	Bardzo rzadko	60–88%	Rzadko	Trzustkowa < 1%	Zespół rakowiaka
ACTHoma	ACTH	Rzadko	> 95%	Rzadko	Trzustkowa (4–16%), pozostałe pozatrzustką	Zespół Cushinga (100%)
Glukagonoma	Glukagon	0,01–0,1/1 mln/rok	50–80%	1–20%	Trzustka 100%	Rumień nekrolityczny (67–90%), nietolerancja glukozy (38–87%), zmniejszenie masy ciała (66–96%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i języka, biegunka i hipoaminoacydemia
VIPoma (zespół Venera-Morrisona, cholera trzustkowa)	VIP	0,05–0,2/1 mln/rok	40–70%	6%	Trzon trzustki (90%, dorośli), układ współczulny, wątroba, nadnercza	Biegunka (90–100%), hipokalemia (80–100%), odwodnienie (83%), kwasica, rzadziej zaczerwienienie skóry, hiperkalcemia, nietolerancja glukozy i zaburzenia czynności pęcherzyka żółciowego; zespół WDHA (biegunka, hipokaliemia, achlorchydria)
Somatostatinoma	Somatostatyna	Bardzo rzadko	> 70%	45%	Trzustka (55%), dwunastnica/jelitocienkie (44%)	Kamica żółciowa (65–90%), cukrzyca (63–90%), biegunka (35–90%), zmniejszenie masy ciała
GHRHoma	GHRH	Nieznana	> 60%	16%	Trzustka (30%), płuca (54%), jelitocienkie (7%), inne (13%)	Cechy kliniczne akromegalii (100%)
PTHrPoma	PTHrP	Bardzo rzadko	84%	Rzadko	Trzustkowa	Zespół hiperkalcemiczny, w przypadku przerzutów w wątrobie bóle brzucha
Ghrelinoma		Bardzo rzadko				

F-PanNEN (*functional pancreatic neuroendocrine neoplasms*) — hormonalnie czynne nowotwory neuroendokrynne trzustki; MEN-1 (*multiple endocrine neoplasia type 1*) — zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu-1; ACTH (*adrenocorticotropin hormone*) — hormon adrenokortykotropowy; VIP (*vasoactive intestinal peptide*) — wazoaktywny peptyd jelitowy; GHRH (*growth hormone — releasing hormone*) — hormon uwalniający hormon wzrostu; PTHrP (*PTH-related peptide*) — peptyd podobny do parathormonu

zachorowań w 6. i 7. dekadzie życia. W 3–53% (średnio w 19%) współistnieją z zespołem MEN-1 (częściej w podeszłym wieku) oraz w 13–17% z VHL [12, 14].

NF-PanNENs zwykle rozpoznawane są późno, kiedy osiągają znaczne rozmiary, powodują ucisk lub naciekanie sąsiednich narządów lub dają odległe przerzuty [12, 14, 16]. Do najczęstszych objawów należą: bóle brzucha (35–78%), chudnięcie (20–35%), brak apetytu i wymioty (45%). Rzadziej obserwuje się krwotoki wewnętrzne (4–20%), żółtaczkę (17–50%) lub wyczuwalny palpacyjnie guz w jamie brzusznej (7–40%) [12, 14, 16]. Przerzuty w wątrobie obserwuje się u około 1/3 pacjentów z NF-PanNEN rozpoznany *de novo*. Odsetek ten jest mniejszy niż we wcześniejszych badaniach (46–73%) [12, 14, 26].

Rokowanie: w dostępnych badaniach średnią przeżycia chorych z NF-PanNEN określono na 38 miesięcy, przy 5-letnim przeżyciu wynoszącym 43% [16]. Chorzy z odległymi przerzutami przeżywali średnio około 23 miesiące podczas gdy pacjenci z regionalnym zaawansowaniem choroby — 70–124 miesiące [12, 14, 16]. Stopień zróżnicowania histologicznego guza sta-

nowi również istotny czynnik wpływający na długość przeżycia [16]. Innymi niekorzystnymi rokowniczo czynnikami są wiek ponad 40 lat, duża dynamika rozwoju przerzutów w wątrobie (25-procentowy przyrost ich objętości w czasie 6–12 miesięcy) oraz pojawienie się przerzutów w kościach [12, 14, 16]. Odnotowano również, że obecność zwapnień w przedoperacyjnym badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) u pacjentów z PanNEN (obserwowana w 16% przypadków) jest skorelowana ze stopniem złośliwości i obecnością przerzutów do węzłów chłonnych w wysoko-różnicowanych PanNENs [27]. Zakres przerzutów do wątroby obejmujący jeden płat lub dwa płaty bądź obecność dodatkowych przerzutów w jamie brzusznej uznano za ważne czynniki predykcyjne przeżycia, niezależnie od stopnia złośliwości guza (G) [28]. Zaobserwowano, że u większości chorych z zaawansowanymi PanNENs dochodzi do postępu nowotworu w czasie, a najlepszym czynnikiem prognostycznym postępu jest wartość indeksu proliferacji (Ki-67) [29]. Zajęcie węzłów chłonnych i liczba zajętych węzłów chłonnych u chorych z PanNEN mają istotną wartość

prognostyczną. Jednocześnie brak objawów wiąże się z lepszym rokowaniem, niezależnie od stadium zaawansowania nowotworu, zwłaszcza w NF-PanNEN. Rokowanie u chorych z PanNEN w przebiegu MEN-1 pozostaje niejasne [20]. NF-PanNENs w zespole MEN-1 są często guzami stabilnymi lub wolno rosnącymi, co w odniesieniu do guzów ≤ 2 cm przekłada się na postępowanie typu „watch-and-wait” [13].

3. Diagnostyka PanNENs

3.1. Diagnostyka biochemiczna PanNENs

Diagnostyka biochemiczna obejmuje oznaczanie we krwi hormonalnych innych markerów biochemicznych wydzielanych przez PanNEN. Znajduje zastosowanie w diagnostyce różnicowej, ocenie skuteczności leczenia i rokowania.

Charakterystykę specyficznych i niespecyficznych dla PanNEN markerów biochemicznych zawarto w części pierwszej zaleceń [24].

3.1.1. Diagnostyka biochemiczna wydzielających nowotworów neuroendokrynnych trzustki (F-PanNENs)

Diagnostyka ta opiera się na wykazaniu podwyższonych stężeń specyficznych markerów hormonalnych we krwi [np. gastryny w zespole Zollingera-Ellisona (ZES, *Zollinger-Ellison syndrome*), insuliny w *insulinoma*] w połączeniu z charakterystycznymi dla określonego typu guza zmianami w testach i badaniach laboratoryjnych, jak na przykład nadmierne wydzielanie soku żołądkowego w ZES lub hipoglikemię w *insulinoma* itd. [12, 14, 18]. W sporadycznych PanNENs typ komórek może się zmienić i guzy mogą wówczas produkować dodatkowe peptydy (oprócz swoistych dla danego typu guza) lub aminy biogenne i ich metabolity. Wiąże się to z pogorszeniem rokowania, szczególnie gdy guz wydziela ACTH [12, 14].

Insulinoma to najczęściej guzy łagodne z prawidłowymi stężeniami CgA we krwi, które mogą jednak być wysokie w sytuacji, gdy guz jest złośliwy i pojawiają się przerzuty. W odróżnieniu od innych PanNEN w diagnostyce *insulinoma* CgA ma niezbyt wysoką czułość diagnostyczną [30].

Rozpoznanie *insulinoma* ułatwia stwierdzenie triady Whipple’a:

- objawy kliniczne sugerujące hipoglikemię występują w trakcie głodzenia;
- objawom towarzyszy hipoglikemia;
- objawy szybko ustępują po przyjęciu węglowodanów prostych.

Kryteria rozpoznania *insulinoma*, które wciąż ewoluują i różnią się w różnych konsensusach, obejmują endogenny hiperinsulinizm (objawy kliniczne oraz kryteria biochemiczne): glukoza < 55 mg/dl (3,0 mmol/l);

insulina $\geq 3,0$ μ U/ml (18 pmol/l); peptyd C $\geq 0,6$ ng/ml (0,2 nmol/l); proinsulina $\geq 5,0$ pmol/l.

W ustaleniu rozpoznania *insulinoma* nadal złotym standardem pozostaje wykonanie 72-godzinnej próby głodowej, choć w niektórych badaniach sugeruje się, że wystarczająca może być próba 48-godzinna. Próbę głodową przeprowadza się w warunkach szpitalnych z seryjnym pomiarem stężenia glukozy we krwi. U chorych z *insulinoma* hipoglikemia występuje zwykle w ciągu 24 godzin [12, 14]. Gdy u pacjenta wystąpią objawy hipoglikemii, a stężenie glukozy we krwi wynosi $\leq 2,2$ mmol/l (≤ 40 mg/dl), należy pobrać krew w celu oznaczenia stężenia C-peptydu, proinsuliny i insuliny. Brak adekwatnej supresji insuliny w obecności hipoglikemii potwierdza obecność autonomicznie wydzielającego guza typu *insulinoma* [10, 12, 14].

Wyniki części badań potwierdzają, że u chorych z MEN-1 guzy insulinowe występują wcześniej niż guzy gastrynowe, a u 25% chorych *insulinoma* pojawia się przed ukończeniem 20. rż. [31]. Jeśli więc rozpoznaje się guz insulinowy przed 20. rż. lub stwierdza się występowanie wielu guzów insulinowych w dowolnym wieku, należy podejrzewać występowanie MEN-1 i przeprowadzić odpowiednie badanie genetyczne.

W interpretacji powyższych kryteriów rozpoznania *insulinoma* uwzględnia się możliwość wystąpienia hipoglikemii polekowej (ocena stężenia sulfonilomocznika i jego metabolitów we krwi i/lub w moczu, stężeń peptydu C i insuliny) [12, 14, 18], hipoglikemii poposiłkowej, reaktywnej i autoimmunizacyjnej.

Gastrinoma w aspekcie diagnostyki biochemicznej omówiono w części drugiej zaleceń, dotyczących nowotworów neuroendokrynnych żołądka i dwunastnicy.

3.1.2. Diagnostyka biochemiczna rzadkich F-PanNENs

Diagnostyka ta obejmuje potwierdzenie obecności we krwi podwyższonych stężeń specyficznych i niespecyficznych markerów biochemicznych. Do markerów specyficznych należy na przykład stężenie glukagonu przy podejrzeniu *glukagonoma* (stężenie > 1000 pg/ml), VIP (stężenie > 170 pg/ml) [12, 14]. Niespecyficzny marker, jakim jest CgA, może jedynie wskazywać obecność guza neuroendokrynnego oraz służyć monitorowaniu przebiegu choroby, ale nie stanowi podstawy do rozpoznania zespołu hormonalnie czynnego PanNEN. Wszystkie testy biochemiczne powinny być wykonywane podczas pierwszej wizyty. Zespół Cushinga, akromegalia, zespół hiperkalcemiczny i inne zespoły chorobowe wymagają oddzielnego potwierdzenia w badaniach biochemicznych.

Ocena specyficznych markerów NENs jest użyteczna w rozpoznawaniu i monitorowaniu poszczególnych guzów, co przedstawiono w tabeli 3 [12, 14]. Wskazania

Tabela 3. Markery nowotworowe dla poszczególnych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (PanNENs) (zmodyfikowano według [12, 14])

Typ guza	Markery PanNEN
PanNEN	CgA
NF-PanNEN	PP, NSE
<i>Insulinoma</i>	Glukoza i insulina, C peptyd i pro-insulina
<i>Gastrinoma</i>	Gastryna
<i>Glukagonoma</i>	Glukagon, enteroglukagon
<i>VIPoma</i>	VIP
MEN-1	Wapń, PTH, PRL, IGF-1, CgA, gastryna, insulina

CgA (*chromogranin A*) — chromogranina A; NF-PanNEN (*non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasms*) — nieczynny hormonalnie nowotwór neuroendokrynną trzustki; PP (*pancreatic polypeptide*) — polipeptyd trzustkowy; NSE (*neuron specific enolase*) — enolaza neuronowo-specyficzna; VIP (*vasoactive intestinal peptide*) — wazoaktywny peptyd jelitowy; MEN-1 (*multiple endocrine neoplasia type 1*) — zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1; PTH — parathormon; PRL (*prolactin*) — prolaktyna; IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) — insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1

do ich oznaczeń są uzależnione od obrazu klinicznego chorego z PanNEN.

Stężenie niektórych peptydów znacząco rośnie po posiłkach i może się utrzymywać na podwyższonym poziomie nawet przez ponad 6 godzin po jedzeniu — krew do badań pobiera się wyłącznie rano na czczo [12, 14, 18]. W przypadku CgA warunek ten nie musi być spełniony, jednakże jeżeli próbki krwi nie zostały pobrane na czczo, to informacja taka powinna być odnotowana. Stężenia wszystkich markerów PanNENs we krwi, z wyjątkiem insuliny, są podwyższone u chorych z niewydolnością nerek, dlatego interpretacja wyników u tych chorych jest utrudniona. Wśród licznych markerów ocenianych we krwi CgA ma wartość prognostyczną dla większości PanNENs [12, 14, 32, 33].

3.1.3. Diagnostyka biochemiczna nieczynnych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (NF-PanNENs)

W diagnostyce PanNEN zaleca się oznaczenie CgA we krwi, która jest markerem większości NENs. Stężenie chromograniny B (CgB, *chromogranin B*) bywa podwyższone w przypadku gdy stężenie CgA znajduje się w zakresie wartości referencyjnych [12, 14, 18].

NF-PanNENs mogą też wydzielać i inne substancje, w tym PP, jednakże odsetek chorych z podwyższonym stężeniem PP jest wyraźnie niższy niż odsetek chorych z podwyższonym stężeniem CgA [18]. W diagnostyce biochemicznej NF-PanNENs wykorzystuje się też NSE, której czułość w NEN G1 i G2, wynosi odpowiednio 19% i 54%. Oznacza się ją głównie w rakach neuroendokrynnych trzustki (PanNECs, *pancreatic neuroendocrine carcinomas*), jeśli stężenie CgA jest prawidłowe [12, 14].

3.1.4. Raki neuroendokrynną trzustki

Oznaczenie stężenia krążącej CgA (surowica, osocze) oraz innych markerów w tej grupie PanNENs daje na ogół wyniki negatywne. PanNECs z czasem tracą czynność wydzielniczą. Za marker tych guzów można uznać NSE [12, 14]. Jej czułość wynosi około 62–63% i jest także niezależnym czynnikiem prognostycznym PanNEC [12, 14, 34].

Minimalny zakres badań biochemicznych w diagnostyce PanNEN

1. Oznaczenie stężeń CgA (surowica, osocze) ma wiele ograniczeń, może jedynie wskazywać obecność NET oraz służyć monitorowaniu przebiegu choroby, ale nie stanowi podstawy do rozpoznania zespołu F-PanNEN. W NF-PanNEN, oprócz CgA, przydatny w diagnostyce (do wczesnego wykrywania nowotworów trzustki w zespole MEN-1 oraz NEC, zwłaszcza przy niskim stężeniu CgA) może być PP [IV, 2a]♦.
2. Ocenę stężenia specyficznych markerów (gastryna, insulina, serotonina, VIP, glukagon itp.) powinno się wykonywać, jeśli u pacjenta pojawiają się objawy sugerujące hormonalny zespół kliniczny [IV, 2a]♦.
3. Specyficzne testy dynamiczne wykonuje się w wybranych przypadkach [IV, 2a]♦.
4. Obowiązuje diagnostyka w kierunku zespołu MEN-1 u młodych pacjentów, z mnogimi guzami endokrynnymi i/lub rodzinną historią, a także w *gastrinoma*.

3.2. Diagnostyka patomorfologiczna

3.2.1. Klasyfikacja histopatologiczna

Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) NENs opublikowana w 2017 roku jako pierwsza wprowadziła podział wysokozróżnicowanych PanNETs na trzy stopnie histologicznej dojrzałości, wysoko-, średnio- i niskodojrzałe: PanNET G1, PanNET G2 i PanNET G3 [35]. Podział ten był wynikiem obserwacji klinicznych, w których wykazano, iż NEC, kategoria nowotworów o indeksie proliferacyjnym (Ki-67) powyżej 20%, jest heterogenna i wykazuje utkanie histopatologiczne zarówno wysoko-, jak i niskozróżnicowane [36, 37]. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań wprowadzono podział tych nowotworów na dwie kategorie, wysokozróżnicowane — najczęściej z indeksem proliferacyjnym Ki-67 zawierającym się w przedziale 20–50% (PanNETs G3) oraz niskozróżnicowane NECs — z indeksem proliferacyjnym powyżej 20%, jednak zwykle ponad 50%. Raki neuroendokrynną określono jako odrębną grupę nowotworów niskozróżnicowanych i niskodojrzałych z podziałem na wielko- i drobnokomórkowe [38, 39].

W 2019 roku wprowadzono 5. edycję klasyfikacji WHO nowotworów układu pokarmowego [40, 41]. Po raz pierwszy uwzględniono w niej klasyfikację NENs dla poszczególnych narządów układu pokarmowego. Zasadniczą jej cechą, unikalną w histopatologicznej terminologii onkologicznej, jest ujednoczony podział tych nowotworów w każdym narządzie na WD-NETs i niskozróżnicowane NECs. Ponadto NETs, podobnie jak wcześniej PanNETs, podzielono na trzy podtypy na podstawie stopnia histologicznej dojrzałości; G1, wysokodojrzałe, G2, średniodojrzałe i G3, niskodojrzałe. Kryterium podziału jest liczba figur podziału i indeks proliferacyjny Ki-67.

W klasyfikacji WHO 2019 precyzyjnie zdefiniowano kategorię nowotworów mieszanych, wprowadzając termin „mieszany nowotwór neuroendokrynnny” (MiNEN, *mixed neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasm*). W nowotworach trzustki wyróżniono trzy kategorie MiNEN z uwzględnieniem składnika acinarowego, przewodowego, NET i NEC.

Odrębności narządowe NENs trzustki w porównaniu z NENs rozwijającymi się w innych narządach układu pokarmowego wynikają z typu komórki i czynności lub braku czynności endokrynnnej nowotworów, która stanowi podstawę do ich podziału na dwie kategorie. W odniesieniu do nowotworów czynnych hormonalnie stosowane jest również nazewnictwo pochodzące od prezentujących je objawów klinicznych, jak *insulinoma*, *gastrinoma*, *VIPoma*, *glukagonoma*, *somatostatinoma*, *ACTHoma*, rakowiak z komórek enterochromafinowych, guz produkujący serotoninę.

Dodatkową cechą charakterystyczną wyłącznie dla NETs trzustki jest wyróżnienie w klasyfikacji WHO 2019 wariantów mikroskopowych odnoszących się do typu komórki guza; onkocytarnej, pleomorficznej i jasnokomórkowej oraz wariantu z tworzeniem torbieli. Klasyfikację WHO nowotworów trzustki nieczynnych i czynnych hormonalnie przedstawiono w tabeli 4 [42].

3.2.2. Czynniki prognostyczne nieczynnych guzów neuroendokrynnnych trzustki (PanNETs)

Ocena czynników prognostycznych w PanNETs odgrywa kluczową rolę w przewidywaniu przebiegu choroby i planowaniu leczenia. Spośród licznych parametrów prognostycznych, indeks proliferacyjny jest najważniejszą cechą mikroskopową dzielących chorych na grupy będące podstawą do rokowania i wyboru metody leczenia. Guzy z Ki-67 poniżej 20% z podziałem na PanNET G1 (do 3%) i PanNET G2 (3–20%) wykazują lepsze rokowanie od PanNET G3. Wiadomo, iż 5-letnie przeżycie PanNET G2 wynosi 62%, a PanNET G3 — 29%. Natomiast chorzy z rakiem neuroendokrynnym, drobno- lub wielkokomórkowym z Ki-67 powyżej

Tabela 4. Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) nowotworów neuroendokrynnnych trzustki z 2019 rok [42]

Mikrogruczolak neuroendokrynnny (8150/0)
Guzy neuroendokrynnne (8240/3)
Guzy neuroendokrynnne G 1, PanNET G1 (8240/3)
Guzy neuroendokrynnne G 2, PanNET G2 (8249/3)
Guzy neuroendokrynnne G 3, PanNET G3 (8249/3)
Guz neuroendokrynnny, hormonalnie nieczynny (8150/3)
Onkocytarne guzy neuroendokrynnne, hormonalnie nieczynny
Pleomorficzny guz neuroendokrynnny, hormonalnie nieczynny
Jasnokomórkowy guz neuroendokrynnny, hormonalnie nieczynny
Torbielowaty guz neuroendokrynnny, hormonalnie nieczynny
Guzy neuroendokrynnne hormonalnie czynne
<i>Insulinoma</i> (8151/3)
<i>Gastrinoma</i> (8153/3)
<i>VIPoma</i> (8155/3)
<i>Glukagonoma</i> (8152/3)
<i>Somatostatinoma</i> (8156/3)
<i>ACTHoma</i> (8158/)
Rakowiak z komórek enterochromafinowych (8241/3)
Guz produkujący serotoninę (8241/3)
Rak neuroendokrynnny (8246/3)
Rak neuroendokrynnny wielkokomórkowy (8013/3)
Rak neuroendokrynnny drobnokomórkowy (8041/3)
Mieszany nowotwór neuroendokrynnny i nie-neuroendokrynnny (MiNEN) (8154/3)
Mieszany rak groniasto-endokrynnny (8154/3)
Mieszany rak groniasto-neuroendokrynnny (8154/3)
Mieszany rak groniasto-endokrynnno-przewodowy (8154/3)
PanNET (<i>pancreatic neuroendocrine tumor</i>) — guz neuroendokrynnny trzustki; VIP (<i>vasoactive intestinal peptide</i>) — wazoaktywny peptyd jelitowy; ACTH (<i>adrenocorticotropin hormone</i>) — hormon adrenokortykotropowy; MiNEN (<i>mixed neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasm</i>) — mieszany nowotwór neuroendokrynnny i nie-neuroendokrynnny

20%, zwykle o wartości bliskiej 100%, rokują źle i ich 5-letnie przeżycie wynosi 16%.

Wielkość PanNET i rozległość naciekania są istotnymi czynnikami prognostycznymi. Cecha guza (pT) według klasyfikacji patologicznej guz-węzły chłonne-przerzuty odległe (pTNM, *pathological tumor–node–metastasis*) American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) określa stopień zaawansowania nowotworu [43]. Mikrogruczolaki średnicy poniżej 0,5 cm traktowane są jako łagodne i nie podlegają stopniowaniu. Jednak nie można przewidzieć, czy i kiedy mogą ulec progresji do PanNET. Natomiast guzy średnicy poniżej 2 cm, określane jako *low-grade* PanNETs, mają zwykle indolentny przebieg. Ryzyko powstawania przerzutów wiąże się ze średnicą powyżej 3 cm. Około 55–75%

Tabela 5. Stopień zaawansowania patomorfologicznego *pathological tumor–node–metastasis* (pTNM) nowotworów neuroendokrynych trzustki według klasyfikacji American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) 8. wydanie z 2017 roku [43]

Cecha guza (pT)	
TX	Guz nie został zbadany
T1	Guz ograniczony do trzustki, średnicy poniżej 2 cm
T2	Guz ograniczony do trzustki, średnicy od 2 do 4 cm
T3	Guz ograniczony do trzustki, średnicy powyżej 4 cm; lub guz naciekający dwunastnicę lub przewód żółciowy
T4	Guz naciekający przylegające narządy (żołądek, śledzionę, okrężnicę, nadnercze) lub ścianę dużych naczyń (pnia trzewnego, tętnicy krezkowej górnej)
Stan węzłów chłonnych (pN)	
NX	Regionalne węzły chłonne nie zostały zbadane
N0	Brak zajęcia regionalnych węzłów chłonnych
N1	Zajęcie regionalnych węzłów chłonnych
Przerzuty odległe (pM)	
M0	Brak odległych przerzutów
	Obecność odległych przerzutów
	<ul style="list-style-type: none"> • m1a — przerzuty ograniczone do wątroby • m1b — przerzuty do co najmniej jednego poza wątrobowego regionu (np. płuca, jajniki, odległe węzły chłonne, otrzewna, kości) • m1c — przerzuty zarówno do wątroby, jak i do regionów poza wątrobowych

PanNETs wykazuje cechy agresywnego przebiegu z inwazją poza narząd, przerzutami i/lub wznową. Po leczeniu operacyjnym 5-letnie przeżycie chorych wynosi 65–86%, a 10-letnie przeżycie — 45–68%. Natomiast 5-letnie przeżycie chorych z przerzutami wynosi 59%, a 10-letnie przeżycie zmniejsza się do 36%. W tabeli 5 przedstawiono klasyfikację pTNM AJCC/UICC 8 wydanie z 2017 roku [43].

Diagnoza patomorfologiczna uwzględnia ocenę czynników mikroskopowych i immunohistochemicznych ocenianych obowiązkowo oraz warunkowo. Przedstawiono je w tabeli 6.

W celowanym molekularnie sekwencjonowaniu wykazano obecność mutacji dotyczących genów: *TP53*, *KRAS*, *PIK3CA/PTEN* i *BRAF*. Mutacje w genach występujące w PanNET (*MEN1*, *DAXX*, *ATRX*) i mutacje charakterystyczne dla raków przewodowych (*SMAD4/DPC4*) są rzadko stwierdza się w PanNEC. Mutacje w genach *TP53*, *BRAF*, *PIK3CA*, *PTEN*, *WNT* i *CTNNB1* wykorzystywane są w terapii celowanej guzów [42].

Minimalny zakres badań patomorfologicznych

1. Minimalny raport histopatologiczny PanNEN trzustki powinien zawierać:

- typ histologiczny nowotworu z podziałem na WD-NET, NEC wielko- lub drobnokomórkowe lub MiNEN;
 - stopień histologicznej dojrzałości (G) odnoszący się do nowotworów wysokozróżnicowanych (PanNET G1, PanNET G2, PanNET G3) i NEC;
 - stopień zaawansowania pTNM według klasyfikacji TNM AJCC/UICC 8 wydanie 2017 (ważne jest, aby w każdym przypadku podać afiliację klasyfikacji);
 - ocenę marginesów chirurgicznych [I, 1]♦.
2. Rozpoznanie histopatologiczne NEN należy obowiązkowo potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi, oceniając ekspresję markerów neuroendokrynych synaptofizyny i CgA oraz aktywność proliferacyjną Ki-67 przy życiu przeciwciała MIB1 (*mindbomb homolog 1*) [I, 1]♦.

3.3. Diagnostyka endoskopowa

Klasyczna endoskopia przewodu pokarmowego na ograniczone znaczenie w diagnostyce PanNETs [12–14].

Stwierdzenie w czasie badania górnego odcinka przewodu pokarmowego mnogich owrzodzeń o nietypowym umiejscowieniu (dalsza część dwunastnicy lub jelito czcze), współistnienie ciężkiego zapalenia przelyku i nawroty wrzodów po leczeniu farmakologicznym lub operacyjnym sugerują celowość podjęcia diagnostyki w kierunku *gastrinoma*.

W rzadkich przypadkach PanNETs, zarówno czynne, jak i nieczynne hormonalnie, mogą powodować ucisk na drogi żółciowe i w takiej sytuacji po wykorzystaniu nieinwazyjnych metod diagnostycznych można podjąć próbę uzyskania materiału do badania histopatologicznego w czasie protezowania dróg żółciowych podczas endoskopowej pankreatocholangiografii wstecznej.

3.4. Badania ultrasonograficzne

3.4.1. Ultrasonografia przezbrzuszną

Czułość konwencjonalnych badań ultrasonograficznych (USG, *ultrasonography*), najczęściej wykonywanych jako badania pierwszego rzutu w detekcji zmian pierwotnych i w ocenie stopnia zaawansowania choroby, jest niska dla guzów małych. Średnio USG wykrywa około 39% zmian pierwotnych typu *insulinoma* i *gastrinoma* [43]. Czułość tej metody jest większa w detekcji zmian przerzutowych do wątroby i wynosi wtedy 82–88%, a specyficzność — 92–95%. Dla guzów większych, najczęściej niewydzielających guzów trzustki i późno rozpoznawanych *glukagonoma*, czułość przezbrzusznego USG jest wyższa [12, 14, 45].

Obecnie w diagnostyce ultrasonograficznej stosuje się środki kontrastujące trzeciej generacji, będące mikro-pęcherzykami gazu otoczonymi fosfolipidami, o dłu-

Tabela 6. Czynniki prognostyczne w guzach neuroendokrynych trzustki (PanNETs) oceniane mikroskopowo i immunohistochemicznie

Czynnik prognostyczny	Metoda badania	Oceniany w rutynowej diagnostyce?
Wielkość guza	Badanie makroskopowe Ocena w cm	Tak, obowiązkowo
Inwazyjność: • inwazja naczyń • naciekanie tkanek poza trzustką	Ocena mikroskopowa	Tak, obowiązkowo
Martwica	Ocena mikroskopowa	Nie jest wymagana
Stopień histologicznej dojrzałości	Ocena mikroskopowa NET G1, NET G2, NET G3, NEC	Tak, obowiązkowo
Stopień zaawansowania	Ocena mikroskopowa wg pTNM	Tak, obowiązkowo
Liczba figur podziału	Ocena mikroskopowa	Tak, obowiązkowo
Indeks proliferacyjny Ki-67	Badanie immunohistochemiczne	Tak, obowiązkowo
Chromogranina A	Badanie immunohistochemiczne	Tak, obowiązkowo
Synaptofizyna	Badanie immunohistochemiczne	Tak, obowiązkowo
PTEN	Immunohistochemiczna ocena utraty ekspresji	Nie, warunkowo
PR	Immunohistochemiczna ocena utraty ekspresja	Nie, warunkowo
CK19	Immunohistochemiczna ekspresja	Nie, warunkowo

NET (*neuroendocrine tumor*) — guz neuroendokryny; NEC (*neuroendocrine carcinoma*) — rak neuroendokryny; pTNM — *pathological tumor–node–metastasis*; PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) — homolog fosfatazy i tensyny; PR (*progesterone receptor*) — receptor progesteronu; CK19 (*cytokeratin 19*) — cytokeratyna 19; G (*grade of histological maturity*) — stopień histologicznej złośliwości

gim czasie półtrwania w krwiobiegu i wzmocnieniu skali szarości zależnym od perfuzji. Ultrasonografia ze wzmocnieniem kontrastowym (CEUS, *contrast enhanced ultrasound*) jest szczególnie użyteczna w ocenie guzów neuroendokrynych zarówno w trzustce, jak i ich przerzutów w wątrobie ze względu na bardzo dobre unaczynienie tych zmian, co pozwala odróżnić PanNET od gruczolakoraka [46, 47]. Zarówno zmiany PanNET, jak i przerzuty PanNET do wątroby zwykle wykazują jednorodny typ wzmocnienia w fazie tętnicznej — przed wdrożeniem leczenia odpowiednio u 90,7% i 83,9% [46]. Wraz z wypłukiwaniem się środka kontrastującego, w fazie żyłnej badania, echogeniczność szybko ulega zmniejszeniu [46, 48]. Stwierdzono zależność między wzorem wzmocnienia a niską aktywnością proliferacyjną — co się z tym wiąże — niskim stopniem złośliwości guza [46]. Badanie CEUS bardzo dobrze nadaje się do monitorowania odpowiedzi na leczenie zmniejszające stopień unaczynienia zmiany, co pozwala wydłużać okres między kontrolnymi CT jamy brzusznej [46, 49]. Za pomocą CEUS można wykryć guzy o średnicy mniejszej niż 2 cm z czułością podobną do ultrasonografii endoskopowej (EUS, *endoscopic ultrasonography*) (95%). W odniesieniu do PanNEN czułość metody sięga 94%, swoistość — 96%, pozytywna wartość predykcyjna — 75%, a negatywna wartość predykcyjna — 99%. Badanie CEUS wykazuje 82-procentową czułość dla

rozpoznawania i oceny morfologii zmian ogniskowych w wątrobie [46].

3.4.2. Ultrasonografia endoskopowa (EUS)

Obecnie uważa się, że EUS jest najczulszą metodą wykrywania PanNETs — zwłaszcza małych o średnicy < 2 cm (nawet 1–2 mm), mimo że w porównaniu z obrazowaniem CT i rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) w znacznie większym stopniu zależy od doświadczenia operatora. Czułość metody szacowana jest na 57–94%, a swoistość 98,0% ze wskaźnikiem wiarygodności dla wyniku dodatniego 11,1 [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 5,34–22,8] i wyniku ujemnego 0,17 (95% CI: 0,13–0,24), co oznacza, że prawidłowy wynik EUS praktycznie wyklucza obecność guza trzustki [50].

Dla porównania badanie CT wykazuje czułość 100% w odniesieniu do zmian > 20 mm, ale zawodzi już w 15% przypadków zmian o średnicy ≤ 20 mm i 68,4% < 10 mm, co powoduje że średnia czułość, podobnie jak MRI wynosi 73% (39–94%) [51].

W przypadku małych guzów insulinowych czułość EUS sięga 94–100% [51]. Również w guzach trzustki typu *gastrinoma* czułość jest bliska 100%, ale mniejsza się w zmianach wielogniskowych i zlokalizowanych pozatrzustkowo; w przypadku guzów gastrynowych zlokalizowanych w dwunastnicy

i poza mięszem trzustki czułość badania ocenia się na poziomie 50%.

W diagnostyce guzów trzustki preferowane są endoskopy z głowicą linearną, które pozwalają na przeprowadzanie pod kontrolą wzroku zabiegów diagnostycznych i terapeutycznych. Optymalny obraz cieśni, trzonu i ogona trzustki oraz pnia trzewnego, spływu wrotnego i naczyń śledzionowych uzyskuje się badaniem przez ścianę żołądka, głowy trzustki, żyły wrotnej i dróg żółciowych — przez ścianę opuszki dwunastnicy, a wyrostka haczykowatego — z części zstępującej dwunastnicy.

Badanie EUS pozwala na uzyskanie obrazu okolicy trzustkowo-żółciowej o wysokiej rozdzielczości bez zaburzeń wywołanych obecnością gazów jelitowych czy podskórnej tkanki tłuszczowej, które mają wpływ na wyniki ultrasonografii przezbrzuszej [53].

EUS pozwala na ocenę inwazji naczyń, czyli ocenę resekcyjności oraz ocenę odległości pomiędzy guzem a przewodem trzustkowym głównym, co wpływa między innymi na decyzje terapeutyczne (enukleacja *vs.* resekcja). Duże zmiany o charakterze PanNET mogą powodować ucisk na przewód trzustkowy główny, powodując skok kalibru widoczny w EUS (poszerzenie przewodu trzustkowego oraz jego naciek przemawiają za rozpoznaniem zmiany G2/G3), jednak częściej zwężenie wynika z włóknienia wtórnego do produkcji serotoniny [54].

W różnicowaniu guzów trzustki, zwłaszcza w przypadku wątpliwości dotyczących różnicowania z gruczolakorakiem, ale również na przykład śledzioną wewnątrztrzustkową, przydatne może być badanie EUS metodą dopplerowską i EUS z harmonicznym wzmocnieniem kontrastowym (CH-EUS, *contrast enhanced harmonic EUS*).

PanNET w odróżnieniu od raka przewodowego charakteryzuje bogate unaczynienie. EUS metodą dopplerowską pozwala na ocenę unaczynienia litych guzów trzustki (choć metoda nie daje możliwości oceny drobnych naczyń o wolnym przepływie krwi), a zastosowanie ultrasonograficznych środków kontrastowych (SonoVue lub Sonazoid) zwłaszcza w metodzie harmonicznym pozwala na ich różnicowanie [55–57].

Elastografia EUS pozwala na ocenę elastyczności („twardości”) tkanek i może być dobrą metodą uzupełniającą dla biopsji cienkoigłowej w różnicowaniu ogniskowych złośliwych i łagodnych zmian trzustki. Technika dynamicznej elastografii EUS kodowanej kolorem (gdzie odpowiednio kolor czerwony oznacza tkankę miękką, niebieski — twardą, sztywną typową dla zmian złośliwych, a zielony — strukturę o pośredniej twardości) cechuje się 99-procentową czułością i 74-procentową specyficznością [58].

Kolejną metodą diagnostyczną opartą na EUS jest igłowa konfokalna laserowa endomikroskopia (nCLE-EUS, *needle-based confocal laser endomicroscopy*) — jest ona głównie przydatna w różnicowaniu zmian torbielowatych z czułością wykrywania PanNET wynoszącą 100%, swoistością — 80–100% oraz wartością predykcyjną ujemną — 100% [59].

Ultrasonografia endoskopowa daje możliwość pobrania materiału do badania patomorfologicznego ze zmian litych oraz zawartości zmian torbielowatych dla oceny serologicznej i oznaczenia markerów.

Materiał do badania patomorfologicznego pod kontrolą EUS można uzyskać drogą:

- biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (EUS-FNA, *EUS-guided fine-needle aspiration*);
- biopsji gruboigłowej (EUS-FNB, *EUS-guided fine-needle biopsy*)

Podczas procedury wykorzystuje się specjalne igły o średnicy 19, 22 i 25 G. Pozwalają one na uzyskanie materiału do badania cytologicznego bądź — dzięki specjalnej budowie końcówki igły (np. Procore®, Acquire™ czy SharkCore™) — materiału tkankowego. Preferowaną metodą uzyskania materiału do badania patomorfologicznego jest EUS-FNA. Czułość metody szacuje się na 80–90%, a swoistość na 96%. Wydolność diagnostyczną badania zwiększają odpowiednie techniki pobrania materiału czy bezpośrednia ocena materiału *on-site* przez patomorfologa (metoda ROSE — *rapid-on-site evaluation*) [60, 61].

Powikłania związane z pobraniem materiału pod kontrolą EUS są rzadkie i nie wykazano różnic w częstości ich występowania pomiędzy EUS-FNA i EUS-FNB. Do najczęstszych należą przejściowe dolegliwości bólowe w jamie brzusznej lub w klatce piersiowej, niemniej jednak u 1% chorych po nakłuciu trzustki obserwuje się ostre zapalenie tego narządu. Rzadziej występuje krwawienie do światła lub poza światło przewodu pokarmowego (0,69%), zakażenie (0,44%) i perforacja (0,21%). W celu zminimalizowania tych powikłań przed wykonaniem biopsji obowiązują ogólne zasady dotyczące modyfikacji leczenia przeciwkrzepliwego i przeciwplatekowego (biopsję pod kontrolą EUS zalicza się do zabiegów endoskopowych związanych z wysokim ryzykiem krwawienia), a w przypadku nakłuwania zmian torbielowatych — profilaktyka antybiotykowa [62].

Diagnostyczna EUS pozwala na:

- zlokalizowanie małych zmian o charakterze PanNET (głównie produkujących insulinę i gastrynę) rozpoznanych na podstawie objawów klinicznych i/lub biochemicznych, gdy wynik badania z zastosowaniem innych nieinwazyjnych metod jest negatywny;

- diagnostykę obrazową hormonalnie nieczynnych PanNETs;
- różnicowanie PanNET z rakiem gruczołowym dzięki wykorzystaniu środków kontrastowych, elastografii oraz pobraniu materiału do badania histopatologicznego/cytologicznego [13].

Istnieją doniesienia wykazujące bezpieczeństwo zastosowania strategii „*watch-and-wait*” w stosunku do małych niewydzielających PanNETs o średnicy < 2 cm [2, 63].

Warto w tym miejscu podkreślić, że jeśli zmiana taka jest dobrze widoczna w przezbrzuszej ultrasonografii, nie ma potrzeby prowadzenia nadzoru za pomocą EUS.

Badanie EUS pozwala na oznakowanie tuszem (EUS-FNT, *EUS-fine-needle-tattooing*) lub wprowadzenie znaczników (EUS-F, *EUS-guided fiducial implantation*) do małych zmian przed planowanym leczeniem operacyjnym, co umożliwi ich szybsze śródoperacyjne odnalezienie. Zastosowanie tej metody ma znaczenie zwłaszcza w przypadku zabiegów laparoskopowych, podczas których nie ma możliwości kontroli palpacyjnej. Poza tym precyzyjna lokalizacja zmiany pozwala na osiągnięcie adekwatnego marginesu resekcji oraz zachowanie zdrowej tkanki trzustkowej. Należy jednak podkreślić, że znakowanie może spowodować ostre zapalenie trzustki [64, 65].

Szczególnym wskazaniem do wykonania EUS jest MEN-1 oraz zespół von Hippel-Lindau. Częstość występowania zmian o charakterze neuroendokrynnym w trzustce u tych chorych ocenia się na 40–80%. Guzy hormonalnie czynne można rozpoznać wcześniej ze względu na typowe objawy kliniczne i biochemiczne, jednak guzy hormonalnie nieczynne (ok. 50% zmian) są u większości chorych rozpoznawane późno, co wiąże się z złym rokowaniem. Pomimo kontrowersji dotyczących optymalnej metody nadzoru oraz odstępów pomiędzy badaniami EUS lub MRI są rekomendowane jako metody monitorowania co 6–12 miesięcy, ponieważ wczesne wykrycie zmiany w trzustce pozwala na radykalne leczenie [66–69].

3.4.3. Wewnątrzprzewodowa endoskopowa ultrasonografia

Wewnątrzprzewodowa endoskopowa ultrasonografia (IDUS, *intraductal ultrasonography*) może przewyższać EUS w wykrywaniu PanNEN. W tej metodzie sondę o średnicy 2 mm wprowadza się do przewodu Wirsunga przez kanał duodenoskopu [12, 14].

3.4.4. Śródoperacyjne badanie USG

Śródoperacyjne badanie USG (IOUS, *intraoperative ultrasound*) ma podobną jak EUS czułość w detekcji niedużych PanNENs. Dokładność badania w połączeniu ze śródoperacyjną oceną palpacyjną wynosi do 97%.

W przypadku *gastrinoma* precyzyjność badania w obrębie trzustki jest bliska 100%, przy położeniu pozatrzustkowym spada do 58%. Śródoperacyjne badanie USG pozwala także na detekcję guzów wieloogniskowych i zmian przerzutowych w obrębie wątroby oraz ocenę odległości guza, zwłaszcza niewielkiego, od przewodu trzustkowego, celem właściwej kwalifikacji pacjenta do resekcji bądź enukleacji zmiany [70]. Badanie IOUS wykonuje się także podczas laparoskopii [12, 14].

3.5. Tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny

Obecnie do diagnostyki patologii trzustki, zgodnie z aktualnymi wytycznymi, stosuje się badania wielofazowe wykonywane z użyciem spiralnej wielorzędowej tomografii komputerowej (MDCT, *multidetector computed tomography*) i MRI. Metody te mają przede wszystkim znaczenie w ocenie stopnia zaawansowania choroby nowotworowej i w monitorowaniu odpowiedzi na terapię [12, 14]. Są one również przydatne w ocenie lokalizacji anatomicznej i resekcyjności zmiany pierwotnej [12, 14]. Czułość poszczególnych metod obrazowania zależy od lokalizacji i typu guza [12, 14].

3.5.1. Tomografia komputerowa

Tomografia komputerowa (CT) jest najbardziej popularną metodą obrazowania patologii trzustki, w tym nowotworów neuroendokrynnych. Wynika to z jej szerokiej dostępności, krótkiego czasu badania, powtarzalności badań oraz dużej rozdzielczości przestrzennej metody, pozwalającej na wykonywanie wielopłaszczyznowych rekonstrukcji niezbędnych dla oceny resekcyjności zmiany oraz zaplanowania zabiegu operacyjnego [12, 14]. Protokół badania wielofazowego trzustki w CT przedstawiono w tabeli 7.

Przed podaniem środka kontrastowego F-PanNENs są zazwyczaj izodensyjne, rzadko hipodensyjne w stosunku do pozostałego mięszu trzustki, doskonale widoczne są natomiast zwapnienia. Większość guzów jest bogato unaczyniona (*insulinoma* — 80%), dlatego w fazie tętnicznej w MDCT ulegają intensywnemu wzmocnieniu. Podobnie zachowują się przerzuty. W związku z tym badanie MDCT powinno obejmować w fazie tętnicznej zarówno trzustkę, jak i wątrobę. Na tym etapie badania możliwa jest także ocena relacji guz–tętnice trzewne oraz ocena ewentualnych wariantów unaczynienia tętniczego pola trzustkowego, co może mieć kluczowe znaczenie w planowaniu leczenia operacyjnego [2]. Ocena w fazie mięszowej ogranicza się do trzustki i dotyczy morfologii guza i stopnia wypłukiwania kontrastu. Faza żylna-wrotna ponownie obejmuje trzustkę wraz z wątrobą oraz naczyniami układu wrotnego [2, 12, 14, 71]. Część badaczy proponuje wykonywanie badania także w fazie

Tabela 7. Protokół badania wielofazowego trzustki w tomografii komputerowej (CT)

Badanie wielofazowe trzustki u pacjentów z NET: jako przygotowanie do badania zaleca się wypełnienie żołądka i dwunastnicy wodą — 1000 ml niegazowanej wody podane doustnie w ciągu 30–45 minut przed badaniem		
Faza badania i zakres	Czas od początku podania kontrastu/grubość warstwy	Znaleziska
Przed podaniem kontrastu badanie jamy brzusznej od kopuł przepony do talerzy biodrowych	Do 5 mm	Zwapnienia w obrębie guza
Faza tętnicza — obejmuje badanie jamy brzusznej	~20–25 s po <i>i.v.</i> podaniu kontrastu (uruchamiana np. z funkcji smart prep/do 1,5 mm)	Zwykle intensywne wzmocnienie NENs, zwłaszcza G1 i G2, ocena resekcyjności guza względem naczyń tętniczych Ocena warunków anatomicznych w polu trzustkowym
Faza mięsowa = późna tętnicza — obejmuje wątrobę i trzustkę	~35–50 s (10 s po fazie tętniczej)/do 1,5 mm	Wysokozróżnicowane NETs mogą już ulegać wypłukaniu, nowotwory niskozróżnicowane: NET G3 i NEC powoli zaczynają się wzmacniać
Faza wrotna — obejmuje jamę brzuszną	~55–70 s (20–30 sekund po fazie mięsowej)/do 2,5 mm	Wysokozróżnicowane guzy neuroendokrynne zwykle izodensyjne z mięszem trzustki, guzy niskozróżnicowane powoli ulegają wzmocnieniu Ocena warunków anatomicznych w polu trzustkowym — ocena resekcyjności guza względem naczyń żylnych
Faza opóźniona — obejmuje trzustkę; wykonywana warunkowo, jeśli są wątpliwości co do morfologii zmian w trzustce w wymienionych fazach	150–180 s/do 2,5 mm	Dalsze gromadzenie kontrastu w niskozróżnicowanych nowotworach z bogatą komponentą łącznotkankową Guz hiperdensyjny względem mięszu trzustki

NEN (*neuroendocrine neoplasm*) — nowotwór neuroendokrynny; NET (*neuroendocrine tumour*) — guz neuroendokrynny; NEC (*neuroendocrine carcinoma*) — rak neuroendokrynny; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie

opóźnionej 150–180 s po podaniu kontrastu w celu dalszej oceny stopnia wypłukiwania kontrastu z guza [12, 14, 72]. Zaleganie kontrastu w PanNET powyżej 150 s wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem guza, podobnie jak mierne wzmocnienie w fazie tętniczej [73, 74]. Przy jednoznacznym obrazie szybkiego, intensywnego wzmocnienia w fazie tętniczej można odstąpić od wykonania fazy opóźnionej. W typowych guzach neuroendokrynych kontrastowe wzmocnienie guza powinno ulec zmniejszeniu w fazie opóźnionej względem tętniczej o co najmniej o 60 j.H. Inne typy wzmocnienia w PanNEN to nierównomierne wypłukiwanie kontrastu (z ponad 1/2 lub mniej niż 1/2 masy guza) bądź wolnonarastające wzmocnienie, kiedy guz jest lepiej widoczny w fazie równowagi, w której mięsz zdrowej trzustki zmniejsza pochłanianie. W ten sposób zachowują się guzy z dużą ilością tkanki łącznej. Tak więc w fazie mięsowej i opóźnionej guzy neuroendokrynne nie zawsze są izodensyjne, a co się z tym wiąże — niedostrzegalne w badaniu CT. Niektóre bowiem guzy w tych fazach badania utrzymują swoje wzmocnienie lub dopiero rozpoczynają proces gromadzenia kontrastu. Guzy ulegające miernemu wzmocnieniu, zwłaszcza w fazie tętniczej, są najczęściej guzami niskozróżnicowanymi, a więc stopień wzmocnienia koreluje z czasem przeżycia chorych [12, 14, 73, 75–78]. Większe wzmocnienie kojarzone jest z lepiej rozwiniętym unaczynieniem

w badaniu histopatologicznym i łączy się niższym stopniem zaawansowania guza [74, 78, 79].

NF-PanNETs wykazują słabsze wzmocnienie po podaniu środka kontrastowego i są niejednorodne z powodu obszarów martwicy. Zwapnienia w gruczolakorakach występują bardzo rzadko, natomiast w czynnych i nieczynnych hormonalnie PanNENs można je odnotować w przynajmniej 25% przypadków. W większych guzach stwierdza się poszerzenie przewodu trzustkowego i zanik mięszu narządu, co częściej dotyczy guzów NET G3 i NEC [78, 80]. Cechami jednoznacznie różnicującymi zmiany złośliwe od łagodnych są nacieki przylegających struktur i przerzuty odległe. Przerzuty do wątroby wykrywa się w tętniczej fazie badania jako obszary hiperdensyjne, podczas gdy w fazie wrotnej wypłukują się z kontrastu i są hipodensyjne [12, 14]. Częściej przerzuty dają guzy heterogenne, o nierównym wzmocnieniu, naciekające naczynia żyłne, mierne wzmocnienie guza w fazie żyłnej jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym [73, 78, 80].

Badanie MDCT dzięki skróceniu czasu skanowania, zmniejszeniu liczby artefaktów ruchowych oraz uzyskiwaniu cienkich (1–2 mm) przekrojów pozwala na wykonywanie rekonstrukcji wielopłaszczyznowych i przestrzennych, co ułatwia obrazowanie struktur poniżej 1 cm oraz umożliwia pełną ocenę nacieku guza na naczynia [76, 77]. Czułość MDCT ze wzmocnieniem kontrastowym i zastosowaniem 1-milimetrowych

warstw w rozpoznawaniu *insulinoma* sięga 85–94%, natomiast dla różnych typów NEN czułość wielofazowego CT wynosi 61–93%, a swoistość 71–100% [12, 13, 14, 16, 81]. Wykonanie badania cienką warstwą pozwala również na bardzo dokładną ocenę morfologii guza, w tym jego ograniczenia — słabo zdefiniowana granica guza jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym pozwalającym na odróżnienie guzów G3 od G1/G2 [80].

W codziennej praktyce rola CT w ocenie PanNEN polega na opisie morfologii guza z precyzyjnym określeniem jego lokalizacji. Natomiast w odniesieniu do nacieku przekraczającego granice narządu należy ocenić zajęcie przylegającej tkanki tłuszczowej, dwunastnicy, przewodu żółciowego wspólnego, żołądka, śledziony, pętli jelitowych, nadnerczy oraz rozległość nacieku na naczynia tętnicze i żyłne z podaniem informacji, jaką część naczynia oraz na jak długim odcinku obejmuje naciek. Opis powinien zawierać także informację na temat powiększonych lokalnych węzłów chłonnych oraz ocenę wątroby pod kątem obecności przerzutów. Na podstawie opisu CT powinno być możliwe dokonanie klasyfikacji guza w skali TNM [12, 14, 15]. Opis powinien także zawierać ocenę resekcyjności guza według kryteriów *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [12, 14, 82].

Aktualnie trwają prace nad wykorzystaniem sztucznej inteligencji do oceny różnych cech PanNETs zarówno w CT, jak i MRI, które pozwalałyby na lepszą obiektywizację oceny zmian i prognozowanie stopnia złośliwości zmiany [79, 83]. Badanie znaczenia frakcji objętości zewnątrzkomórkowej (EVF, *extracellular volume fraction*) w prognozowaniu stopnia złośliwości w PanNET jest również próbą obiektywizacji opisu guzów. Stwierdzono, że istnieje znamienne statystyczna różnica wartości EVF między guzami G1 a NEC [84].

3.5.2. Rezonans magnetyczny

Badanie MRI przy zastosowaniu optymalnego protokołu badania ma podobną czułość w diagnostyce PanNEN jak CT, i sięga 79% (54–100%) [13]. Natomiast MRI przewyższa CT pod względem rozpoznawania przerzutów w wątrobie, czułość MRI wynosi 75% (od 70% do 80%), a maksymalny poziom specyficzności osiąga 98% [13]. Podobnie MRI przewyższa CT w ocenie rozsiewu do mózgowia i kości [13]. Badanie to oferuje wyższą rozdzielczość tkankową w połączeniu z obrazowaniem wielopłaszczyznowym. Ograniczeniem metody jest jej mniejsza dostępność niż CT, wyższa cena, dłuższy czas badania i niezbędna współpraca z pacjentem. Metoda jest zalecana szczególnie u młodszych pacjentów, ponieważ nie wymaga stosowania promieniowania jonizującego, a także u tych osób, u których obraz CT był niejednoznaczny. NETs są hipointensywne w obrazach T1-zależnych i hiperintensywne w obrazach

T2-zależnych. Dożylnie podanie kontrastu zwiększa czułość metody [12, 14, 71]. W badaniu wielofazowym po dożylnym podaniu kontrastu wzmacniają się zgodnie z podanym powyżej wzorcem wzmocnień dla CT. Dla oceny zmian przerzutowych w wątrobie zaleca się podanie kontrastu hepatotropowego (tab. 8) [2, 85].

Aby zwiększyć rozdzielczość przestrzenną, po podaniu środków kontrastujących (CM, *contrast media*) akwizycję danych należy wykonywać cienką warstwą (1–2 mm), 3D, w sekwencji T1 i *fatsat* (FS). W spektroskopii MRI, wykorzystującej zjawisko przesunięcia chemicznego, możliwe jest określenie składu chemicznego tkanek. Relatywnie zwiększona zawartość lipidów w NENs ułatwia różnicowanie w sytuacjach wątpliwych.

W ostatnich latach do użytku wprowadzono obrazowanie międzykomórkowej dyfuzji cząsteczek wody (DWI, *diffusion weighted imaging*). NETs, szczególnie te z dużą zawartością tkanki łącznej, powodują ograniczenie dyfuzji cząsteczek wody, co generuje intensywny sygnał w sekwencji DWI z towarzyszącym obniżeniem rzeczywistego współczynnika dyfuzji (ADC, *apparent diffusion coefficient*) [12, 14, 86].

Obiecujące wydaje się spostrzeżenie, że lepiej zróżnicowane PanNETs reprezentują wyższą wartość w mapach ADC niż PanNECs [12, 14, 85]. Sekwencja DWI jest bardzo cennym narzędziem w ocenie ewentualnych przerzutów w wątrobie, węzłach chłonnych i ich różnicowaniu [2].

3.6. Diagnostyka radioizotopowa

Obrazowanie receptorów somatostatynowych (SRI, *somatostatin receptor imaging*) w PanNEN stosowane jest jako metoda z wyboru we wstępnej ocenie zaawansowania klinicznego, diagnostyce wczesnej wznowy, monitorowaniu choroby i podejmowaniu decyzji terapeutycznych. W metaanalizie Calabro i wsp. (18 publikacji) oceniono czułość i specyficzność SRI u pacjentów z PanNET odpowiednio na 79,6% (95% CI: 71–87%) i 95% (95% CI: 75–100%), a wskaźnik detekcji ogniska pierwotnego na 81% [86]. Mapelli i wsp. przeanalizowali wyniki dwutorowego obrazowania molekularnego (^{68}Ga]Ga-DOTA-DPhe¹-Tyr³-Octreotide (^{68}Ga]Ga-DOTATOC) i 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (^{18}F]FDG PET)) u pacjentów z PanNEN będących kandydatami do leczenia operacyjnego, mając na celu określenie możliwych wskaźników oceny danych obrazowych do przedoperacyjnej analizy bardziej agresywnych fenotypów [88]. W swojej pracy analizowali półilościowo standaryzowaną wartość wychwytu (SUV, *standardized uptake value*) max i średnią zarówno dla ^{68}Ga]Ga-DOTATOC PET, jak i ^{18}F]FDG PET, gęstość receptorów somatostatynowych (SRD) i całkowitą gęstość receptorów somatostatynowych (TLSRD, *total lesion somatostatin receptor density*) dla ska-

Tabela 8. Protokół badania wielofazowego trzustki w obrazowaniu za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) [85]

Sekwencje niezbędne w badaniu MRI trzustki	
Sekwencja (wszystkie sekwencje obejmują trzustkę wraz z całą wątrobą dla oceny przerzutów)	Znaleziska
Sekwencje T1-zależne z saturacją tłuszczu	Obniżona intensywność sygnału w zmianach typu NET. Porównanie obrazów z saturacją tłuszczu z obrazami bez saturacji tłuszczu dla oceny jego zawartości w zmianie
Obrazy T2-zależne z saturacją tłuszczu Grubość warstwy do 3–4 mm	Różnicowanie torbielowatych i litych nowotworów neuroendokrynych
Obrazy T2-zależne bez saturacji tłuszczu Grubość warstwy do 3–4 mm	Różnicowanie torbielowatych i litych nowotworów neuroendokrynych
Obrazowanie dyfuzyjne (DWI + ADC)	Różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych Ocena zmian przerzutowych w wątrobie
Badanie dynamiczne — wielofazowe (z kontrastem) w sekwencji T1-zależnej (GRE) Zalecany przepływ kontrastu 2 ml/s Grubość warstwy do 3 mm	Różnicowanie zmian ogniskowych zależnie od ich stopnia wzmocnienia — hiperwaskularnych w fazie tętnicznej/trzustkowej (guzy neuroendokryne) Różnicowanie guzów bogato unaczynionych (hiperwaskularnych) od słabo unaczynionych (hipowaskularnych) oraz identyfikacja charakterystycznych typów wzmocnienia — jak w badaniu wielofazowym CT (faza tętnicza 25–40 s, faza wrotna 45–65 s, faza opóźniona = równowagi 180–300 s)
2D i 3D MRCP	Ocena lokalizacji guza względem przewodu Wirsunga, jeśli planowane jest wyluszczenie zmiany

NET (*neuroendocrine tumour*) — guz neuroendokryny; DWI (*diffusion weighted imaging*) — obrazowanie międzykomórkowej dyfuzji cząsteczek wody; ADC (*apparent diffusion coefficient*) — rzeczywisty współczynnik dyfuzji; GRE (*gradient echo sequences*) — sekwencja echa gradientowego; MRCP (*magnetic resonance cholangiopancreatography*) — cholangiopancreatografia rezonansu magnetycznego

nów [⁶⁸Ga]Ga-DOTATOC PET, metaboliczną objętość guza (MTV, *metabolic tumor volume*) i całkowitą glikolizę guza (TLG, *total lesion glycolysis*) dla skanów [¹⁸F]FDG PET. W badaniu SRI, SRD i TLSRD były jedynymi wskaźnikami istotnie związanymi z wielkością guzów (pT3 lub pT4 vs. z pT1 lub pT2; punkt odcięcia 18,34 (p = 0,0002) dla SRD i 275,41 (p = 0,0031) dla TLSRD; czułość i swoistość odpowiednio: 78,1 i 72,5% dla SRD oraz 75 i 66,7% dla TLSRD).

Obrazowanie PET/CT z [¹⁸F]FDG najczęściej wykonywane się w przypadku guzów G3 i tych z Ki-67 ≥ 10% — szczegółowe zalecenia w przypadku PanNET nie odbiegają od ogólnych zasad postępowania w GEP-NET. W wielu ostatnio opublikowanych pracach podkreśla się wartość równoczesnego wykonywania obrazowania z [¹⁸F]FDG wraz z SRI w NET G3 trzustki przed planowanym leczeniem radioizotopowym znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*, znana również jako RLT, *radioligand therapy*), podkreślając przydatność [¹⁸F]FDG PET/CT w prognozowaniu wyników leczenia [89, 90]. Gdy wynik [¹⁸F]FDG PET jest pozytywny, wskazuje to na konieczność zastosowania bardziej agresywnego schematu leczenia. U pacjentów z PanNET G3 powinno się wykonywać zarówno obrazowanie SRI, jak i obrazowanie z [¹⁸F]FDG PET/CT, ponieważ pozwoliłoby to na wskazanie, którzy chorzy odnieśliby korzyść z leczenia PRRT, nawet jako leczenia pierwszej linii [91].

Podobnie jak w NEC o innej lokalizacji, a także w przypadku szybko progresujących PanNET lub w guzach nie wykazujących ekspresji receptorów somatostatynowych, uzasadnione jest poszerzenie diagnostyki o obrazowanie metaboliczne z [¹⁸F]FDG [92].

Przy wyborze metody obrazowania należy zwrócić uwagę, zwłaszcza u chorych, u których zastosowane metody leczenia nie przynoszą oczekiwanych rezultatów lub występuje nieoczekiwana progresja choroby, że może dojść do odróżnicowania części ognisk choroby i warto także w tych sytuacjach klinicznych sięgnąć do badania PET ze znakowaną glukozą.

Wyzwaniem w diagnostyce PanNETs ciągle mogą pozostawać małe guzy, w tym guz insulinowy, a także rzadkie guzy, na przykład z ektopowym wydzielaniem ACTH. W miarę dostępności, głównie w wyspecjalizowanych ośrodkach, można zastosować obrazowanie molekularne z [¹⁸F]F-DOPA, ze znakowanym analogiem dla receptora GLP-1, [¹¹C]C-metioninę [92]. Obrazowanie z [¹⁸F]F-DOPA, zgodnie z wytycznymi European Association of Nuclear Medicine (EANM) z 2017 roku, nie jest zalecane w PanNET ze względu na potencjalne ryzyko fałszywie dodatnich wyników w nowotworach nieneuroendokrynych trzustki, jak na przykład pseudopapilarny guz trzustki, gruczolak surowiczy trzustki [94, 95].

W przypadku trudności w uwidocznieniu ognisk łagodnego guza insulinowego, w miarę dostępności

metody, istnieją wskazania do obrazowania ze znakowanym analogiem GLP-1 [96].

Brand i wsp. opracowali bimodalną sondę (PET/fluorescencja) do obrazowania ekspresji receptorów dla GLP-1w trzustce i w guzach wywodzących się z wysp trzustkowych. Może ona pozwolić na przed- i śródoperacyjną ocenę ekspresji GLP-1R w tkankach guza, ułatwiając diagnostykę różnicową z hiperplazją komórek beta (NIPHS, *noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia*) oraz śródoperacyjne wykrycie w czasie rzeczywistym marginesów guza, nacieku nowotworowego lub pozostałości komórek nowotworowych w łożu operacyjnej [97].

Minimalny zakres badań obrazowych i radioizotopowych

1. Podstawowym badaniem jest wielofazowe CT/MRI, kolejnym badaniem jest SRI [V, 2A]♦.
2. EUS obecnie uważa się za najczulszą metodę wykrywania PanNETs (zwłaszcza małych o średnicy < 1 cm), pozwalającą na uzyskanie materiału do badania histopatologicznego i immunochemicznego [V, 2A]♦.
3. SRI można rozważyć jako badanie pierwszego wyboru w PanNET [V, 2A]♦.
4. W przypadku niewidocznienia ognisk guza insulinowego w SRI i EUS istnieją wskazania do badania ze znakowanym analogiem GLP-1 (badanie w chwili obecnej jest nier refundowane przez NFZ) [V, 2A]♦.
5. W przypadku PanNET G3 i G2 z Ki-67 $\geq 10\%$ należy rozważyć obrazowanie molekularne za pomocą [¹⁸F]FDG PET/CT i SRI celem stratyfikacji ryzyka bardziej agresywnego fenotypu PanNET [V, 2B]♦.
6. W NEC trzustki oraz w przypadku PanNETs szybko rosnących należy wykonać obrazowanie [¹⁸F]FDG PET/CT [V, 2A]♦.

4. Leczenie

4.1. Leczenie chirurgiczne

4.1.1. Leczenie chirurgiczne wysokozróżnicowanych guzów neuroendokrynnych G1/G2 trzustki

A. Zasady ogólne

Decyzję o rodzaju leczenia PanNET powinien podejmować wielospecjalistyczny zespół lekarzy mających doświadczenie w ich leczeniu [13].

Sporadyczne PanNET

Większość PanNETs o średnicy ≤ 2 cm ma charakter łagodny i charakteryzuje się umiarkowanym ryzykiem złośliwienia. W wybranych przypadkach guzy o średnicy ≤ 2 cm można obserwować. Dotyczy to guzów bezobjawowych, NF-PanNETs G1 i G2

o niskim indeksie proliferacyjnym (Ki-67%), zlokalizowanych szczególnie w głowie trzustki, przy braku radiologicznego podejrzenia złośliwości i po uwzględnieniu indywidualnych cech pacjenta (wiek, decyzja pacjenta, choroby współistniejące) [13, 18, 63, 98, 99]. Zalecenia niektórych towarzystw naukowych oraz wyniki niektórych publikacji zalecają obserwację guzów do wielkości 1 cm, pozostawiając decyzje dotyczące guzów 1–2 cm zespołowi leczącemu i pacjentowi [2, 100, 101]. Guzy > 2 cm, wymagają resekcji [13, 18, 98, 99].

Guzy objawowe i hormonalnie czynne, niezależnie od wielkości, najczęściej wymagają resekcji [2, 13, 98, 102].

PanNET towarzyszące MEN-1

Bezobjawowe oraz NF-PanNETs towarzyszące MEN-1 powinny zostać usunięte, jeśli ich średnica jest > 2 cm, towarzyszą im przerzuty do węzłów chłonnych (lub inne radiologiczne cechy złośliwości) oraz wykazują szybki wzrost (roczny przyrost > 0,5 cm) [13, 18, 102]. NF-PanNETs G1 i G2 o niskim Ki-67% mniejsze niż 2 cm mogą być obserwowane [13, 18, 102]. Obecność licznych guzków wymaga czasem resekcji całego narządu.

Guzy czynne hormonalnie wymagają najczęściej resekcji, odmienności dotyczą *gastrinoma* [13, 103].

Zabiegi operacyjne

Rodzaj leczenia chirurgicznego PanNET zależy od stopnia złośliwości guza, jego rozmiaru, lokalizacji, nacieku na narządy sąsiednie, obecności przerzutów odległych oraz stanu ogólnego pacjenta i możliwości kontroli objawów klinicznych. Pacjentów kwalifikuje się do leczenia radykalnego lub paliatywnego, wpływającego jedynie na poprawę jakości życia. W przypadku guzów położonych w głowie trzustki wykonuje się pankreatoduodenektomię, natomiast w przypadku guzów położonych w trzonie i ogonie — resekcję obwodową z usunięciem śledziony lub bez jej usunięcia. Odcinkowy nacieki na naczynia żyłne (żyłę wrotną i żyłę krezkową górną) nie powinien stanowić bezwzględnego przeciwwskazania do resekcji PanNET. W wybranej grupie pacjentów należy rozważyć zabiegi z resekcją i rekonstrukcją naczynia oraz resekcje wielonarządowe [2, 13, 102].

W wybranych przypadkach małych i dobrze odgraniczonych PanNETs można wykonać nietypowe resekcje, do których zalicza się wyluszczenie i resekcję środkowego segmentu, w tym również techniką laparoskopową [2]. Resekcję środkowego segmentu wykonuje się najczęściej w przypadku zmian małych, zlokalizowanych w trzonie trzustki. Warunkiem wyluszczenia jest łagodny charakter zmiany oraz zachowanie odległości guza od przewodu Wirsunga > niż 2–3 mm [2]. Wielkość guza jest najczęściej ograniczona do 2 cm. Wyluszczenie zmiany wiąże się z ryzykiem uszkodzenia

lub zamknięcia przewodu Wirsunga i wystąpienia związanych z tym powikłań pod postacią przetoki trzustkowej i ostrego pooperacyjnego zapalenia trzustki. Wykonanie resekcji dużego fragmentu trzustki może, oprócz wymienionych powikłań, wywołać wystąpienie objawów niewydolności funkcji egzo- i endokrynnej trzustki [104].

Ponieważ guzy trzustki są często złośliwe, podczas rozległej resekcji konieczne jest usunięcie regionalnych węzłów chłonnych (12–15 węzłów) [2, 105, 106]. W przypadku wyluszczenia i resekcji środkowego segmentu zaleca się pobranie próbnego jednego/kilku węzłów chłonnych [2]. W przypadku PanNET zaleca się wykonanie śródoperacyjnego USG.

Obecnie coraz częściej resekcje trzustki (szczególnie resekcje obwodowe i wyluszczenie) wykonuje się metodą laparoskopową lub przy użyciu robota, jednakże decyzję o metodzie leczenia „otwartej” lub małoinwazyjnej powinien podejmować specjalista chirurgii trzustki w ośrodku referencyjnym [13, 102, 107, 108].

W wybranych przypadkach guzów PanNETs G1 i G2 wykonuje się zabiegi cytoredukcyjne, zarówno guza pierwotnego, jak i zmian przerzutowych w wątrobie [2]. Uważa się, że zaawansowanych PanNETs G3 i NEC nie należy operować w przypadku potwierdzenia obecności rozsianych przerzutów, nie zaleca się również wykonywania zabiegów cytoredukcyjnych [2, 13].

B. Guzy hormonalnie czynne

Wśród guzów hormonalnie czynnych najczęściej występują *insulinoma* i *gastrinoma*, pozostałe występują rzadko (RF-PanNETs, *rare functioning pancreatic neuroendocrine tumours*). Guzy F-PanNETs wymagają resekcji chirurgicznej niezależnie od wielkości. Odmienności dotyczą gastrinomy w zespole MEN-1.

Gastrinoma, zespół Zollingera-Ellisona

Gastrinoma zlokalizowana jest najczęściej w głowie trzustki, w 60–90% jest guzem złośliwym z towarzyszącym zajęciem węzłów chłonnych [2]. Zaleca się radykalne usunięcie zmiany. Zakres zabiegów zależy od lokalizacji i wielkości guza, obejmując wyluszczenia, resekcje środkowego segmentu, resekcje dystalne oraz pankreatoduodenektomię z lymfadenektomią [2, 12, 14, 103].

Rola leczenia chirurgicznego pacjentów z rozpoznaniem ZES i ujemnym wynikiem przedoperacyjnych badań obrazowych (brak zobrazowania guza i określenia lokalizacji) pozostaje dyskusyjna [2, 18]. Należy rozważyć poddanie pacjentów z ZES, u których nie występują medyczne przeciwwskazania do zabiegu, eksploracji chirurgicznej przeprowadzonej przez chirurga z doświadczeniem w leczeniu NETs w celu poszukiwania guza pierwotnego [12, 14, 18]. Ponieważ

guzy o charakterze *gastrinoma* często są mnogie oraz występują w dwunastnicy, w czasie zabiegu chirurgicznego zaleca się dokładne badanie jamy brzusznej, pola trzustkowo-dwunastniczego z wykonaniem śródoperacyjnego USG [2, 13, 18]. Obecnie nie rekomenduje się rutynowej duodenotomii [2].

W ZES, który jest składową zespołu MEN-1, w przypadku guza/guzów o średnicy ≤ 2 cm leczenie chirurgiczne nie jest standardowo rekomendowane.

U pacjentów z licznymi i małymi guzami gastrynowymi tylko rozległa operacja (np. pankreatoduodenektomia lub całkowita resekcja trzustki) zapewniałaby radykalność. Zabiegi te nie są jednak rutynowo zalecane ze względu powikłania, dobre rokowanie odległe pacjentów z guzami o średnicy ≤ 2 cm oraz to, że u pacjentów z MEN-1/ZES nadmierne wydzielanie soku żołądkowego można dobrze kontrolować metodami farmakologicznymi [2, 13, 18].

Leczenia operacyjnego nie zaleca się, gdy guz jest > 2 cm [2, 13, 102]. Dla guzów w głowie trzustki, według niektórych autorów, zabiegiem zalecanym jest pankreatoduodenektomia, ponieważ zabiegi o mniejszej rozległości wiążą się z ryzykiem wznowy [13].

Insulinoma

Guzy typu *insulinoma* są w 85–95% łagodne [2]. Ze względu na objawy zaleca się leczenie chirurgiczne. W większości przypadków możliwe jest wyluszczenie guza, w pozostałych przypadkach (warunki anatomiczne, wielkość guza, podejrzenie zmiany złośliwej) konieczna jest bardziej rozległa resekcja [2, 102, 109]. W czasie zabiegu, jeżeli to możliwe, należy pobrać diagnostycznie węzeł/węzły chłonne. Zabieg można wykonać laparoskopowo [2, 102]. W przypadku braku zobrazowania guza i określenia jego lokalizacji nie zaleca się rutynowej eksploracji chirurgicznej w celu poszukiwania guza [2].

W wybranych przypadkach guzów insulinowych, zarówno u pacjentów z guzem sporadycznym, jak i z MEN-1 stosuje się ablacje przezskórne oraz pod kontrolą EUS z podaniem etanolu lub ablacją prądem o częstotliwości fal radiowych (RFA, *radiofrequency ablation*) [110–112].

Rzadko i bardzo rzadko występujące guzy czynne hormonalnie

W tej grupie guzów zaleca się radykalne leczenie, a zakres resekcji i usunięcia węzłów chłonnych odpowiada zabiegom wykonywanym z powodu *gastrinoma*.

C. Guzy hormonalnie nieczynne

leczenie bezobjawowych sporadycznych NF-PanNETs zależy od wielkości guza [13]. U chorych z guzami ≤ 2 cm G1 i G2 o niskim Ki-67 ($< 10\%$) można roz-

ważyc obserwację zmiany lub leczenie zachowawcze, szczególnie w przypadkach, które z powodu lokalizacji wymagałyby rozległych resekcji [13, 18, 113]. Wyjątek stanowią guzy z cechami inwazyjności (np. poszerzenie głównego przewodu trzustkowego, podejrzenie przerzutów do węzłów chłonnych). Ponieważ część guzów < 2 cm charakteryzuje się zajęciem węzłów chłonnych, celowe wydaje się pobranie do badania węzła/kilku węzłów chłonnych nawet w czasie zabiegów oszczędzających miąższ [13, 114].

Zalecenia niektórych towarzystw naukowych oraz wyniki części publikacji rekomendują obserwacje guzów do wielkości 1 cm, pozostawiając decyzje dotyczące guzów 1–2 cm zespołowi leczącemu i pacjentowi [2, 100, 101].

W przypadku NF-PanNETs w zespole MEN1 guzy są najczęściej stabilne i wolno rosnące, dlatego zasadę „*watch-and-wait*” można stosować, gdy rozmiar guza ≤ 2 cm [13]. W przypadku PanNETs > 2 cm zaleca się resekcję guza. Ze względu na wysokie ryzyko przerzutów do węzłów najczęściej konieczne jest wykonanie pankreatektomii (pankreatoduodenektomii lub resekcji dystalnej) z regionalną limfadenektomią [13, 101, 102].

D. Zaawansowane PanNETs/choroba przerzutowa

W przypadku zaawansowanych PanNETs celem resekcji jest redukcja masy guza, a w przypadku F-PanNETs dodatkowo zmniejszenie nasilenia objawów związanych z czynnością hormonalną [13].

Cytoredukcja masy guza jest przedmiotem dyskusji, jest brana pod uwagę u pacjentów z G1 i G2 (Ki-67 < 10%) oraz w przypadku braku obecności przerzutów poza jamą brzuszną [13]. Cytoredukcję rozważa się, gdy możliwe jest usunięcie ponad 90% masy guza, nawet w przypadku występowania przerzutów zlokalizowanych w wątrobie [13, 115].

Zabieg cytoredukcyjny guza można przeprowadzić wraz z resekcją i/lub ablacją zmian w wątrobie [116]. RFA ma zastosowanie, gdy liczba zmian ogniskowych w wątrobie jest mniejsza niż 10, a największa z nich ma średnicę mniejszą niż 5 cm (optymalnie 3 cm). Za celową uznaje się cytoredukcję zmian w wątrobie, gdy masę nowotworu można zmniejszyć o minimum 70% (szczególnie u pacjentów z F-PanNET lub zespołem rakowiaka) [2, 116–118].

Radykalne wycięcie przerzutów z wątroby jest złym standardem leczenia zaawansowanych PanNETs, dlatego w każdym przypadku, w którym resekcja jest możliwa, należy ją wykonać [116]. Metoda resekcji zależy od stanu ogólnego pacjenta, wielkości przerzutów, ich lokalizacji, liczby, i obejmuje wyluszczenie, wycięcie klinowe fragmentu wątroby, wycięcie segmentu (segmentów), resekcję nieanatomiczną lub hemihe-

patektomię. W wybranych przypadkach podkreśla się znaczenie jednoczesowej resekcji chirurgicznej guzów pierwotnych PanNETs z resekcją/cytoredukcją przerzutów do wątroby [2, 116, 119].

W przypadku nieresekcyjnych zmian przerzutowych w wątrobie podczas zabiegu należy wykonać cholecystektomię w celu uniknięcia powikłań niedokrwiennych pęcherzyka żółciowego w następstwie ewentualnego zastosowania (chemo)embolizacji. Inne metody leczenia przerzutów to terapie lokoregionalne (odmiany ablacji, embolizacji) oraz transplantacja wątroby. Przyjmuje się, że transplantację wykonuje się w wyselekcjonowanej grupie chorych z nasilonymi objawami związanymi z produkcją hormonów. Warunki kwalifikacji do transplantacji to: brak choroby pozawątrobowej, histologiczne potwierdzenie dobrze zróżnicowanego NET (G1/G2, Ki-67 < 10%), wcześniejsze usunięcie guza pierwotnego, przerzuty obejmujące < 50% objętości wątroby, choroba stabilna przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy, wiek < 60 lat [13, 102]. O kwalifikacji decyduje stan ogólny pacjenta.

W przypadku pacjentów, u których resekcja przerzutów z wątroby nie jest możliwa, jako leczenie paliatywne zaleca się selektywną embolizację tętnicy wątrobowej (HAE, *hepatic artery embolization*), chemoembolizację (TACE, *transarterial chemoembolization*) lub embolizację z użyciem radioizotopu (TARE, *transarterial radioembolization*, SIRT, *selective internal radiation therapy*) [13, 116]. RFA, krioablacja i ablacja mikrofalowa (MWA, *microwave ablation*) oraz nieodwracalna elektroporacja (IRE, *irreversible electroporation*) mają zastosowanie w guzach ≤ 5 cm [13, 116].

W wyjątkowych przypadkach rozważa się możliwość resekcji guza pierwotnego w IV stopniu zaawansowania (obecność nieresekcyjnych przerzutów w wątrobie) [2, 102, 120, 121].

Z powodu małej liczby przeprowadzonych badań nie określono jednoznacznych zaleceń dotyczących pacjentów z PanNET o nieznanym ognisku pierwotnym i przerzutami do wątroby, określających celowość zabiegu operacyjnego w poszukiwaniu ogniska pierwotnego z jednoczesową cytoredukcją przerzutów [122, 123].

Nie ustalono konsensusu dotyczącego resekcji zmian przerzutowych w otrzewnej [124, 125]. Przeprowadzenie resekcji należy rozważyć w ośrodku specjalistycznym z zastosowaniem leczenia wielokierunkowego [126]. Rekomenduje się usunięcie dostępnych przerzutowych zmian wewnątrzotrzewnowych. Współcześnie brakuje zaleceń odnośnie stosowania chemioterapii dootrzewnowej oraz śródoperacyjnej perfuzyjnej chemioterapii dootrzewnowej przeprowadzonej w hipertermii (HIPEC, *intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*) w połączeniu z chirurgią w leczeniu przerzutów otrzewnowych PanNET [127].

Paliatywne leczenie chirurgiczne

W przypadkach gdy wycięcie guza jest niemożliwe, wykorzystuje się paliatywne postępowanie chirurgiczne, które może wpłynąć na jakość życia. U pacjentów, u których wystąpiła żółtaczka mechanicznej, wskazane jest wykonanie zespolenia drogi żółciowej z jelitem lub drenażu drogi żółciowej. Gdy nieresekcyjny guz trzustki zaburza pasaż pokarmu przez dwunastnicę, zaleca się wykonanie zespolenia omijającego, najczęściej żołądkowo-jelitowego.

4.1.2. Leczenie chirurgiczne NET G3 i NEC trzustki

PanNETs G3 i NEC to bardzo rzadkie nowotwory stanowiące mniej niż 1% nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego. Nawet w 85% przypadków obserwuje się przerzuty w momencie ich rozpoznania [26, 128]. Do NETs G3 o wysokim Ki-67 i NECs, stosuje się większość zasad postępowania onkologicznego obowiązujących w gruczolakorakach trzustki.

U pacjentów z zaawansowanym i rozsiałym NEC trzustki, z powodu dużej agresywności tego nowotworu, nie zaleca się zabiegu chirurgicznego [2, 13].

U pacjentów z zaawansowanym i rozsiałym NET G3 należy rozważyć resekcję jako składnik leczenia skojarzonego, gdy możliwa jest resekcja R0. Nie zaleca się natomiast cytoredukcji przerzutów do wątroby [2].

Według niektórych autorów agresywna terapia lokoregionalna PanNET G3 z przerzutami do wątroby obejmująca termiczne metody ablacyjne oraz dowątrobowe terapie dotętnicze poprawia wyniki leczenia [129, 130].

Minimalny konsensus leczenia chirurgicznego

1. Bezobjawowe, NF-PanNETs, G1 i G2 o niskim Ki-67 (<10%), ≤ 2 cm, bez cech radiologicznej złośliwości, można obserwować [IV, 2A]♦. Zalecenia niektórych towarzystw naukowych oraz wyniki części publikacji rekomendują obserwację guzów do wielkości 1 cm, pozostawiając decyzje dotyczące guzów 1–2-centymetrowych zespołowi leczącemu i pacjentowi [V, 2A]♦.
2. Objawowe PanNETs, F-PanNETs niezależnie od wielkości oraz NF-PanNETs > 2 cm wymagają zabiegu chirurgicznego, najczęściej z usunięciem węzłów chłonnych [IV, 1]♦.
3. Sporadyczne guzy gastrynowe są wskazaniem do resekcji. Resekcji *gastrinoma* powinna towarzyszyć limfadenektomia [IV, 2A]♦.
4. U chorych z zespołem MEN-1/ZES, u których *gastrinoma* ma średnicę ≤ 2 cm, rutynowa resekcja chirurgiczna nie jest zalecana. U pacjentów z guzem o średnicy > 2 cm rekomenduje się jego resekcję. Zakres zabiegu powinien być dobierany indywidualnie dla każdego pacjenta. Gdy guz nie

jest widoczny w badaniach obrazowych, rozważa się poszukiwanie ogniska pierwotnego przez eksplorację chirurgiczną po indywidualnym ustaleniu wskazań [IV, 2A]♦.

5. *Insulinoma* jest wskazaniem do leczenia chirurgicznego [IV, 1]♦. Zaleca się zabiegi oszczędzające mięsz. W wybranych przypadkach guzów insulinowych można rozważyć zastosowanie terapii ablacyjnej [IV, 2A]♦.
6. W wybranych przypadkach, małych (≤ 2 cm), dobrze ograniczonych PanNETs G1–G2, można wykonać resekcję atypowe, do których zalicza się wyluszczenie i resekcję środkowego segmentu (konieczne pobranie węzłów chłonnych do badania histopatologicznego). Resekcje obwodowe i wyluszczenia guzów trzustki można przeprowadzić metodą laparoskopową [IV, 2A]♦.
7. Resekcję guza G1–G2 należy rozważyć nawet w przypadku obecności przerzutów w wątrobie. W przypadku zaawansowanych F-PanNETs jej celem jest redukcja masy guza i zmniejszenie nasilenia objawów. Cytoredukcję rozważa się, gdy możliwe jest usunięcie ponad 90% masy guza, nawet w przypadku występowania przerzutów zlokalizowanych w wątrobie [IV, 2A]♦.
8. Cytoredukcję przerzutów PanNET G1–G2 w wątrobie rozważa się w F-PanNET, gdy możliwe jest usunięcie ponad 70% masy guza [IV, 2A]♦.
9. W przypadku nieresekcyjnych przerzutów w wątrobie jako leczenie paliatywne zaleca się metody ablacyjne oraz embolizację [IV, 2A]♦.
10. Transplantację wątroby wykonuje się w wyselekcjonowanej grupie chorych z nasilonymi objawami, związanymi z produkcją hormonów. Korzyści z transplantacji odnoszą pacjenci w wieku poniżej 60 lat, bez przerzutów poza wątrobą, z niską ekspresją Ki-67 [IV, 2A]♦.
11. Nie zaleca się resekcji w zaawansowanych, rozsiałych NECs, natomiast w NETs G3 należy rozważyć resekcję jako składnik leczenia skojarzonego, gdy możliwa jest resekcja R0 [IV, 2A]♦.
12. Leczenie pacjentów z PanNET powinno być kompleksowe i prowadzone przez multidyscyplinarny zespół lekarzy, zabieg operacyjny zaś winien być wykonany w ośrodku specjalizującym się w chirurgii trzustki [IV, 2A]♦.

4.2. Leczenie endoskopowe

Leczenie PanNETs jest domeną chirurgii, choć w ostatnich latach zabiegi pod kontrolą EUS rozwijają się jako mniej inwazyjna w porównaniu z zabiegami operacyjnymi lokoregionalna metoda terapeutyczna [131, 132].

Skuteczność i występowanie powikłań zależą przede wszystkim od cech guza neuroendokrynne-

go (wydzielający *vs* niewydzielający), jego wielkości oraz stopnia zróżnicowania i stopnia histologicznej dojrzałości (cecha G), wpływając na wybór metody postępowania.

Endoskopowa ablacja PanNETs trzustki pod kontrolą EUS stanowi alternatywę leczenia chorych z hormonalnie czynnymi (produkującymi insulinę i gastrynę) i nieczynnymi guzami G1/G2 o średnicy ≤ 2 cm, którzy nie są kandydatami do leczenia operacyjnego lub odmawiają leczenia operacyjnego. Ze względu na często agresywny przebieg należy bardzo ostrożnie kwalifikować do leczenia ablacyjnego PanNETs wydzielające VIP, glukagon, ACTH.

Preferowaną metodą ablacji u chorych zarówno z hormonalnie czynnymi, jak i nieczynnymi Pan-NETs, jest ablacja z życiem fal o częstotliwości radiowej (EUS-RFA, *EUS-guided radiofrequency ablation*). Technika RFA polega na wykorzystaniu zjawiska termoablacji, czyli uszkodzenia tkanek pod wpływem ciepła powstającego na skutek przepływu prądu zmiennego o częstotliwości 300–500 kHz (odpowiadającej częstotliwości fal radiowych). Metoda jest stosunkowo bezpieczna pod warunkiem zastosowania profilaktycznej antybiotykoterapii, profilaktyki ostrego zapalenia trzustki przez doodbytnicze podanie diklofenaku oraz aspiracji płynu ze zmiany torbielowatej. Do leczenia nie powinni być kwalifikowani chorzy z guzami położonymi w odległości mniejszej niż 2 mm od przewodu trzustkowego głównego. Częstość występowania powikłań szacuje się na 3,5% [110, 112, 133, 137].

Obecnie wykorzystywane są głównie dwa urządzenia pozwalające na przeprowadzenie RFA zmian w trzustce: Habib EUS-guided RFA probe (EndoHPB, EMcision, Wielka Brytania) oraz EUSRA EUS-RFA system (Taewoong Medical Co, Gimposi, Gyeonggi-do, Korea Południowa). Wyniki ablacji są obiecujące, gdyż w 6. i 12. miesiącu po leczeniu całkowitą regresję opisywano odpowiednio w 64,2% oraz 85,7%, a ten opóźniony efekt tłumaczy się wystąpieniem reakcji immunologicznej na zastosowanie RFA [109]. Po zabiegu ablacji hormonalnie nieczynnych Pan-NETs zalecany jest nadzór EUS potwierdzający brak przepływu w zmianie.

Ablacja z zastosowaniem alkoholu (EUS-FNI, *EUS with fine-needle infusion*) jest metodą obecnie rzadziej stosowaną, gdyż wiąże się z większą częstością powikłań. Można ją przeprowadzić za pomocą iniekcji 95-procentowego etanolu, co prowadzi do zlikwidowania objawów u 94,7% chorych z małymi zmianami hormonalnie czynnymi o charakterze *insulinoma*, które wykazują homogenność po wzmocnieniu [138–140].

Zastosowanie alkoholu w stężeniu 99% 1:1 z lipiodolem pozwala na uzyskanie regresji lub stabilizacji zmian G1/G2 o średnicy ≤ 2 cm hormonalnie nieczynnych,

aczkolwiek sukces terapeutyczny obserwuje się tylko u 50–62,5% chorych [141].

Powikłania ablacji występują u 0–20% chorych i obejmują dolegliwości bólowe w jamie brzusznej, gorączkę, krwawienie oraz rozwój ostrego zapalenia trzustki.

Klasyczna endoskopia może być wykorzystana do leczenia objawowego zmian w przebiegu zaawansowanych PanNET:

- żółtaczkę mechaniczną na skutek ucisku dróg żółciowych przez guz lub zmiany przerzutowe (protezowanie dróg żółciowych) [142];
- niedrożności przewodu pokarmowego (protezowanie światła przewodu pokarmowego) [143, 144];
- tamowania krwawienia z przewodu pokarmowego [145];
- dolegliwości bólowych — neuroлиза splotu trzewnego (CPN, *celiac plexus neurolysis*) z wstrzyknięciem roztworu bupiwakainy w stężeniu 0,25%, a następnie 98-procentowego alkoholu [146].

Minimalny konsensus leczenia endoskopowego

1. Endoskopowa ablacja PanNETs trzustki pod kontrolą EUS stanowi alternatywę leczenia chorych z hormonalnie czynnymi (produkującymi insulinę i gastrynę) i nieczynnymi guzami G1/G2 o średnicy ≤ 2 cm, którzy nie są kandydatami do leczenia operacyjnego lub odmawiają leczenia operacyjnego [V, 2A]♦.

4.3. Leczenie systemowe

4.3.1. Analogi somatostatyny

Leczenie systemowe powinno być stosowane w celu opanowania objawów klinicznych związanych z guzem (leczenie objawowe) oraz kontroli wzrostu guza (leczenie antyproliferacyjne). Analogi somatostatyny (SSAs, *somatostatin analogs*) (oktreotyd, lanreotyd) zmniejszają sekrecję hormonów i substancji biologicznie czynnych, w związku z czym powodują zmniejszenie stopnia nasilenia objawów klinicznych, na przykład u pacjentów z *glukagonoma* i *VIPoma* [3, 13]. Z kolei wybór terapii antyproliferacyjnej, w tym SSAs (badania PROMID, CLARINET), zależy od rodzaju guza, jego cech patomorfologicznych, wielkości guza, dynamiki wzrostu guza, objawów klinicznych, a także wyniku obrazowania receptorów somatostatynowych (SRI, *somatostatin receptor imaging*) [3, 13, 147].

W wyborze leczenia systemowego należy się kierować pewnymi ogólnymi zasadami. SSA zaleca się (rekomenduje) jako terapię pierwszego rzutu u pacjentów z F-PanNEN, choć nie istnieje zbyt wiele dowodów potwierdzających ich efektywność [3]. U pacjentów z F-PanNEN G1 i G2 zakwalifikowanych do leczenia

operacyjnego (choroba lokalna lub lokoregionalna) SSA są zalecane (rekomendowane) w postępowaniu przedoperacyjnym jako leczenie objawowe. Ogólnie jednak SSA są zalecane (rekomendowane) jako terapia pierwszego rzutu w celu kontroli wzrostu guza (leczenie antyproliferacyjne) w zaawansowanych lub przerzutowych, wolno rosnących (wysokozróżnicowanych PanNENs G1, PanNENs G2) (SSTR, *somatostatin receptor*) (+) PanNENs (zarówno F-PanNENs, jak i NF-PanNENs) z Ki-67 do 10% [3, 13]. Zastosowanie SSAs można rozważyć w PanNEN G3 u pacjentów z silną ekspresją SSTR w badaniu receptorowym lub immunohistochemicznym, z małym zaawansowaniem choroby, jej powolnym przebiegiem [3]. Przy podejmowaniu decyzji o stosowaniu SSAs na ogół jest wymagana znajomość statusu SSTR(+), nie jest to jednak czynnik prognostyczny odpowiedzi na leczenie. SSA można również zalecać pacjentom z nieznanym statusem SSTR [13]. Efekty leczenia pacjentów SSTR(-) PanNEN G1, G2 są jednak niepewne. Ze względu na stosunkowo łagodny profil działań niepożądanych SSA, można jednak rozważyć ich zastosowanie w małych SSTR(-) PanNENs o powolnym przebiegu klinicznym [3].

Krótkodziałające SSA stosuje się w przypadku konieczności szybkiego opanowania objawów klinicznych F-NENs, w okresie okołoperacyjnym lub w wybranych przypadkach przed rozpoczęciem leczenia długodziałającymi SSA w celu oceny ich tolerancji (omówiono w pierwszej części zaleceń [24]).

SSA nie są leczeniem pierwszego rzutu w *insulinoma* (omówiono szczegółowo w pierwszej części zaleceń [24]).

SAA u pacjentów z zaawansowanym *insulinoma* SSTR(+) łagodzą objawy hipoglikemii. Z uwagi na ryzyko paradoksalnej hipoglikemii nie powinno się więc ich stosować w przypadkach z SSTR(-). Zamiast oceny ekspresji receptorowej można wtedy próbnie podać krótkodziałający oktreotyd [3]. W *insulinoma* można ewentualnie rozważyć pasireotyd z uwagi jego dość wysokie powinowactwo do SSTR3 i SSTR5 oraz fakt, że jego stosowanie wiąże się z występowaniem hiperglikemii [3, 148]. W przypadku złośliwych postaci *insulinoma* zastosowanie SSAs jako leku drugiego rzutu może się okazać skuteczne w łagodzeniu objawów choroby (omówiono w pierwszej części zaleceń [24]).

4.3.2. Leczenie ukierunkowane molekularnie (terapia celowana)

W Polsce dostępne są jedynie dwa leki ukierunkowane molekularnie: inhibitor szlaku m-TOR (*mammalian target of rapamycin*) — ewerolimus i inhibitor multikinas tyrozynowych — sunitynib. Oba leki są zarejestrowane w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko-(G1) lub średniozróżnicowanych (G2) PanNENs.

Optymalnym momentem włączenia leczenia celowanego powinna być wolno postępująca progresja choroby obserwowana na przestrzeni ostatnich 12 miesięcy, oceniana radiologicznie według klasyfikacji *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours 1.1* (RECIST 1.1) jako progresja choroby (PD, *progressive disease*) (pojawienie się nowych zmian lub wzrost zmian mierzalnych o przynajmniej 20%).

Na podstawie wyników dwóch kontrolowanych placebo analiz wykazano znamienne wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) o około 5,5–6 miesięcy w przypadku obu leków, a odsetek remisji wyniósł odpowiednio 5% u pacjentów przyjmujących ewerolimus i około 10% w grupie chorych leczonych sunitynibem [149, 150].

Ewerolimus

Ewerolimus jest lekiem doustnym, zalecanym w dawce dobowej 10 mg, którego skuteczność wykazano między innymi w badaniach klinicznych (RADIANT-1, RADIANT-3) z udziałem pacjentów z zaawansowanymi, progresującymi PanNENs G1 i PanNENs G2. Uzyskano wydłużenie czasu do progresji w grupie chorych uprzednio leczonych zarówno chemioterapią, jak i SSA (mPFS 9,7–16,6 miesiąca) [151–153].

Mediana przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wykazała korzystny trend w grupie ewerolimusu w porównaniu z placebo [44,0 miesiąca *vs.* 37,7 miesiąca; wskaźnik ryzyka (HR, *hazard ratio*): 0,94; $p = 0,3$] [152].

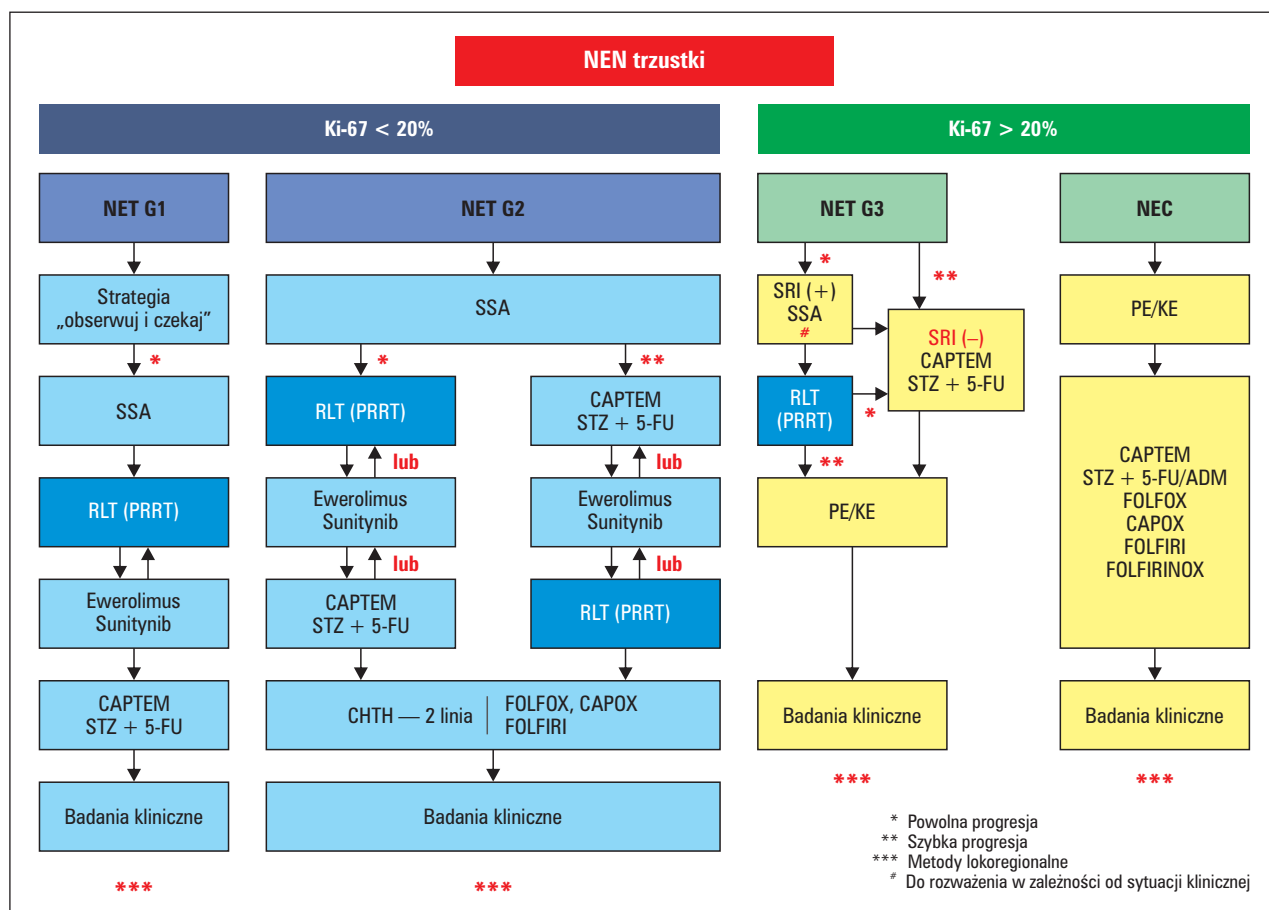
Wykazano skuteczność ewerolimusu w leczeniu hormonalnie czynnych guzów trzustki o typie *insulinoma* w zakresie kontroli glikemii [154], jak również w PanNENs z zespołem rakowiaka (RADIANT-2) [155].

Podobny efekt hipoglikemiczny stwierdzono w pojedynczych przypadkach PanNET z udziałem sunitynibu [156].

Stosowanie terapii celowanych w skojarzeniu z SSAs w leczeniu hormonalnie czynnych PanNENs jest praktyką standardową (hamowanie wzrostu guza i poprawa kontroli objawów).

Miejsce ewerolimusu w algorytmie postępowania terapeutycznego przedstawiono na rycinie 1, ale jest to jedynie aktualna propozycja uporządkowania sekwencji leczenia wymagająca dalszych dowodów z prospektywnych badań klinicznych (np. badania COMPETE porównującego ewerolimus z PRRT; badania SEQTOR porównującego streptozocynę (STZ) z ewerolimusem i innymi), badania kliniczne nadal trwają: NCT03049189, NCT02246127.

Obecnie brakuje dowodów na skuteczność terapii ewerolimusem w PanNEC, natomiast w niedużym retrospektywnym badaniu wykazano aktywność leku w grupie chorych z NET G3 z bardzo krótką medianą PFS wynoszącą 1,2 miesiąca [157].



Rycina 1. Algorytm postępowania terapeutycznego w miejscowo zaawansowanych, nieoperacyjnych lub przerzutowych nowotworach endokrynnych (NEN) trzustki. SSA (somatostatin analogues) — analogi somatostatyny; RLT (PRRT) radioligand therapy (radioisotope therapy) — radioizotopowa terapia; CAPTEM — chemioterapia: kapecytabina + temozolomid; STZ+5-FU/ADM — chemioterapia: streptozocyna + 5-fluorouracil/adriamycyna; FOLFOX — chemioterapia: oksaliplatyna + 5-FU; CAPOX — chemioterapia: kapecytabina + oksaliplatyna; FOLFIRI — chemioterapia: irynotekan + 5-FU; SRI (somatostatin receptor imaging) — scyntygrafia receptorów somatostatynowych; PE — chemioterapia: cisplatyna + etopozyd; KE — chemioterapia: karboplatyna + etopozyd; FOLFIRINOX — chemioterapia: oksaliplatyna + irynotekan + 5-FU; ***choroba ograniczona do wątroby: metastazektomia (resekcja lub cytoredukcja zmian przerzutowych), ablacja laserowa, termiczna ablacja prądem o wysokiej częstotliwości (RFA, radiofrekwencyjna ablacja); chemoembolizacja przez tętnicę (TACE, transarterial chemoembolization); radioembolizacja, w tym selektywna wewnętrzna radioterapia (SIRT, selective internal radiation therapy) i inne

Aktualnie trwają prospektywne badania kliniczne II fazy z udziałem ewerolimusu w NET G3 i NEC (NCT02113800, NCT02248012).

Głównymi działaniami niepożądanymi związanymi z ewerolimusem były powikłania śluzówkowe, hiperglikemia i rzadkie przypadki nieinfekcyjnego śródmiąższowego zapalenia płuc [158].

Zwiększone ryzyko powikłań wykazano w grupie chorych otrzymujących przed ewerolimusem PRRT lub chemioterapię [159].

Sunitynib jest doustnym lekiem stosowanym w dawce 37,5 mg na dobę, którego skuteczność w zakresie PanNET wykazano na podstawie porównania do placebo w wielośrodkowym badaniu randomizowanym III fazy (PFS 11,4 miesiąca vs. 5,5 miesiąca, HR: 0,42; CI: 0,26–0,66,

$p < 0,001$) [150], odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) uzyskano u < 10% chorych. Sunitynib został zarejestrowany w NET G1/G2 trzustki u chorych wcześniej nieleczonych lub leczonych, natomiast nie jest rekomendowany w NEC i NET G3, pomimo obiecujących wyników małego badania II fazy [160]. Działania niepożądane związane z sunitynibem to biegunka, zespół zmęczenia, nadciśnienie tętnicze, zastoinowa niewydolność serca, limfopenia, zmiany zabarwienia włosów [158].

Na rycinie 1 przedstawiono optymalne miejsce sunitynibu w terapii PanNET.

Leczenie celowane powinno być prowadzone do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych. Działania niepożądane mogą wy-

magać zmniejszenia dawki do 5 mg ewerolimusu/dobę lub 25 mg sunitynibu/dobę [149, 150].

Brak bezpośrednich badań porównawczych (*head-to-head*) tych leków nakazuje wybór leków celowanych w zależności od indywidualnego profilu pacjenta, uwzględniającego schorzenia współistniejące, działania niepożądane leków oraz dostępność leczenia.

Wybór ewerolimusu może być ograniczony przez schorzenia towarzyszące, takie jak niekontrolowana cukrzyca lub choroby płuc, natomiast sunitynibu — przez poważne powikłania sercowo-naczyniowe. Leki ukierunkowane molekularnie mogą być wykorzystywane jako opcje terapeutyczne pierwszego lub drugiego rzutu po chemioterapii bądź terapii SSA [„zimnymi” lub „gorącymi” RLT (PRRT)].

W dalszym ciągu przedmiotem debat i kontrowersji jest najlepsza sekwencja leczenia uwzględniająca wpływ na przeżycie, kontrolę objawów oraz jakość życia [161, 162].

Obecnie w Polsce nie ma możliwości leczenia innymi lekami celowanymi lub immunologicznymi z uwagi na brak rejestracji lub brak wystarczających dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo tych terapii, między innymi: surufatinibu, bewacyzumabu, sorafenibu, pazopanibu, aksytynibu, pembrolizumabu, niwolumabu z ipilimumabem, durwalumabu z tremelimumabem. Pozostaje więc oczekiwać na wyniki toczących się badań klinicznych [163–168].

Minimalny konsensus leczenia ukierunkowanego molekularnie PanNEN

1. Ewerolimus i sunitynib są lekami antyproliferacyjnymi o udowodnionej skuteczności w zaawansowanych PanNETs G1 i G2 i stanowią jedną z wielu opcji terapeutycznych oprócz SSA, PRRT i chemioterapii ogólnoustrojowej [I, 1]♦.
2. Ewerolimus lub sunitynib są zalecane po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem SSA, PRRT lub chemioterapii w NETs G1/G2 trzustki [I, 1]♦. Można również je rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu w PanNET SSTR(-), w sytuacji gdy nie można zastosować SSA lub w przypadku nietolerancji chemioterapii albo przeciwwskazań do niej [II, 2A]♦.
3. Standardowym postępowaniem jest kojarzenie leków celowanych z SSAs w hormonalnie czynnych PanNETs (hamowanie wzrostu guza i poprawa kontroli objawów) [II, 1]♦.
4. Brakuje dowodów na skuteczność terapii celowanych w NEC i NET G3 — trwają badania kliniczne [V, 3]♦.

4.3.3. Chemioterapia

Chemioterapia (ChT, *chemotherapy*) jest kolejną opcją leczenia antyproliferacyjnego miejscowo zaawansowanych i przerzutowych PanNENs.

W PanNENs uzyskuje się zdecydowanie lepsze efekty leczenia ChT niż w innych lokalizacjach GEP NETs (ORR 43–70% vs. 5–15%) [3, 13].

Cytostatykami wykazującymi szczególnie wysoką aktywność w PanNENs są: STZ, pochodne 5-fluorouracylu [5-FU, kapecytabina (CAP)], antracykliny [adriamycyna (ADM), epirubicyna (EPI)], dakarbazyna (DTIC), temozolomid (TEM), irynotekan (I), pochodne platyny [okasaliplatyna (OXA), cisplatyna (CDDP), karboplatyna (CBDCA)] podawane w monoterapii lub w kombinacji z innymi cytostatykami [168]. Największe doświadczenia kliniczne dotyczą leczenia PanNET z wykorzystaniem streptozocyny i schematu CAPTEM (kapecytabina + temozolomid) [170–179].

STZ została zarejestrowana przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w terapii chorych z zaawansowanymi PanNENs. Skuteczność STZ wykazano zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi cytostatykami: z 5-FU (STZ/5FU) i ADM (STZ/ADM) oraz przeciwciałem monoklonalnym bewacyzumabem [180–184].

Doustny, dwulekowy schemat kapecytabina + temozolomid (CAPTEM) jest dedykowany tej samej grupie chorych z zaawansowanymi PanNENs i stosowany w Polsce alternatywnie do STZ [14, 175].

Oba leki występują w formie tabletek i podawane są w cyklach co 28 dni, w których od 1. do 14. dnia chory przyjmuje kapecytabinę $2 \times 750\text{--}1000 \text{ mg/m}^2$ (w praktyce $2 \times 1000 \text{ mg}$), a w dniach 10.–14. dołącza się temozolomid w dawce $150\text{--}200 \text{ mg/m}^2$, po czym następuje dwutygodniowa przerwa. Zwykle terapię prowadzi się do progresji choroby albo do nieakceptowalnej toksyczności lub przez 6–10 cykli.

Działania niepożądane w czasie stosowania schematu CAPTEM to przede wszystkim uszkodzenie śluzówek, neutropenia i małopłytkowość, poza tym leczenie jest dobrze tolerowane przez większość chorych [170–176, 179].

Wykazano skuteczność schematów z udziałem pochodnych platyny, takich jak cisplatyna + etopozyd/karboplatyna + etopozyd (PE/KE), w leczeniu niskozróżnicowanych NEC wielko- i drobnokomórkowych oraz części NEN G3 wykazujących dużą dynamikę postępu choroby lub w sytuacji wyczerpania innych opcji leczenia [185, 186].

Pomimo uzyskania dość wysokiego ORR w zakresie 30–67% mediana czasu przeżycia (mOS, *median overall survival*) nie jest zadowalająca (11–13 miesięcy) [36, 128].

W zależności od intencji leczenia wyróżnia się ChT adjuwantową (pooperacyjną), neoadjuwantową lub indukcyjną (przedoperacyjną) oraz paliatywną (kiedy choroba jest poza możliwością leczenia radykalnego, miejscowo zaawansowana lub w sta-

Tabela 9. Miejsce leczenia celowanego i chemioterapii w nowotworach neuroendokrynych (NENs) pochodzenia trzustkowego

Terapia	Ki-67 < 20%		Ki-67 > 20%	
	PanNET G1	PanNET G2	PanNET G3	PanNEC
Leczenie celowane				
Neoadjuwantowa lub indukcyjna (przedoperacyjna)	–	–	–	–
Adjuwantowa (pooperacyjna)	–	–	–	–
Paliatywna	Ewerolimus Sunitynib	Ewerolimus Sunitynib	–	–
Chemioterapia				
Neoadjuwantowa lub indukcyjna (przedoperacyjna)	–	–	± indywidualnie: aktualnie brak badań	+ PE/KE FOLFOX
Adjuwantowa (pooperacyjna)	–	–	± indywidualnie: aktualnie brak badań	± PE/KE FOLFOX
Paliatywna	– W drugiej i kolejnych liniach (CAPTEM, STZ/5-FU)	± w drugiej i kolejnych liniach (CAPTEM, STZ/5-FU) Wyjątkowo w pierwszej linii w zależności od zaawansowania i dynamiki	+ CAPTEM STZ/5-FU	+ PE/KE CAPTEM FOLFOX FOLFIRI FOLFIRINOX

Ki-67 < 20% i > 20% — indeks proliferacji komórkowej; PanNET (*pancreatic neuroendocrine tumor*) — guz neuroendokryny trzustki; PanNET G1 — wysokozróżnicowany wysokodojrzały guz neuroendokryny trzustki; PanNET G2 — wysokozróżnicowany średniodojrzały guz neuroendokryny trzustki; PanNET G3 — wysokozróżnicowany niskodojrzały guz neuroendokryny trzustki; PanNEC (*pancreatic neuroendocrine carcinoma*) — rak neuroendokryny trzustki; CAPTEM — chemioterapia: kapecytabina + temozolomid; STZ/5-FU — chemioterapia: streptozocyna + 5-fluorouracil; FOLFOX — chemioterapia: oksaliplatyna + 5-FU; CAPOX — chemioterapia: kapecytabina + oksaliplatyna; FOLFIRI — chemioterapia: irynotekan + 5-FU; PE — chemioterapia: cisplatyna + etopozyd; KE — chemioterapia: karboplatyna + etopozyd; FOLFIRINOX — chemioterapia: oksaliplatyna + irynotekan + 5-FU

dium uogólnienia, czyli z przerzutami). Wskazania do poszczególnych metod leczenia przedstawiono w tabeli 9.

Chemioterapia uzupełniająca (adjuwantowa)

W wysokozróżnicowanych NETs trzustki (G1–3) po radykalnym leczeniu chirurgicznym nie ma wskazań do terapii uzupełniającej.

W niektórych przypadkach NETs G3 trzustki można indywidualnie podjąć decyzję o leczeniu uzupełniającym (brak dowodów z badań randomizowanych).

Z uwagi na wysoki odsetek nawrotów po radykalnym leczeniu chirurgicznym w PanNEC można rozważyć chemioterapię uzupełniającą. Rodzaj schematu i liczba cykli leczenia wciąż pozostają tematem dyskusji. Z uwagi na podobny charakter biologiczny NEC do raka drobnokomórkowego płuca można ekstrapolować doświadczenia terapeutyczne, gdyż w dalszym ciągu nie są dostępne dowody z prospektywnych badań klinicznych przemawiające za takim postępowaniem [13].

Chemioterapia indukcyjna lub neoadjuwantowa

Pomimo niedużej liczby dowodów u wyselekcjonowanych chorych z miejscowo zaawansowanymi, pierwotnie nieresekcyjnymi guzami trzustki NETs G2 z Ki-67 5–20% oraz u tych o bardziej agresywnym przebiegu (NET G3 i NEC) należałoby rozważyć leczenie systemowe indukcyjne lub neoadjuwantowe w celu ograniczenia zasięgu choroby i umożliwienia w dalszym etapie przeprowadzenia leczenia radykalnego lub cytoredukcyjnego [13].

W kilku retrospektywnych analizach udowodniono skuteczność połączenia cytostatyków z jednoczasową radioterapią (RCT, *radiochemotherapy*) w miejscowo zaawansowanych NETs trzustki jako postępowania alternatywnego dla chirurgii [187].

Chemioterapia paliatywna

Chemioterapię paliatywną stosuje się przede wszystkim chorobie nowotworowej w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania, bez możliwości przeprowadzenia leczenia chirurgicznego guzów trzustki z wysokim Ki-67.

Zastosowanie chemioterapii rozważa się w NET G2 trzustki z Ki-67 powyżej 10% oraz w NET G3 z Ki-67 powyżej 20%, natomiast w NEC stanowi często jedyną opcję leczenia (leczenie z wyboru).

Wyniki badań klinicznych prowadzonych u chorych z NET G1 i G2 trzustki wskazują na możliwość uzyskania 43–70-procenta ORR dzięki chemioterapii paliatywnej z udziałem STZ lub pochodnych 5-FU (CAPTEM), natomiast w grupie NET G3 i NEC — ORR były korzystniejsze dla NEC po zastosowaniu pochodnych platyny (15% vs. 42%; $p < 0.01$), a w grupie NET G3 po leczeniu CAPTEM (dane statystyczne powyżej) [128, 175].

Wartość Ki-67 zazwyczaj stanowi o wyborze rodzaju chemioterapii.

Schematy z pochodnymi 5-FU (CAPTEM, FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX), czyli o średnim potencjale działania, preferuje się w leczeniu NEN z Ki-67 < 55% [3, 13, 128].

Bardziej „agresywne” schematy z udziałem pochodnych platyny (PE, KE) rekomenduje się w leczeniu NET G3 i NEC o wysokiej wartości indeksu proliferacji komórkowej > 55% [3, 13, 128].

Algorytm postępowania terapeutycznego w NET trzustki przedstawiono na rycinie 1.

Chemioterapia pierwszej linii

PanNET G1 i G2 o powolnym przebiegu

Chemioterapii w PanNET G1/2 nie proponuje się w pierwszej linii leczenia.

PanNET G2 o szybkiej dynamice progresji

Chemioterapię z udziałem temozolomidu (CAPTEM) lub STZ + 5-FU rozważa się w pierwszej linii przy objawowej i szybko przebiegającej progresji lub w drugiej linii leczenia, w przypadku progresji po leczeniu SSA lub PRRT.

PanNET G3

Chemioterapia z udziałem pochodnych 5-FU (doustny schemat CAPTEM lub dożylny schemat FOLFOX lub FOLFIRI) lub alternatywnie STZ+5-FU są preferowanymi metodami leczenia pierwszej lub drugiej linii po uprzednim zastosowaniu PRRT w przypadku NET G3 SRI (+), [¹⁸F]FDG PET (–).

PanNEC

Chemioterapia według schematu PE jest podstawową metodą leczenia pierwszej linii NEC.

W przypadku niewydolności nerek lub innych przeciwwskazań do podania cisplatyny można zastosować schemat KE [3, 13, 14, 187].

Chemioterapia drugiej linii

Po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii nie ma ściśle określonego standardu w wyborze schematu chemioterapii drugiej linii. Praktyka kliniczna dowodzi, że najbardziej optymalne efekty leczenia uzyskuje się, stosując kryteria stratyfikacji podobne do wykorzystywanych podczas wyboru pierwszej linii chemioterapii.

Warunkiem kwalifikacji do chemioterapii kolejnych linii jest dobry stan kliniczny chorego 0–2 punkty według skali *World Health Organization/Eastern Cooperative Oncology Group* (WHO/ECOG). Pod uwagę bierze się również inne parametry, takie jak: długość PFS, utrzymywanie się powikłań wyindukowanych leczeniem pierwszej linii, schorzenia współistniejące, lokalizacja przerzutów, ekspresja SSTR, preferencje chorego.

Każdy przypadek wymaga indywidualnej decyzji, najlepiej podjętej konsyliarnie w czasie spotkań zespołu wielodyscyplinarnego (MDT, *multidisciplinary team*).

PanNET G1 i PanNET G2

Jeżeli w pierwszej linii zastosowano ChT z udziałem STZ lub CAPTEM, w kolejnych liniach leczenia można rozważyć schematy: FOLFIRI, FOLFOX, CAPOX.

PanNET G3

Jeżeli w pierwszej linii zastosowano schematy ChT z udziałem STZ lub CAPTEM, w kolejnych liniach preferuje się schemat z udziałem pochodnych platyny: PE lub KE.

PanNEC

Po niepowodzeniu ChT z udziałem pochodnych platyny (PE/KE), w kolejnych liniach leczenia rekomenduje się zastosowanie schematów zawierających STZ, CAPTEM, FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX, FOLFIRINOX [3, 13, 14, 187].

W przypadku uzyskania dobrej odpowiedzi po chemioterapii pierwszej linii, utrzymującej się co najmniej 3 miesiące po zakończonym leczeniu, i przy braku toksyczności leczenia (np. neurotoksyczności, ototoksyczności, niewydolności nerek), można rozważyć reindukcję chemioterapii według schematu PE/KE w NEC.

Natomiast w przypadku długo trwającego leczenia schematem CAPTEM chorych, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie lub długo utrzymującą się stabilizację choroby, można rozważyć tak zwane „wakacje terapeutyczne” i powrócić do schematu leczenia w momencie kolejnej progresji choroby, o ile progresja nastąpiła po kilku miesiącach od wstrzymania leczenia.

Minimalny konsensus chemioterapii PanNEN

Chemioterapia adjuwantowa (pooperacyjna)

1. Nie ma wskazań do ChT adjuwantowej w NET G1–G3 [V, 2B]♦. Można ją rozważyć w NEC [IV, 2A]♦.

Chemioterapia paliatywna (choroba zaawansowana lub z przerzutami odległymi)

1. W PanNETs G1 i G2 o powolnym przebiegu nie rekomenduje się ChT w pierwszej linii [V, 2A]♦.
2. ChT z udziałem temozolomidu i kapecytabiny (CAPTEM) lub STZ+5-FU proponuje się z reguły w drugiej i kolejnych liniach, w przypadku progresji po leczeniu SSA lub PRRT lub terapii celowanej lub w kombinacji z wymienionymi metodami [IV, 2A]♦. U chorych z Ki-67 < 10% w pierwszej linii należy zastosować leczenie SSA w przypadku SRI(+) [I, 2A]♦ lub leki celowane — ewerolimus lub sunitynib [I, 1]♦.
3. W PanNETs G2 o szybkiej dynamice progresji można podjąć decyzję o ChT z udziałem CAPTEM lub STZ+5-FU w pierwszej linii lub w drugiej linii w przypadku progresji po leczeniu SSA lub PRRT lub terapii celowanej lub w kombinacji z wymienionymi metodami [IV, 2B]♦. W kolejnych liniach leczenia można rozważyć schematy: FOLFIRI, FOLFOX, CAPOX [V, 3]♦.
4. W PanNETs G3 rekomenduje się w pierwszej linii ChT z udziałem pochodnych 5-FU i temozolomidu (doustny schemat CAPTEM lub dożylny schemat FOLFOX lub FOLFIRI) lub alternatywnie STZ + 5-FU [II, 2A]♦. W kolejnych liniach preferuje się schemat z udziałem pochodnych platyny: PE lub KE [V, 2B]♦.
5. W PanNECs podstawową metodą leczenia jest ChT według schematu PE, a w przypadku przeciwwskazań do cisplatyny można zamiennie zastosować karboplatinę (KE) [IV, 2A]♦. W kolejnych liniach leczenia rekomenduje się zastosowanie schematów zawierających CAPTEM, FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX, FOLFIRINOX [V, 2B]♦.

Minimalny zakres leczenia systemowego PanNEN

1. W czynnych hormonalnie PanNETs G1/G2 zaleca się SSA [I, 1]♦, a w razie progresji choroby — dołączenie ewerolimusu [I, 1]♦.
2. W nieczynnych hormonalnie, zaawansowanych PanNETs G1/G2 zaleca się SSA (oktreotyd [I, 2A]♦, lanreotyd [I, 1]♦), a w przypadku choroby zagrażającej wydolności narządowej lub ze znacznymi objawami — ChT [optymalnie z zastosowaniem STZ w skojarzeniu z drugim lekiem, np. 5-FU, głównie u chorych z NET G2 lub alternatywny schemat — kapecytabina z temozolomidem (CAPTEM)] [IV,

- 2A]♦, lub leczenie celowane (ewerolimus lub sunitynib po progresji na pierwszej linii leczenia) [I, 1]♦.
3. W PanNETs G3 rekomenduje się w pierwszej linii ChT z udziałem pochodnych 5-FU i temozolomidu (doustny schemat CAPTEM lub dożylny schemat FOLFOX lub FOLFIRI) lub alternatywnie STZ + 5-FU [II, 2A]♦. W kolejnych liniach preferuje się schemat z udziałem pochodnych platyny: PE lub KE [III, 2A]♦. W przypadkach NET G3 z SRI (+) można rozważyć dołączenie do ChT SSA [V, 3]♦.
4. Postawą leczenia PanNEC jest chemioterapia oparta na cisplatynie i etopozydzie lub karboplatinie (przy niewydolności nerek) [IV, 2A]♦, a w przypadku progresji lub oporności na leczenie: schemat oparty na pochodnych 5-FU i temozolomidzie [V, 2B]♦.

4.4. Leczenie radioizotopowe w PanNEN

Optymalny algorytm postępowania z wykorzystaniem różnych form dostępnych terapii systemowych w nieresekcyjnych PanNENs stanowi ciągle wyzwanie dla klinicystów. Nadrzędnym celem leczenia jest wydłużenie przeżycia i zapewnienie utrzymania jakości życia pacjentów. Szczególne miejsce zajmuje tu PRRT z możliwością zastosowania terapii radionuklidowej jako samodzielnej linii leczenia lub w kombinacji z SSA, inhibitorami kinazy tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) czy ChT.

W PanNETs jako pierwszą linię leczenia zazwyczaj zaleca się SSA o przedłużonym działaniu, ale w przypadku guzów z Ki-67 ≥ 10% można rozważyć zastosowanie ChT z CAPTEM lub leczenie biologiczne (ewerolimus, sunitynib) bez długodziałającego SSA lub w połączeniu z nim. W leczeniu drugiej linii w PanNETs z Ki-67 poniżej 10% można rozważyć PRRT, które będzie stanowiło alternatywę dla zastosowania TKI i ChT [European Society for Medical Oncology (ESMO) preferuje PRRT jako trzecią linię leczenia] [13]. Znaną w literaturze opisy przypadków pacjentów, u których PRRT stosowano jako leczenie neoadjuwantowe, umożliwiając częściową lub całkowitą resekcję pierwotnych PanNETs, a także uzyskiwano poprawę kliniczną w wydzielających guzach trzustki, przede wszystkim w guzach insulinowych. Większość z polskich ośrodków zajmujących się leczeniem pacjentów z NENs ma pozytywne doświadczenie w tym zakresie. Ostatnio opisano przypadek 26-letniej kobiety z rozszewem *glukagonoma*, u której po podaniu dwóch cykli PRRT uzyskano częściową odpowiedź na leczenie, ale z niemal całkowitą regresją zmian skórnych w postaci martwiczo-migrującego rumienia [188]. Zgodnie z poprzednimi wytycznymi autorów należałoby utrzymać zastosowanie PRRT w wybranych przypadkach pierwotnie nieresekcyjnych, wydzielających i niewydzielających PanNETs jako leczenia neoadjuwantowe oraz możliwość zastosowania PRRT jako leczenia pierwszej

linii w złośliwych guzach insulinowych w celu kontroli objawów choroby.

PRRT uważa się za skuteczną i relatywnie bezpieczną opcję terapeutyczną w dobrze zróżnicowanych PanNETs. W 2020 roku ukazała się łączna analiza opublikowanych dwóch badań prospektywnych i sześciu retrospektywnych z zastosowaniem PRRT w PanNETs, w której określono medianę PFS w zakresie od 20 do 39 miesięcy i mOS od 37 do 79 miesięcy (PFS i OS był porównywalny dla GEP-NETs o innej lokalizacji) [189].

Na podstawie dotychczas opublikowanych badań można powiedzieć, że dla PanNETs dostępnych jest kilka linii leczenia przede wszystkim terapia drugiej linii o udowodnionej skuteczności, ale dotychczas nie ustalono optymalnych sekwencji leczenia w chorobie odpornej i optymalnej sekwencji linii terapii. Wśród aktualnie toczących się europejskich badań, których wyniki mogą pomóc w tym zakresie, jest randomizowane badanie drugiej fazy o akronimie OCCULANDOM (*Antitumor Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy With ¹⁷⁷Lutetium — Octreotate Randomized vs Sunitinib in Unresectable Progressive Well-differentiated Neuroendocrine Pancreatic Tumor: First Randomized Phase II*; clinicaltrials.gov NCT02230176). Jego celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa PRRT (7,4 GBq; maks. 4 cykle terapii) w porównaniu z leczeniem sunitynibem (37,5 mg/dzień) w zaawansowanych PanNET (G1–G2 z dobrą ekspresją SSTR) po progresji występującej w trakcie leczenia pierwszej linii niezależnie od rodzaju zastosowanej terapii systemowej: chemioterapii (tylko jedna linia), ewerolimusu lub długodziałającego SSA. Wyników tego badania należy spodziewać się w 2023 roku.

Głównym celem włoskiego randomizowanego porównawczego badania II fazy LUTHREE (*Optimizing the Interval Between Cycles of PRRT With ¹⁷⁷Lu-DOTATATE in SSTR2 Positive Tumors*; clinicaltrials.gov NCT03454763) jest ocena PFS i bezpieczeństwa PRRT (Lu-177 z SSA) w dwóch ramionach: przy klasycznym leczeniu PRRT podawanego w cyklach co 8–10 tygodni w porównaniu z częstszym podawaniem cykli co 5 tygodni. Wyników tego badania należy spodziewać się już wkrótce (koniec badania przypadł na maj 2021 r.).

Większość badań, których wyników jeszcze nie opublikowano, a które ułatwią pozycjonowanie PRRT między innymi w PanNETs, to badania porównawcze z innymi grupami leków głównie z ewerolimusem (np. COMPLETE; clinicaltrials.gov NCT03049189), jak również badania w słabiej zróżnicowanych GEP-NETs [(G2–G3 z ekspresją SSTR), jak w badaniu NETTER-2 w ramieniu z SSA; ¹⁷⁷Lu-DOTATATE 4 cykle plus oktreotyd LAR 30 mg vs. oktreotyd LAR 60 mg; clinicaltrials.gov NCT03972488].

Nadal dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące skuteczności PRRT w przypadku PanNEN G3

z Ki-67 większym niż 20%. W 2019 roku zespół profesora Bauma opublikował dane dotyczące wyników leczenia z zastosowaniem PRRT z Lu-177/Y-90 (DOTATATE lub DOTATOC) u 69 chorych, w tym 46 pacjentów z PanNET. Uzyskano obiecujące wyniki szczególnie u chorych z Ki-67 mniejszym lub równym 55%, nawet u chorych, u których chemioterapia była nieskuteczna [89]. Podobne wyniki uzyskał Thang i wsp. w grupie 17 chorych (17/28) z G3 PanNET bez ChT radiosensybilizującej lub po niej [90]. Niemniej jednak konieczne jest zaplanowanie dobrze przygotowanych badań prospektywnych, aby w pełni określić rolę PRRT w PanNENs, szczególnie w dobrze- i słabozróżnicowanych NETs G3. Wysoki wychwyty ¹⁸F]FDG wydaje się korelować ze słabozróżnicowanym guzem, który prawdopodobnie nie zareaguje dobrze zarówno na PRRT, jak i na ChT; w tych przypadkach może być korzystne zastosowanie kombinacji PRRT i radiosensybilizującej ChT [91].

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia lokoregionalnego przerzutów do wątroby — [z zastosowaniem SIRT jest podobne jak w NET o innej lokalizacji. Kwestię tę omówiono w części pierwszej zaleceń [24] (m.in. badanie ArTisaN clinicaltrials.gov NCT 104362 436).

Miejsce leczenia radioizotopowego w PanNEN

PRRT należy rozważyć jako leczenie drugiej linii, w guzach z Ki-67 < 10%. Leczenie to może stanowić alternatywę dla inhibitorów kinaz tyrozynowych/ChT. PRRT jako leczenie pierwszej linii może być zastosowane w złośliwych guzach wydzielających PanNENs w celu kontroli objawów choroby.

W wybranych przypadkach z pierwotnie nieresekcyjnych wydzielającym i niewydzielającym PanNETs można zastosować PRRT jako leczenie neoadjuwantowe. PRRT może być zastosowana w leczeniu PanNETs G3 przy zachowanej ekspresji SSTR.

Minimalny zakres leczenia radioizotopowego w NEN trzustki

1. Leczenie radioizotopowe może być stosowane w zaawansowanych, nieresekcyjnych G1 i G2 [III, I]♦.
2. W przypadku PanNETs G3 można rozważyć PRRT przy zachowanej wysokiej ekspresji SSTR [IV, 2B]♦.
3. PRRT należy rozważyć jako leczenie drugiej linii w guzach z Ki-67 < 10%. Leczenie to może stanowić alternatywę do inhibitorów kinaz tyrozynowych/ChT [IV, 2B]♦.

4.5. Monitorowanie leczenia

Badania kontrolne powinny obejmować ocenę objawów klinicznych, badania biochemiczne oraz obrazowe — anatomiczne (CT lub MRI) i czynnościowe (SSTR) [V, 2A]♦.

Po resekcji R0/R1 w NET G1–G2 badania CT lub MRI należy przeprowadzać co 3–6 miesięcy, a w NET G3 i NEC

— co 2–3 miesiące [V, 2B]♦. Podobne interwały badań kontrolnych stosuje się w zaawansowanej chorobie [13].

Jakość materiału dowodowego i siła zaleceń

♦Jakość materiału dowodowego i siłę zaleceń podano według ESMO i NCCN [190, 191] (Materiały Dodatkowe — tab. S1 i S2).

Konflikt 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.