



Submitted: 03.05.2022  
Accepted: 04.05.2022  
Early publication date: 30.06.2022

Endokrynologia Polska  
DOI: 10.5603/EPa2022.0051  
ISSN 0423-104X, e-ISSN 2299-8306  
Volume/Tom 73; Number/Numer 3/2022

# Gastroduodenal neuroendocrine neoplasms including gastrinoma — update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)

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

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

\*Authors arranged in alphabetical order, \*\*Senior author



Janusz Strzelczyk, MD PhD, Department of Endocrinology and Neuroendocrine Tumours, Department of Pathophysiology and Endocrinology, Medical University of Silesia, ul. Ceglana 35, 40-514 Katowice, Poland, tel/fax: (+48) 32 358 13 66; e-mail: januszstr@op.pl

## Abstract

After another meeting of experts of the Polish Network of Neuroendocrine Tumours, updated recommendations for the management of patients with gastric and duodenal neuroendocrine neoplasms (GNENs and DNENs), including gastrinoma, have been issued. As before, the epidemiology, pathogenesis, and clinical symptoms of these neoplasms have been discussed, as well as the principles of diagnostic procedures, including biochemical and histopathological diagnostics and tumour localisation, highlighting the changes introduced in the recommendations. Updated principles of therapeutic management have also been presented, including endoscopic and surgical treatment, and the options of pharmacological and radioisotope treatment. The importance of monitoring patients with GNENs and DNENs, including gastrinoma, has also been emphasised. (*Endokrynol Pol* 2022; 73 (3): 455–490)

**Key words:** neuroendocrine neoplasms; stomach; duodenum; gastrinoma; diagnostics; therapy; recommendations

## 1. Epidemiology and pathogenesis

### 1.1. Gastric neuroendocrine neoplasms

Neuroendocrine neoplasms (NENs) account for less than 2% of all gastric tumours [1, 2]. In the years 1973–2012, on the basis of the American Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database, a 15-fold increase in the incidence of gastric neuroendocrine neoplasms (GNENs) was observed, which is mainly related to more frequent application of endoscopic examinations [3–6]. According to the same source, the prevalence of all neuroendocrine neoplasms in the USA is 6.98 per 100,000 inhabitants, which is a 6.4-fold increase since 1973 [7].

The gastric location constitutes 5.6–8.7% of all NENs of the gastrointestinal system and depends on the study site [1, 6]. Reports on the percentage of GNENs in relation to all NENs are similarly variable, and, depending on the study population, range from 5 to 23% [8, 9]. These differences indicate the need for multi-centre, prospective studies with long-term analysis to obtain better characteristics of the epidemiology of these neoplasms in Europe.

There are 3 types of GNENs, differing in their clinical symptoms and histopathology, as well as in their diagnostic and therapeutic management. Two additional types are currently being discussed, namely type 4 and type 5, the frequencies of which have not yet been estimated [10, 11], and have not yet been reflected

in the World Health Organization (WHO) and North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) recommendations [12, 13] (Tab. 1).

#### 1.1.1. Pathogenesis

Type 1 and type 2 tumours develop from enterochromaffin-like (ECL) cells in the gastric mucosa in response to chronic oversecretion of gastrin. Secondary hypergastrinaemia — caused by achlorhydria in the course of chronic atrophic gastritis (CAG) — is responsible for the development of GNEN type 1. Primary hypergastrinaemia — in Zollinger-Ellison syndrome (ZES), sporadic or associated with multiple endocrine neoplasia 1 (MEN-1) — is responsible for GNEN type 2. Gastrin and its derivatives stimulate the proliferation, migration, and differentiation of ECL cells, which in turn leads to their hyperplasia and dysplasia. Hypergastrinaemia, without the interaction of the transforming factor/factors, does not cause the development of GNEN [4]. Menin dysfunction may constitute a transforming factor in patients with MEN-1. The literature also mentions other factors including the following: BCL2 apoptosis inhibiting protein, p53 protein, fibroblast growth factor (FGF), transforming growth factor (TGF), Regla protein dysfunction (inhibiting the proliferation of ECL cells) [14].

#### 1.1.2. Type 1

Gastric neuroendocrine neoplasms type 1 (70–80% GNEN) occur in patients with atrophic gastritis. They

**Table 1. Principles of management in particular types of gastric neuroendocrine tumours (GNETs)**

Gastric NET type	Recommended action
<b>Type 1</b>	
Lesion < 1 cm	Lesion follow-up or endoscopic removal
Lesion ≥ 1 cm, submucosal lesions	Lesion removal: endoscopic submucosal dissection (ESD) endoscopic mucosal resection (EMR) local removal
Lesion ≥ 1 cm, muscularis propria infiltration or the presence of positive margins after endoscopic resection or suspicion of metastatic lymph nodes	Lesion removal: local excision or partial gastrectomy
<b>Type 2</b>	Gastrinoma resection, each case should be considered individually, treatment principles as in type 1
<b>Type 3</b>	Partial or complete gastric resection with the removal of lymph nodes

occur in less than 1% of patients, more often in women, most commonly between the 5<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> decade of life. It is expected that the increased availability of endoscopic examinations will reduce the age of patients diagnosed with gastric neuroendocrine tumour (GNET) type 1 in the future [8, 9]. Because they are rarely clinically evident, they are diagnosed during endoscopy due to dyspeptic symptoms or anaemia, more often macrocytic than resulting from iron deficiency [15]. They are most commonly small (< 1–2 cm), multiple (65%), and polypoid (78%) [5]. NETs G1 constitute 70–85% according to WHO [15, 16]. They are rarely invasive. Metastases occur in 2–5% of cases, and the ability to metastasise increases with the tumour size [5]. They are almost always slow-growing neoplasms with a good prognosis — no mortality has been described despite the advancement of the disease (up to 100% of patients with 10-year survival). They are non-functional: less than 1% of patients with GNET type 1 present symptoms of atypical carcinoid syndrome. The serum gastrin concentration is significantly increased, as well as the gastric juice pH.

#### 1.1.3. Type 2

It is the least common (5–6%) form of GNET. It occurs only in the course of gastrinoma: in 23–29% of patients with ZES/MEN-1 and in 1–3% of sporadic cases [4, 17, 18]. Zollinger-Ellison syndrome is clinically present. Tumours are usually small (< 1–2 cm) and often multiple and polypoid in nature. They are usually located in the fundus and body of the stomach, occasionally in the cardia. They are classified as well-differentiated NETs (G1/G2 according to 2019 WHO classification), with a good prognosis despite the presence of metastases in up to 30% of patients at the time of diagnosis [12, 19]. Disease-related mortality is less than 10% [5]. The serum gastrin concentration is significantly increased and accompanied by very low gastric juice pH.

#### 1.1.4. Type 3

This type accounts for 14–25% of GNEN cases. It is more often diagnosed in men over 50 years old. No predisposing factors have been identified. Tumours are single, usually large (> 2 cm in diameter), polypoid, with ulceration on the surface, located in the fundus and body of the stomach. They are usually G3 tumours classified as gastric neuroendocrine carcinomas (GNEC) according to 2019 WHO classification. They metastasise to the lymph nodes and the liver in 50–100% of cases. Death due to GNEC occurs in 25–30% of patients, depending on the degree of cancer differentiation and the presence of metastases [5]. Serum gastrin levels and gastric pH values are normal.

Recent studies have indicated that the G3 neoplasms can be divided into prognostic groups based on the de-

gree of morphological differentiation and the Ki-67 value. Therefore, there is a division into well-differentiated NETs G3 and poorly differentiated NECs [1, 3, 9, 19]. The division according to the proliferation index (Ki-67 > 55%) has clinical implications in terms of response to chemotherapy (ChT) and prognosis: NECs with a Ki-67 value of over 55% demonstrated a better response to platinum-based ChT, but they had a 4-month lower median survival time than NETs G3 in the lower range of the proliferative index values (20–55%) [20].

According to the new literature data, some researchers currently distinguish type 4 and type 5 gastric neuroendocrine neoplasms [10, 11].

#### 1.1.5. Type 4

The incidence of this type has not yet been established. Patients are diagnosed with achlorhydria, gastric wall cell hyperplasia and hypergastrinaemia. This type of pathogenesis is associated with abnormal secretion of hydrochloric acid from functionally damaged parietal cells; there is a mutation of the  $\alpha$  subunit of the gastric proton pump, antral G-cell hyperplasia, and hypergastrinaemia [10, 11].

#### 1.1.6. Type 5

The incidence of this type has not been established either. It is found in patients with moderate hypergastrinaemia treated for a long time (at least one year) with proton pump inhibitors, in whom chronic autoimmune gastritis, gastrinoma, and MEN-1 syndrome have been excluded. In patients with this type of tumour, the gastric mucosa around the lesion is normal or slightly hyperplastic; therefore, the lesion may be similar to GNET type 3. Differentiation of GNET type 5 from type 3 is very important due to its less aggressive surgical treatment and better prognosis than in type 3 [10, 11].

Well-differentiated GNETs with various degrees of malignancy (G1–G3) not associated with chronic atrophic gastritis have been described. Gastric tumours of mixed nature — mixed neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasms (MiNENs) — have also been described [17]. So far, 68 such cases have been reported in the literature, but no data on survival are available [5].

### 1.2. Duodenal neuroendocrine neoplasms

According to American statistics, they account for 2–3% of all cancers of the gastrointestinal system [4, 8, 21]. In 50–70% of cases, they belong to well-differentiated NETs G1 (according to 2019 WHO classification). There are 5 types of duodenal neuroendocrine neoplasms (DNENs) [12, 19]:

— gastrinoma (27–58%);

- non-functional neoplasms, but with immunohistochemical examination results positive for the presence of serotonin and calcitonin;
- somatostatin (SST)-producing (23–75%);
- poorly differentiated duodenal carcinomas;
- gangliocytic paraganglioma neoplasms (rare).

Some researchers exclude from the classification tumours located in the papilla of Vater and its vicinity (approx. 20% of NENs), because their clinical course is more similar to pancreatic neoplasms and they often coexist with Recklinghausen's disease (neurofibromatosis 1, NF-1) [21].

Some authors classify neuroendocrine tumours of the papilla of Vater as neuroendocrine neoplasms of the bile ducts (in addition to neuroendocrine neoplasms of the gallbladder and extrahepatic bile ducts). They account for approximately 60% of these neoplasms. 50–70% of the neuroendocrine neoplasms of the papilla of Vater are well-differentiated NENs (G1 and G2), in contrast to neuroendocrine neoplasms of the gallbladder, 90–100% of which are neuroendocrine carcinomas [22, 23].

Less than 10% of patients with NF-1 develop NEN, which is almost always a duodenal somatostatinoma, most often without clinical symptoms. Recently, the actual existence of a separate clinical somatostatinoma syndrome has been questioned, because none of the 46 patients with histopathologically diagnosed somatostatinoma described by Garbrecht et al. presented the full symptoms proposed for this syndrome [24].

Over 90% of DNENs are located in the duodenal bulb (58%) and the descending part (33%) of the duodenum. DNENs are usually small (> 75% are < 2 cm in diameter), limited to the mucosa and submucosa, but at diagnosis 40–60% of cases demonstrate metastases to the regional lymph nodes. Liver metastases occur in less than 10% of patients. Multiple DNENs suggest MEN-1 [18].

## 2. Clinical characteristics

### 2.1. Gastric neuroendocrine neoplasms

Type 1 GNENs do not have characteristic clinical symptoms. They are usually diagnosed during upper gastrointestinal endoscopy due to dyspeptic symptoms. The disease is usually mild and requires only periodic endoscopic follow-up after endoscopic or surgical treatment. Its characteristic feature is its recurrence — the mean time to relapse is 24 months [15].

The symptoms of ZES (described in gastrinoma) dominate in type 2 GNENs. It is necessary to perform the examinations described in the first part of the Recommendations — in the article *Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)* [25].

The clinical presentation of GNECs includes abdominal pain, anaemia, and weight loss. They are characterised by a malignant course and are most often disseminated at the time of diagnosis [14, 16].

Gastric neuroendocrine neoplasms very rarely (< 1%) cause atypical carcinoid syndrome (in case of concomitant liver metastases). Paroxysmal facial flushing usually lasts longer and is associated with lacrimation, often with a drop in arterial blood pressure. Unlike typical carcinoid syndrome, the excess of histamine can cause overgrowth of the facial skin ("lion's face") and its bruising. There is also endocardial damage [26].

Gastric neuroendocrine neoplasms very rarely (< 1%) cause atypical carcinoid syndrome (in case of concomitant liver metastases). Paroxysmal facial flushing usually lasts longer and is associated with lacrimation, often with a drop in arterial blood pressure. Unlike typical carcinoid syndrome, the excess of histamine can cause overgrowth of the facial skin ("lion's face") and its bruising. There is also endocardial damage [26].

### 2.2. Duodenal neuroendocrine neoplasms

#### 2.2.1. Gastrinoma

Gastrinomas are neuroendocrine neoplasms located in the duodenum (70%), pancreas (25%), and rarely in other locations (5%: stomach, liver, ovary, lungs), secreting gastrin and causing clinical ZES. Hypergastrinaemia causes hypersecretion of gastric acid and, as a result, peptic ulcer disease and severe reflux disease [27, 28].

Gastrinomas are well-differentiated NENs G1/G2. These tumours are malignant in 60–90% of cases.

Recently, it has been noticed that 81% of patients with ZES caused by a duodenal tumour (i.e. 60–95% of all patients with ZES) have a history of long-term alcohol abuse (> 50 g/24 h). Therefore, it may constitute a significant ZES risk factor [29].

The features of gastrinoma dependent on the location and coexistence with MEN-1 are noteworthy [19, 28, 30, 31].

Duodenal gastrinoma:

- 60–80% of sporadic cases are located in the duodenum;
- 90–100% of ZES/MEN-1 cases are located in the duodenum,
- they are small (77% < 1 cm) and can be multiple;
- they demonstrate local invasiveness;
- most often they are located in the bulb and the descending part of the duodenum;
- they metastasise to the nearest lymph nodes, and a primary focus may also occur in a parapancreatic lymph node [32];
- liver metastases are rare (5–10%).

Pancreatic gastrinoma:

- they are large (on average 3.8 cm, 6% < 1 cm);
- can be located in any part of the pancreas;
- liver metastases are frequent (25–35%).

Gastrinoma in the course of MEN-1/ZES:

- MEN-1 is diagnosed in 20–30% of patients with ZES;

- 70–100% cases of MEN-1/ZES are located in the duodenum, and the tumours are almost always multiple;
- 15% have an aggressive clinical course;
- mean age at diagnosis is 32–35 years (sporadic form: 48–55 years);
- in 45% of patients, the symptoms of ZES precede symptomatic hypercalcaemia by several years;
- 25% of patients with MEN-1/ZES have a negative family history of MEN-1.

In sporadic ZES, gastrin tumours occasionally occur in the liver (< 1%) and the liver/bile ducts [28, 33–35], which has also been recently demonstrated in patients with MEN-1/ZES [36].

Zollinger-Ellison syndrome should be suspected in patients with peptic ulcer disease [28] and the following:

- with multiple ulcers of the upper gastrointestinal tract;
- with their atypical location;
- relapses after treatment;
- coexistence of severe oesophagitis;
- negative test for *Helicobacter pylori*;
- complications of peptic ulcer disease (gastrointestinal perforation, bleeding);
- diarrhoea;
- thickening of gastric mucosal folds (in 92% of patients with ZES).

The most common symptoms are the following: persistent abdominal pain (79–100%), nausea (38%), vomiting (24%), diarrhoea (30–75%), resolution with proton pump inhibitors (PPI) — which is a very characteristic feature — weight loss (in 12%), and gastrointestinal bleeding. The clinical symptoms do not differ between the pancreatic and duodenal gastrinoma location [28].

*H. pylori* infection is less common in patients with ZES (24–48%) compared to peptic ulcer disease which is not caused by excessive gastrin secretion (90%). For this reason, a negative *H. pylori* test result in patients with recurrent ulcer disease who do not take non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or acetylsalicylic acid should raise suspicion of gastrinoma [37].

The clinical course is aggressive in about 25% of patients with sporadic gastrinoma and in 15% of patients with ZES/MEN-1. The unfavourable prognostic factors are as follows [38]:

- inadequate control of gastric acid hypersecretion;
- liver metastases;
- female gender;
- sporadic form;
- short course from initial symptoms to diagnosis;
- high fasting serum gastrin (FSG);
- large (1–3 cm) primary tumour;
- pancreatic location of the primary tumour;
- ectopic adrenocorticotrophin (ACTH) syndrome in the course of gastrinoma;

- bone metastases;
- histological features: angioinvasion, perineural infiltration.

### 2.2.2. Other duodenal neuroendocrine neoplasms

The clinical symptoms of non-functioning DNENs include the following: abdominal pain (in 9–64% of patients), bleeding from the upper gastrointestinal tract (in 11–28%), jaundice (in 7–32%), anaemia (in 11–28% of patients), vomiting (4–8%), and duodenal stenosis (1%). Jaundice, bile duct dilatation, vomiting, and diarrhoea often accompany NENs located around the papilla of Vater [38]. Duodenal neuroendocrine neoplasms very rarely cause carcinoid syndrome. It is almost always an atypical syndrome (previously described in gastric carcinoids) [27].

### *Ectopic hormone secreting duodenal neuroendocrine neoplasms*

In the literature, there are descriptions of DNEN cases accompanied by Cushing's syndrome (5–15% of patients), with acromegaly (ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone, GHRH), symptoms of insulinoma, glucagonoma, and polycythaemia vera [39].

### 2.2.3. Non-functioning duodenal neuroendocrine neoplasms

They do not cause hormonally dependent clinical symptoms, but the presence of gastrin, serotonin, calcitonin, and somatostatin in the tumour is detected in the immunohistochemistry. These neoplasms account for 70–98% of duodenal tumours. They include gangliocytic paragangliomas, which are most often located in the periampullary region. These are usually large tumours infiltrating the muscular layer, and their course is mild [40].

## 3. Diagnostics

### 3.1. Biochemical diagnostics

#### 3.1.1. Gastric neuroendocrine neoplasms

In GNETs type 1, biochemical diagnostics includes determination of the concentration of the following parameters:

- serum chromogranin A (CgA) [40];
- fasting serum gastrin [31];
- 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) in the 24-hour urine collection;
- serum serotonin – the test should only be performed in patients with atypical (uncommonly in typical) carcinoid syndrome;
- vitamin B12 concentration in patients with hypergastrinaemia.

The determination of beta-human chorionic gonadotropin (beta-hCG) may be helpful in the diagnosis (its presence in tumour cell granularities, with possible ectopic secretion) [41].

To confirm the diagnosis of ZES in NET type 2 through biochemical diagnostics, the following steps are necessary:

- measure fasting serum gastrin;
- assess serum gastrin concentration in patients operated on for gastrinoma 3–12 months after the procedure, and then every 6–12 months for 3–4 years;
- determine the concentration of CgA in the serum;
- in doubtful situations regarding the differentiation of the causes of secondary hypergastrinaemia — determination of gastric pH (pH < 2) [42];
- in the case of suspected MEN-1 syndrome, it is necessary to perform the screening tests described in the first part of the Recommendations — in the article *Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)* [25]. Coexistence of MEN-1 syndrome requires confirmation through genetic testing [18].

### ZES diagnostics

The diagnosis of ZES requires the determination of fasting hypergastrinaemia in the presence of hypersecretion of hydrochloric acid or low pH (pH < 2) of the gastric environment. In practice, the diagnostic process begins with determination of the fasting gastrin concentration in the serum, which is increased in 98% of patients with ZES. The identification of hypergastrinaemia is not sufficient for the diagnosis of ZES because there are other causes of increased gastrin concentration apart from gastrinoma [4, 43]:

- in the case of hypochlorhydria: atrophic gastritis, the use of proton pump inhibitors (PPI);
- in the case of hyperchlorhydria: *H. pylori* infection, pyloric stenosis, renal failure, antral G-cell syndromes, short bowel syndrome.

In 40–60% of patients with ZES, the FSG value is less than 10 times the normal fasting gastrin concentration and is comparable to its concentration in the course of *H. pylori* infection. For this reason, among others, effective eradication of *H. pylori* is necessary before the implementation of diagnostics for gastrinoma [43].

Proton pump inhibitors and histamine H2 receptor antagonists increase the blood gastrin and CgA levels, so it was previously recommended that PPIs should be discontinued 10–14 days before scheduled blood gastrin measurements. In patients with suspected gastrinoma, PPI can be replaced with oral preparations of H2 receptor antagonists during this period, but it is advisable to discontinue them 48 hours before

the examination [43]. Because sudden discontinuation of PPI in a patient with ZES may cause complications resulting from a rapid increase in hydrochloric acid secretion, currently some experts recommend carrying out diagnostics without discontinuing PPI or only with an attempt to reduce the dose. In doubtful cases, the patient should be referred to a reference centre, and if this is not possible, a cautious attempt can be made to discontinue PPI (in an asymptomatic patient with no active ulcer) and administer H2 receptor antagonists.

Gastrinoma is diagnosed when the fasting gastrin concentration is more than 10-fold higher and the gastric pH is less than 2. In most cases, increased gastrin levels are accompanied by increased serum CgA levels. A fasting blood test should be performed for gastrin determination. When measuring gastrin levels on consecutive days, less than 0.5% of patients with ZES have values within the reference range. On the other hand, gastric pH above 3 excludes the existence of gastrinoma with high probability. Because 20–25% of gastrinoma cases are part of MEN-1 syndrome, every patient with ZES should undergo screening for MEN-1 as described in the first part of the Recommendations — in the article *Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)* [25].

In a small percentage of patients with clinical symptoms of ZES resulting from excessive secretion of gastric juice, the fasting gastrin concentration is normal. In this case, the plasma concentration of cholecystokinin (CCK) should be assessed because it may be caused by a CCK-secreting pancreatic neuroendocrine neoplasm (PanNEN) [44]. This situation may cause diagnostic difficulties because few laboratories are able to reliably assess the CCK concentration.

Biochemical diagnosis in type 3 NENs:

- serum CgA determination is recommended;
- the concentration of neuron-specific enolase (NSE) is higher in poorly differentiated neoplasms than in NETs and is significantly related to survival;
- assessment of the CgA concentration (and 24-hour urinary excretion of 5-HIAA in the case of atypical carcinoid syndrome or serum ACTH and cortisol in the case of suspected ACTH-producing cancer).

### 3.1.2. Duodenal neuroendocrine neoplasms

The biochemical diagnosis of duodenal endocrine neoplasms requires determination of the concentration of the following parameters:

- CgA;
- gastrin in patients with ZES, secretin stimulation test in justified cases [41];

- in the case of clinical symptoms suggesting ectopic hormone production by duodenal NENs, the following should be determined (depending on the characteristics of the clinical symptoms): ACTH and cortisol, insulin and C-peptide as well as glucagon concentration, insulin-like growth factor type 1 (IGF-1), and growth hormone (GH), also in functional tests [41];
- in patients with duodenal NENs and clinical features of MEN-1 syndrome, positive family history of MEN-1, and multifocal duodenal NENs, genetic testing should be performed for the presence of germinal mutation in the *menin* gene. It is not recommended that the somatic mutation in the tumour be tested [18].

#### Minimal consensus statement on biochemical tests

The minimal histopathological report regarding gastric NEN should include the following:

- CgA — regardless of the clinical symptoms [V, 2B]♦;
- gastrin — in ZES [III, 1]♦;
- 5-HIAA — in typical and atypical carcinoid syndrome [III, 2A]♦;
- ACTH and cortisol (in the dexamethasone 1 mg test) when tumour ACTH secretion is suspected [III, 2A]♦.

### 3.2. Pathomorphological diagnosis

#### 3.2.1. Gastric neuroendocrine neoplasms

##### 2019 WHO histopathological classification

The 2019 classification of gastric neuroendocrine neoplasms according to the WHO is presented in Table 2 [12].

The precursor to type 1 gastric NETs is linear or nodular ECL cell hyperplasia, which is defined as 2 groups of at least 5 ECL cells arranged in the gland, while micronodular hyperplasia is a tiny cluster of at least 5 ECL cells. Continued growth leads to the formation of a macroscopically visible nodule [45]. Larger tumours may invade the muscularis propria. Gastric NETs are composed of well-differentiated, monotonous cells without distinct nucleoli, with eosinophilic cytoplasm forming micro-lobular and/or trabecular systems. Mitotic activity and necrosis are almost always absent. The morphological features of type 1 ECL-cell NET overlap with types 2 and 3; hence, the appearance of the mucosa around the tumour is a significant differentiating feature [46].

The clinical and pathological characteristics of each type of NET, NEC, and MiNEN are presented in Table 3.

In the literature, based on the description of individual cases, 2 provisional types of ECL-cell NET have

**Table 2. 2019 World Health Organization (WHO) classification of gastric neuroendocrine neoplasms [11, 12]**

<b>Neuroendocrine tumour (NET) (8240/3)</b>
<b>Histamine-producing enterochromaffin-like-cell (ECL-cell) NET</b>
Type 1 ECL-cell NET (8242/3)
Type 2 ECL-cell NET (8242/3)
<b>Type 3 NET (8240/3)</b>
NET G1 (8240/3)
NET G2 (8249/3)
NET G3 (8249/3)
<b>Somatostatin-producing D-cell NET (8156/3)</b>
<b>Gastrin-producing G-cell NET (8156/3)</b>
<b>Serotonin-producing enterochromaffin-cell (EC-cell) NET (8156/3)</b>
<b>Neuroendocrine carcinoma (NEC) (8246/3)</b>
Small cell neuroendocrine carcinoma (SCNEC) (8041/3)
Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) (8013/3)
Mixed neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN) (8154/3)
Mixed adenocarcinoma — NEC, mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC) (8244/3)
Mixed adenocarcinoma — NET 2 (8244/3)

been proposed: type 4 and type 5. They are not yet fully characterised in terms of clinical symptoms, pathology, and biochemistry [11]. Provisional type 4 NET includes tumours associated with hypergastrinaemia, achlorhydria, and parietal cell hyperplasia without the presence of gastrinoma or MEN-1 syndrome [47]. Provisional type 5 ECL-cell NET includes tumours arising in patients with moderate hypergastrinaemia treated with proton pump inhibitors for at least one year without autoimmune atrophic gastritis, gastrinoma, and MEN-1 syndrome. These tumours may resemble type 3 but have an excellent prognosis and do not require such an aggressive surgical approach, although they may metastasise to the lymph nodes in about 15% of cases [11].

##### Prognostic factors of gastric neuroendocrine neoplasms

The prognosis in gastric neuroendocrine neoplasms largely depends on the tumour type, degree of differentiation, and pathological stage of advancement [12]. Lower differentiation and higher severity are associated with higher mortality. The prognosis in type 1 ECL-cell NET is excellent, but in type 3 NET it is distinctly worse.

Gastric NECs and MiNENs are characterised by an unfavourable prognosis, with short survival times calculated in months [12]. Table 4 presents the pathological stages of gastric neuroendocrine neoplasms.

**Table 3.** Characteristics of gastric neuroendocrine neoplasms [11, 12]

Feature	Type 1 ECL-cell NET	Type 1 ECL-cell NET	Type 3 NET	NEC	MinEN ADC/SCC-NEC	MinEN ADC/SCC-NET
F:M	0.4	1:1	2.8:1	2:1	2:1	Unknown
Incidence	80–90%	5–7%	10–15%	6–20%	20%	
Hypergastrinaemia	Present	Present	Absent	Absent	Absent	Absent
Antral G-cell hyperplasia	Present	Absent	Absent	No data	No data	No data
Acid secretion	Low or absent	High	Normal	Normal	Normal	Normal
Surrounding mucosa	Atrophic inflammation	Parietal cell hyperplasia	No specific lesions	Chronic inflammation	Chronic inflammation	Chronic inflammation
ECL-cell proliferation	Present	Present	Absent	Absent	Absent	Absent
Degrees of Differentiation	G1 G2 (rare) G3 (exceptions)	G1 G2 (rare)	G1 (rare) G2 G3 (rare)	G3	G in both compounds acc. to WHO 2019	G in both compounds acc. to WHO 2019
Staging	I–II: 95% III: 4% IV: 1%	I–II: 70% III: 20% IV: 10%	I–II: 38% III: 32% IV: 30%	No data	No data	No data
Metastases	1–3%	10–30%	50%	70%	55%	Unknown
5-year survival	~100%	60–90%	< 50%	10%	10%	Unknown

F — female, M — male; ECL-cell — enterochromaffin-like-cell; NET — neuroendocrine tumour; NEC — neuroendocrine carcinoma; MinEN — mixed neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasm; ADC/SCC-NEC — adenocarcinoma/squamous cell carcinoma-neuroendocrine carcinoma; ADC/SCC-NET — adenocarcinoma/squamous cell carcinoma-neuroendocrine tumour; G — degrees of differentiation; WHO — World Health Organization

**Table 4.** The stages of gastric neuroendocrine neoplasms according to the 8<sup>th</sup> edition of American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) pathological tumor–node–metastasis (pTNM) classification of 2017 [48, 49]

pT tumour feature	
TX	Main tumour has not been assessed
T0	Primary tumour absent
T1	The tumour invades the lamina propria or the submucosa and is less than or equal to 1 cm in diameter
T2	The tumour invades the muscularis propria or has a diameter greater than 1 cm
T3	The tumour crosses the muscularis propria and spreads to the subserous tissues without crossing the sera
T4	The tumour crosses the visceral peritoneum or invades other organs and structures
Condition of the lymph nodes, 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
	The presence of distant metastases
	• M1a — metastases limited to the liver
M1	• 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

The diagnostics of gastric NENs is based on the histopathological examination of the polyps after their endoscopic excision in the case of type 1 and 2 (NET G1/G2) or the surgical material following resection of the stomach and lymph nodes in the case of type 3 (NET G3, NEC) (Tab. 5).

#### Minimal consensus statement on pathomorphological examinations

- The minimal histopathological report regarding gastric NEN should include the following:
  - histological type of the neoplasm divided into well-differentiated neuroendocrine tumours, neuroendocrine carcinomas, or mixed neoplasms (MinEN);
  - the degree of histological grade relating to well-differentiated neoplasms (NET G1/G2/G3) and NEC with a division into large and small cell neuroendocrine carcinomas (diagnostic criteria are included in the first part of the Recommendations — in the article *Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)* [25];
  - pathological tumor–node–metastasis (pTNM) staging according to the 8<sup>th</sup> edition of American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) pTNM classification of 2017 [48, 49];
  - assessment of surgical margins;



**Table 5. Pathological diagnostics of gastric neuroendocrine neoplasms (GNENs) [12]**

Prognostic factor	Examination method	Is it assessed in routine diagnostics?
Tumour size	Macroscopic examination, measurement in cm	Yes, obligatory
<b>Invasiveness</b>		
Vessel invasion	Microscopic assessment	Yes, obligatory
Nerve invasion		
Infiltration of tissues outside the stomach		
Necrosis	Microscopic assessment	Not required
Grade of histological maturity	Microscopic assessment, NET G1, NET G2, NET G3, NEC	Yes, obligatory
<b>Surgical margins in biopsy material</b>		
Deep	Microscopic assessment	Yes, obligatory
Mucosal		
<b>Surgical margins in biopsy material</b>		
Proximal	Macroscopic and microscopic examination	Yes, obligatory
Distal		
Radial		
<b>Stage of advancement</b> (Tab. 4)	Microscopic assessment according to 2017 AJCC/UICC pTNM classification	Yes, obligatory
Number of mitotic figures per 2 mm <sup>2</sup>	Microscopic assessment	Yes, obligatory
Ki-67 proliferation index	Immunohistochemical examination	Yes, obligatory
Chromogranin A	Immunohistochemical examination	Yes, obligatory
Synaptophysin	Immunohistochemical examination	Yes, obligatory
<b>Markers</b>	Microscopic assessment	No, conditionally
NSE, CD56, CDX2, serotonin		
<b>Lesions in the gastric mucosa outside the tumour</b>		
Presence/absence of atrophic inflammation	Microscopic assessment	Yes, obligatory
Presence of ECL cell hypertrophy		
Other lesions		
Number and size of lymph nodes in the surgical specimen	Macroscopic and microscopic examination	Yes, obligatory

NET — neuroendocrine tumour; NEC — neuroendocrine carcinomas; AJCC/UICC — American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control; pTNM — pathological tumour-node-metastasis; NSE — neuron-specific enolase; ECL — enterochromaffin-like-cell

— the histopathological diagnosis of NEN must be confirmed by immunohistochemical examinations and assessment of the expression of neuroendocrine markers: synaptophysin and CgA, and Ki-67 proliferation activity using the MIB1 antibody [1, 1]♦.

### 3.2.2. Duodenal neuroendocrine neoplasms

#### 2019 WHO histopathological classification

The 2019 WHO classification of duodenal neuroendocrine neoplasms is presented in Table 6.

The characteristics of the main histopathological subtypes are presented in Table 7.

#### Prognostic factors of duodenal neuroendocrine neoplasms

Duodenal neuroendocrine tumours of less than 2 cm in diameter or limited to the duodenal bulb have a better prognosis [23]. NEN metastases to the lymph nodes do not affect the prognosis or disease-free survival [51]. After duodenal NET resection, the liver is the most common site of metastases [52].

Gangliocytic paraganglioma is usually mild. However, it has been observed that this type of tumour with a diameter greater than 2 cm spreads to regional lymph nodes [53].

Table 8 presents the pathological stages of duodenal neuroendocrine neoplasms.

**Table 6. 2019 World Health Organization (WHO) classification of duodenal neuroendocrine neoplasms [12]**

<b>Neuroendocrine tumour (NET) (8240/3)</b>
NET G1 (8240/3)
NET G2 (8249/3)
NET G3 (8249/3)
Gastrinoma (8153/3)
Somatostatinoma (8156/3)
Extra-adrenal paraganglioma (8693/3)
<b>Neuroendocrine carcinoma (NEC) (8246/3)</b>
Small cell neuroendocrine carcinoma (SCNEC) (8041/3)
Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) (8013/3)
<b>Mixed neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN) (8154/3)</b>

Gastrin-secreting neuroendocrine tumours associated with Zollinger-Ellison syndrome have a less favourable prognosis and metastasise to a larger extent than non-secreting tumours [54].

Details of the histopathological report on the assessment of endoscopic and surgical specimens of duodenal neuroendocrine neoplasms are presented in Table 9 [12].

#### Minimal consensus statement on pathomorphological examinations

- The minimal histopathological report regarding duodenal NEN should include the following:
  - histological type of the neoplasm divided into well-differentiated neuroendocrine tumours, neuroendocrine carcinomas or mixed neoplasms (MiNEN);
  - grade of histological maturity (G) relating to well-differentiated tumours (NET G1, NET G2, NET G3) and NEC;
  - pTNM stage according to the 8<sup>th</sup> edition of AJCC/UICC pTNM classification of 2017 (it is important to provide the affiliation of the classification in each case) [49] (Tab. 8);
  - assessment of surgical margins;
  - histopathological diagnosis of NEN must be confirmed by immunohistochemical examinations and assessment of the expression of neuroendo-

**Table 7. Features of the main histopathological subtypes of duodenal neuroendocrine neoplasms (DNENs) (modified by Millione) [50]**

Features	Subtype				
	Gastrinoma	Somatostatinoma	Neuroendocrine tumour non-functional	Gangliocytic paraganglioma	Neuroendocrine carcinoma
Patient's age at the time of diagnosis	5 <sup>th</sup> decade	5 <sup>th</sup> decade	6 <sup>th</sup> decade	6 <sup>th</sup> decade	7 <sup>th</sup> decade
Functional	Always	Rarely	No	No	Rarely (paraneoplastic syndromes)
Hereditary predisposition syndromes	MEN-1 (< 50%)	Neurofibromatosis type 1, Pacak-Zhuang syndrome (rarely)	MEN-1 (rarely)	Neurofibromatosis type 1 (rarely)	no
Location	1 part of the duodenum	Bulb region	1 part of the duodenum	Bulb region	Bulb region
Microscopic picture	Trabecular	Tubulo-lobular/glandular	Nest/trabecular	Triphase: paraganglioid + spindle cells + ganglion-like cells	Solid/diffused (poorly differentiated)
Tumour size > 1 cm	Rarely	Common	Rarely	Common	Common
Metastases to lymph nodes	Common	Common	Rarely	Rarely	Very common
Distant metastases	Rarely	Rarely	Rarely	Extremely rare	Common
Prognosis after resection	Good	Good	Good	Good	Unfavourable

MEN-1 — multiple endocrine neoplasia 1

**Table 8.** The stages of duodenal neuroendocrine neoplasms (DNENs) according to the 8<sup>th</sup> edition of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) pathological tumour–node–metastasis (pTNM) classification of 2017 [48, 49]

<b>pT tumour feature</b>	
TX	Main tumour has not been assessed
T1	The tumour invades the lamina propria or the submucosa and is less than or equal to 1 cm in diameter, limited to the duodenal bulb sphincter
T2	The tumour infiltrates the duodenal bulb sphincter to the submucosa or the muscularis propria, or tumour with a diameter of more than 1 cm in the case of bulbar tumours
T3	The tumour invades the pancreas or peripancreatic adipose tissue
T4	The tumour infiltrates the visceral peritoneum or invades other organs and structures
<b>Condition of the lymph nodes, pN</b>	
NX	Regional lymph nodes have not been assessed
N0	No regional lymph node involvement
N1	Regional lymph node involvement
<b>Distant metastases, pM</b>	
M0	No distant metastases
M1	<p>The presence of distant metastases</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• M1a — metastases limited to the liver</li> <li>• M1b — metastases to at least one non-hepatic region (e.g. lungs, ovaries, distant lymph nodes, peritoneum, bones)</li> <li>• M1c — metastases both to the liver and to non-hepatic regions</li> </ul>

crine markers: synaptophysin and chromogranin A (CgA) and Ki-67 proliferation activity [1, 1]♦.

### 3.3. Location diagnostics of gastric and duodenal neuroendocrine neoplasms

#### 3.3.1 Gastric neuroendocrine neoplasms

##### *Gastric neuroendocrine neoplasms type 1*

Type 1 gastric neuroendocrine neoplasms are most often small, multiple polypoid lesions, usually up to 1–2 cm, occurring in the course of atrophic gastritis. The examination of choice in this case is endoscopy with biopsy or removal of the largest lesions followed by histopathological examination. Additionally, 2 specimens should be collected from the pre-antral part and 4 specimens from the fundus/body of the stomach for histopathological examination [5]. It is also recommended that specimens be collected from the pre-antral part and body of the stomach for a rapid urease test.

If the lesions are larger than 1–2 cm and/or multiple, endoscopic ultrasonography (EUS) should be

performed prior to a possible polypectomy to assess the depth of the intramural infiltrate [16].

In some cases, to determine the stage of the disease, contrast-enhanced computed tomography (CT) after the stomach is fully filled with water may be considered as an initial examination [55].

##### *Gastric neuroendocrine neoplasms type 2*

As in the case of type 1 lesions, they are usually small (< 1–2 cm), often multiple, polypoid in nature, and located in the fundus and body of the stomach. As they develop in the course of gastrinoma, they may be associated with other lesions, such as severe reflux oesophagitis or thickening of the gastric mucosal folds. Endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract with biopsy and/or removal of the entire lesion is of primary diagnostic importance, and in the case of major and/or multiple lesions, specimens from the lesion should be collected for histopathological examination including 2 specimens from the antrum and 4 specimens from the fundus/body of the stomach and tests performed to determine *H. pylori* infection [5].

In the case of lesions exceeding 1–2 cm and/or multiple lesions, EUS should be performed to assess the depth of the intramural infiltration [16, 55].

As in the case of type 1 lesions, in order to exclude metastases, further consideration should be given to performing 3-phase computed tomography as the initial (baseline) examination and then every 6 months or, depending on the clinical symptoms, as a follow-up examination during clinical follow-up [56].

Radioisotope somatostatin receptor imaging (SRI) should be performed to assess the stage of the disease and to monitor its course. This examination is required for qualification for peptide receptor radionuclide therapy with isotope-labelled somatostatin analogues (PRRT) and for the anti-proliferative treatment with somatostatin analogue (SSA) [1, 3, 9].

##### *Gastric neuroendocrine neoplasms type 3 (sporadic)*

The lesions are usually located in the fundus and body of the stomach, single, large, over 2 cm in diameter, with ulcerations on the surface. An endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract should be performed with the collection of specimens from the lesion in order to establish the diagnosis.

Endoscopic ultrasonography can be used to assess the depth of the intramural infiltration and the presence of metastases to regional lymph nodes [5].

Transabdominal ultrasonography (US) of the abdominal cavity enables the identification of metastases to the liver and lymph nodes under optimal conditions for examining the abdominal cavity or superficial nodes and other tissues affected by the neoplastic process.

**Table 9. Microscopically and immunohistochemically assessed prognostic factors in duodenal neuroendocrine neoplasms (DNENs)**

Prognostic factor	Examination method	Evaluated in routine diagnostics?
Tumour size	Macroscopic examination, measurement in cm	Yes, obligatory
<b>Invasiveness</b>		
Vessel invasion	Microscopic assessment	Yes, obligatory
Nerve invasion		
Infiltration of tissues outside the duodenum		
Necrosis	Microscopic assessment	Not required
Grade of histological maturity	Microscopic assessment, NET G1, NET G2, NET G3, NEC	Yes, obligatory
<b>Surgical margins in biopsy material</b>		
Deep	Microscopic assessment	Yes, obligatory
Mucosal		
<b>Surgical margins in resection material</b>		
Proximal	Macroscopic and microscopic examination	Yes, obligatory
Distal		
Radial		
Stage of advancement (Tab. 8) (stage)	Microscopic assessment according to 2017 AJCC/UICC pTNM classification	Yes, obligatory
Number of mitotic figures per 2 mm <sup>2</sup>	Microscopic assessment	Yes, obligatory
Ki-67 proliferation index	Immunohistochemical examination	Yes, obligatory
Chromogranin A	Immunohistochemical examination	Yes, obligatory
Synaptophysin	Immunohistochemical examination	Yes, obligatory
Markers: NSE, CD56, CDX2, gastrin, somatostatin	Immunohistochemical examination	No, conditionally
S-100 in gangliocyte paraganglioma	Immunohistochemical examination	Yes, obligatory
Number and size of lymph nodes in the surgical specimen	Macroscopic and microscopic examination	Yes, obligatory
Presence of other changes in the duodenal wall	Macroscopic and microscopic examination	Yes, obligatory

NET — neuroendocrine tumour; NEC — neuroendocrine carcinomas; AJCC/UICC — American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control; pTNM — pathological tumour-node-metastasis; NSE — neuron-specific enolase

Three-phase CT examination after maximal filling of the stomach with water and after intravenous administration of a contrast agent according to the protocol as in the case of type 1 gastric neuroendocrine neoplasms should be performed every time as an initial (baseline) examination for assessment the stage of the tumour. Follow-up examination usually should be performed every 3–6 months or depending on the histopathological diagnosis, baseline staging, and ongoing active anti-neoplastic treatment in the case of advanced, unresectable neoplasms, with or without progression, and depending on the coexisting symptoms of local advancement or clinical and biochemical symptoms, such as carcinoid syndrome [56, 57].

If it is not possible to perform CT (allergy to iodine agents is not an absolute contraindication to the examination, which can be performed after appropriate premedication), magnetic resonance

imaging (MRI) of the abdominal cavity should be performed before and after intravenous administration of the contrast medium. The diffusion-weighted imaging (DWI) and 3D, T1 sequence before and after contrast administration using a dynamic test is particularly useful in the assessment of metastatic lesions in the liver [57, 58].

In radioisotope diagnostics, both SRI and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) examinations with radiolabelled <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose ([<sup>18</sup>F]FDG) [1, 3, 9] should be performed (currently, the examination with [<sup>18</sup>F]FDG is not reimbursed for this indication in Poland).

Magnetic resonance imaging of the spine or bone scintigraphy with technetium <sup>99m</sup>Tc-methyl diphosphonate (<sup>99m</sup>Tc MDP) should be performed in the case of clinical suspicion of bone metastases or metastases visible in CT examination [59].

### 3.3.2. Duodenal neuroendocrine neoplasms

SRI should be performed to assess the stage of the disease and to monitor its course. This examination is required to qualify a patient for PRRT and for anti-proliferative treatment with SSA [1, 3, 9].

Magnetic resonance imaging of the spine or bone scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP should be performed in the case of clinical suspicion of bone metastases or metastases visible in CT examination [16].

#### Minimal consensus statement on localisation examinations

1. Endoscopy of the upper gastrointestinal tract with histopathological examination of the collected material and endoscopic ultrasonography are the methods of choice in the diagnosis of most gastric and duodenal neuroendocrine neoplasms [III, 2B]♦.
2. Computed tomography of the abdominal cavity after intravenous administration of a contrast agent, magnetic resonance imaging, and somatostatin receptor imaging should be used to assess the disease progression, plan therapy, and monitor the course of the disease [III, 2B]♦.

## 4. Treatment

### 4.1. Endoscopic and surgical treatment

#### 4.1.1. Gastric neuroendocrine neoplasms (type 1–3)

Treatment of gastric NETs depends on the clinical and pathogenetic type.

##### *Type 1*

In type 1 GNETs, conservative management is preferred in most cases. The eligibility criteria for surgical treatment include the size of the tumour and the depth of invasion into the muscularis propria [60]. The principles of management of individual types of gastric NETs are presented in Table 1 [5]:

- in the case of tumours of < 1 cm in size, follow-up or endoscopic removal is admissible.
- resection of lesions of  $\geq 1$  cm in size or lesions infiltrating the muscularis propria is recommended [5, 61]. Endoscopic submucosal dissection (ESD) is the recommended method of removing submucosal lesions because it enables the removal of the lesion en bloc with complete histopathological examination [61, 62]. Endoscopic mucosal resection (EMR) may also be used.
- in the case of T2 tumours ( $\geq 1$  cm, infiltration of muscularis propria), the presence of positive margins after endoscopic resection, or suspicion of metastasis to lymph nodes, it is recommended that local resec-

tion or partial gastrectomy be performed [5, 61]. Resection should be accompanied by the removal of the local lymph nodes [60].

##### *Type 2*

Because type 2 GNETs occur in the course of gastrinoma in patients with MEN-1 or, much less frequently, in the sporadic form, surgical treatment includes gastrinoma resection [5, 61]. The principles of endoscopic treatment are based on the principles of GNET type 1 treatment; however, due to the coexistence of gastrinoma, each case should be considered individually by an experienced team of experts [5, 61, 62].

##### *Type 3*

Type 3 GNETs should be treated surgically by performing a partial or complete gastrectomy with the removal of lymph nodes [5, 60, 62]. According to some authors, in selected cases (tumour < 2 cm, limited to the submucosa, no nodal or vascular invasion, no other malignancy) resection may be performed endoscopically [5, 63, 64].

#### 4.1.2. Duodenal neuroendocrine neoplasms

For tumours located outside the papilla and < 1 cm in size, without invasion confined to the submucosa, in the absence of suspicion of distant and lymph node metastases, endoscopic treatment is recommended [5, 61].

The treatment of 1–2 cm large tumours is controversial [61, 62]. In this group, endoscopic resection is considered (the preferred method is ESD, used in the absence of suspicion of metastatic lymph nodes and other malignant features) or surgical resection (the location is very important) [61, 62].

Tumours > 2 cm in size, tumours with malignant features (metastatic lymph nodes, invasion beyond the submucosa), and peripapillary tumours require surgical resection. These include local tumour resection or pancreaticoduodenectomy with lymph node removal [60].

In the case of DNET with liver metastases, if surgical resection or ablation of the metastases is possible, radical duodenal surgery should be considered [62, 64].

#### 4.1.3. Gastrinoma

A detailed description of gastrinoma treatment is included in the article: *Pancreatic neuroendocrine neoplasms — update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)* [65].

Because sporadic gastrinomas are most often malignant tumours with lymph node involvement, radical surgical removal of the lesions is recommended. The scope of the procedures depends on the location and size of the tumour.

Since these tumours 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 [17, 66, 67]. Currently, routine duodenotomy is not recommended [67].

In MEN-1 syndrome, in the case of gastrinomas with diameter  $\leq 2$  cm, surgical treatment is not recommended as standard treatment. Surgical treatment is recommended when the tumour is  $> 2$  cm in size [66–68].

#### Minimal consensus statement on endoscopic/surgical treatment

1. In the case of type 1 GNENs  $< 1$  cm, it is acceptable to follow up or endoscopically remove the lesion [III, 2B]♦.
2. Endoscopic submucosal dissection is the recommended method of removing submucosal GNENs  $\geq 1$  cm (lesions without features of malignancy) [III, 2A]♦.
3. Surgical resection of type 1 GNENs  $\geq 1$  cm in size and those infiltrating the muscularis propria is recommended. Resection should be accompanied by lymphadenectomy [III, 2B].
4. For type 2 GNENs, treatment also includes gastrinoma resection [III, 2B].
5. Type 3 GNETs should be treated surgically by performing a partial or complete gastrectomy with the removal of lymph nodes [III, 2B]♦.
6. In DNENs located outside the papilla and  $< 1$  cm in size, without invasion beyond the submucosa and in the absence of metastases, endoscopic treatment is recommended [III, 2B]♦.
7. Treatment of 1–2 cm DNENs includes endoscopic or surgical resection; the treatment method is determined individually [III, 2B]♦.
8. DNENs  $> 2$  cm and tumours with malignant features require surgical resection with the removal of lymph nodes [III, 2B]♦.

## 4.2. Pharmacological treatment

### 4.2.1. Gastric neuroendocrine neoplasms

#### *GNET type 1*

As a rule, patients with type 1 gastric NETs do not require pharmacological treatment, but in the case of *H. pylori* infection, eradication therapy should be started [40]. Sometimes individual attempts of treatment with somatostatin analogues are made because they inhibit hypergastrinaemia, prevent the proliferation of ECL cells, and lead to tumour regression [5]. However, it should be emphasised that SSAs were not compared with follow-up strategies and therefore cannot be recommended for use in the early stages of the disease.

Somatostatin analogues may be useful in the treatment of patients with multiple minor lesions that are difficult to remove endoscopically [69]. Their use may be an appropriate option for patients with metastatic disease and proven somatostatin receptor type 2 (SSTR2) expression, as well as a low Ki-67 value. Non-controlled studies have demonstrated that the gastrin and cholecystokinin receptor antagonist netazepide has antiproliferative properties in GNENs [70, 71]. Its use cannot be universally recommended either, and it is necessary to study this drug in randomised controlled trials.

#### *GNET type 2*

##### *Zollinger-Ellison syndrome*

ZES therapy is aimed at the following:

- normalisation of hydrochloric acid secretion;
- treatment of gastrinoma;
- treatment of type 2 gastric NETs (which develop in 13–30% of patients with ZES/MEN-1) [18].

The excessive secretion of gastric acid in gastrinomas must be pharmacologically controlled in all patients with gastrinomas in order to prevent complications.

Proton-pump inhibitors are the treatment of choice. All available PPIs (omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, esomeprazole) show similar efficacy. Once or twice daily oral administration of PPIs is effective in most patients. According to the available guidelines, high-dose PPIs (3–4 times the standard dose) are the drugs of choice [31, 38]. The recommended starting dose in sporadic forms of ZES is 60 mg once a day for omeprazole, 80 mg a day for pantoprazole, 60 mg once a day for rabeprazole, and 40 mg twice a day for esomeprazole. In patients with complications of ZES (MEN-1 with hypercalcaemia, severe symptoms of gastro-oesophageal reflux disease [GERD] preceding Billroth II resection) higher doses of antisecretory drugs are used (daily doses for omeprazole are up to 120 mg, pantoprazole 160 mg, rabeprazole up to 120 mg, esomeprazole up to 160 mg — each of them in 2 divided doses) [14]. In special cases, PPI therapy can be started by administering the drug via the intravenous route (e.g. pantoprazole 80 mg every 8 h) [72]. The intravenous route is also recommended when drugs cannot be taken orally. Good control of symptoms resulting from excess hydrochloric acid secretion obtained through PPI therapy enables surgical intervention [73]. When surgery is not possible, PPI therapy should be continued indefinitely. It should be emphasised that in patients in whom gastrinoma was successfully resected, the use of PPIs may still be necessary, because in most of them, despite surgery, hypersecretion is still observed [74]. Discontinuation of PPI treatment and, consequently, rebound hypersecretion may lead to severe complications such as gastrointestinal perforation and stricture [75]. At the same time,

it is worth noting that during the follow-up, PPI doses can be reduced in some patients [71].

The efficacy and favourable safety profile of long-term therapy with high doses of PPIs has been confirmed in the conducted studies [76]. In patients with *H. pylori* infection, eradication therapy should be applied [40].

The results of the latest studies [77–79] do not confirm the previous reports on the influence of long-term PPI treatment on the concentration of vitamin B12 and vitamin D3. In recent years, however, there have been reports suggesting an increased risk of *Clostridioides difficile* infection and community-acquired pneumonia in patients taking PPI.

Histamine H2 receptor antagonists can also be used in patients with ZES. It should be kept in mind that when using H2 receptor inhibitors, a shorter period of drug action is observed compared to PPI as well as the phenomenon of tachyphylaxis, which makes these preparations second-line drugs. Patients with gastrinoma require higher and more frequent doses of histamine H2-receptor antagonists than patients with idiopathic peptic ulcer disease. It is also possible to use it in high doses by continuous intravenous infusion.

Long-acting somatostatin analogues are not first-line drugs and should only be used in cases of PPI-resistant malignant gastrinomas. Studies are currently underway on the efficacy of treating patients with GNET type 2 with a gastrin-cholecystokinin antagonist (netazepide).

In MEN-1 syndrome, surgical parathyroid resection in primary hyperparathyroidism reduces the excessive secretion of hydrochloric acid [38].

In light of the results of the RADIANT-4 study, in patients with advanced non-functional NETs G1/G2, after progression within 6 months, the recommended treatment is everolimus (currently not reimbursed in Poland) [80].

### ***GNET type***

#### *Gastric neuroendocrine tumours and gastric neuroendocrine carcinomas*

There are no studies on perioperative treatment of resectable gastric NETs G3 and NECs; therefore, each case should be considered individually at a multidisciplinary meeting. In some NEC cases, preoperative treatment may be considered [81].

Despite ambiguous reports on adjuvant treatment after radical surgery, in the case of NETs G3 and NECs with a high proliferative index (Ki-67 > 55%), adjuvant treatment should be considered, and in some cases of SCNECs, combination therapy may be considered — radiochemotherapy or sequential treatment — chemotherapy followed by radiotherapy as an analogy to the treatment of small cell lung cancer [82–85].

Chemotherapy is the treatment of choice in gastric NET G3 or NEC in unresectable, locally advanced, or generalised disease. When qualifying patients for systemic treatment, it is necessary to take into account the patient's performance status, as well as organ capacity and comorbidities [37].

### **4.2.2. Duodenal neuroendocrine neoplasms**

The treatment of gastrinoma should be carried out in the same way as in type 2 gastric NETs, while in the case of other tumours — especially disseminated ones with accompanying carcinoid syndrome — treatment should be the same as in gastric tumours at the same stage of advancement.

In the treatment of poorly differentiated duodenal neuroendocrine neoplasms, systemic therapy should be used, taking into account the patient's performance status and the state of organ capacity [37].

### **Minimal consensus statement on pharmacotherapy**

#### **1. Stomach:**

- type 1 — *H. pylori* eradication [III, 2A]♦;
- type 2 — *H. pylori* eradication, PPI [III, 2B]♦. Consideration of somatostatin analogue use in the case of: malignant gastrinoma, multiple small GNET type 1 lesions (difficult to remove by endoscopy), metastatic form of the disease with confirmed SSTR2 expression, as well as low Ki-67 [V, 2B]♦;
- type 3 — chemotherapy in patients with unresectable local advancement and/or generalisation [III, 2B]♦, in some cases adjuvant chemotherapy or combined chemotherapy treatment should be considered [V, 2B]♦.

#### **2. Duodenum:**

- ZES — PPI, histamine H2 receptor antagonists [III, 2B]♦;
  - ZES/MEN-1 — PPI, treatment of hypercalcemia [III, 2B]♦;
  - non-functional neoplasms — symptomatic treatment [IV, 2B]♦;
  - functional neoplasms — treatment specific to the type of hormonal activity, somatostatin analogues [III, 2A]♦.
3. In the treatment of poorly differentiated duodenal neuroendocrine neoplasms, systemic treatment should be used, taking into account the patient's performance status and organ capacity status [V, 2B]♦.

### **4.3. Radioisotope therapy**

#### **4.3.1. Gastric and duodenal neuroendocrine neoplasms**

Peptide receptor radionuclide therapy is a form of palliative treatment that is rarely used in gastric

and duodenal NETs [60, 86–90]. Eligibility for treatment is established according to the rules presented in the first part of the Recommendations — in the article *Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)* [25].

Information on the use of PRRT in gastric and duodenal NETs is sparse, and the literature data includes only single cases [60, 86–90]. PRRT in both gastric NETs and duodenal NETs can be used in the case of advanced, unresectable, and progressive tumours, after failure of previous treatment [91].

In NETs with clinical symptoms of carcinoid syndrome (gastric) and ZES (gastric and duodenal), in which symptoms cannot be controlled by other types of treatment, PRRT should be considered beforehand, often in combination with “cold” somatostatin analogues [91–94].

In the case of bone metastases and concomitant clinical symptoms, palliative radioisotope therapy ( $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ) should be considered, after positive verification in bone scintigraphy with [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Tc-MDP [92].

### Conclusions

Radioisotope therapy — PRRT in gastric and duodenal NETs — should be considered in NETs G1/G2 and in selected cases of NETs G3 with disease progression in the course of current therapy or intolerance to previous treatment, provided that high receptor expression is confirmed in SRI examination.

### Minimal consensus statement on radioisotope therapy

1. In the case of gastric and duodenal NETs G1/G2, PRRT may be considered in the case of advanced, unresectable, and progressive disease, if the current treatment is ineffective and with high SSTR expression confirmed in SRI examination [IV, 2B]♦.
2. In both gastric and duodenal NETs G3, PRRT is considered individually in the case of advanced, progressive disease, ineffectiveness of other therapies, and high SSTR expression confirmed in SRI examination [IV, 2B]♦.

## 5. Follow-up

### 5.1 Principles of biochemical monitoring

Stomach:

- type 1 and type 2 — medical history and physical examination every 6–12 months for 3 years, then every 12 months for the next 4–10 years.
- type 3 — medical history and physical examination as well as CgA concentration determination every

3–12 months for the first year, then every 12 months for the next 2–10 years.

Duodenum:

- medical history and physical examination as well as CgA every 3–12 months in the first year, then every 6–12 months for the next 2–10 years.

Gastrinoma:

- medical history and physical examination, gastrin, chromogranin A every 3–12 months in the first year, then every 6–12 months for the next 2–10 years.

### 5.2. Principles of imaging monitoring

Stomach:

- types 1 and 2 — endoscopy every 6–12 months. Other imaging examinations (CT, MRI) depending on the stage of the disease;
- type 3 — endoscopy every 3–6 months. Other imaging examinations (CT, MRI) every 3–6 months.

Duodenum:

- neuroendocrine tumours — endoscopy every 6–12 months. Other imaging examinations (CT, MRI), depending on the stage of the disease, every 6–12 months.
- neuroendocrine carcinoma — endoscopy every 3–6 months. Other imaging examinations (CT, MRI), depending on the disease stage, every 3–6 months.

In some cases, if the expression of somatostatin receptors is confirmed, radioisotope SRI imaging may be useful in monitoring.

### 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 [95, 96] (Supplementary File — Tab. S1 and S2).

### Conflict of interest

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

### Author 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. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer*. 2010; 17(4): 909–918, doi: [10.1677/ERC-10-0152](https://doi.org/10.1677/ERC-10-0152), indexed in Pubmed: [20702725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20702725/).
2. Roberto GA, Rodrigues CM, Peixoto RD, et al. Gastric neuroendocrine tumor: A practical literature review. *World J Gastrointest Oncol*. 2020; 12(8): 850–856, doi: [10.4251/wjgo.v12.i8.850](https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i8.850), indexed in Pubmed: [32879663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32879663/).
3. Gluckman CR, Metz DC. Gastric Neuroendocrine Tumors (Carcinoids). *Curr Gastroenterol Rep*. 2019; 21(4): 13, doi: [10.1007/s11894-019-0684-7](https://doi.org/10.1007/s11894-019-0684-7), indexed in Pubmed: [30868284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30868284/).
4. O’Toole D, Delle Fave G, Jensen RT. Gastric and duodenal neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012; 26(6): 719–735, doi: [10.1016/j.bpg.2013.01.002](https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.01.002), indexed in Pubmed: [23582915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23582915/).



5. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(2): 119–124, doi: [10.1159/000443168](https://doi.org/10.1159/000443168), indexed in Pubmed: [26784901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26784901/).
6. O'Connor JM, Marmisolle F, Bestani C, et al. Observational study of patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors in Argentina: Results from the large database of a multidisciplinary group clinical multicenter study. *Mol Clin Oncol*. 2014; 2(5): 673–684, doi: [10.3892/mco.2014.332](https://doi.org/10.3892/mco.2014.332), indexed in Pubmed: [25054030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25054030/).
7. Wang R, Zheng-Pywell R, Chen HA, et al. Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2019; 12: 1179551419884058, doi: [10.1177/1179551419884058](https://doi.org/10.1177/1179551419884058), indexed in Pubmed: [31695546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31695546/).
8. Hallet J, Law CH, Cukier M, et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. 2015; 121(4): 589–597, doi: [10.1002/cncr.29099](https://doi.org/10.1002/cncr.29099), indexed in Pubmed: [25312765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25312765/).
9. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008; 26(18): 3063–3072, doi: [10.1200/JCO.2007.15.4377](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4377), indexed in Pubmed: [18565894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18565894/).
10. Dias AR, Azevedo BC, Alban LB, et al. Gastric neuroendocrine tumor: review and update. *Arq Bras Cir Dig*. 2017; 30(2): 150–154, doi: [10.1590/0102-6720201700020016](https://doi.org/10.1590/0102-6720201700020016), indexed in Pubmed: [29257854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29257854/).
11. Mastracci L, Rindi G, Grillo F, et al. Neuroendocrine neoplasms of the esophagus and stomach. *Pathologica*. 2021; 113(1): 5–11, doi: [10.32074/1591-951X-229](https://doi.org/10.32074/1591-951X-229), indexed in Pubmed: [33686305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33686305/).
12. WHO Classification of Tumours Editorial Board 2019. WHO Classification of Tumours. 5th Edition. Digestive System Tumours. IARC Press, Lyon 2019.
13. Kunz P, Reidy-Lagunes D, Anthony L, et al. Consensus Guidelines for the Management and Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2013; 42(4): 557–577, doi: [10.1097/mpa.0b013e31828e34a4](https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e31828e34a4), indexed in Pubmed: [23591432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23591432/).
14. Klöppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007; 21(1): 15–31, doi: [10.1016/j.beem.2007.01.004](https://doi.org/10.1016/j.beem.2007.01.004), indexed in Pubmed: [17382263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17382263/).
15. Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto F, et al. Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology*. 2012; 95(3): 207–213, doi: [10.1159/000329043](https://doi.org/10.1159/000329043), indexed in Pubmed: [21811050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21811050/).
16. Kos-Kudła B, Blicharz-Dorniak J, Strzelczyk J, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol*. 2017; 68(2): 79–110, doi: [10.5603/EP.2017.0015](https://doi.org/10.5603/EP.2017.0015), indexed in Pubmed: [28597909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28597909/).
17. Borch K, Ahrén Bo, Ahlman H, et al. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg*. 2005; 242(1): 64–73, doi: [10.1097/01.sla.0000167862.52309.7d](https://doi.org/10.1097/01.sla.0000167862.52309.7d), indexed in Pubmed: [15973103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15973103/).
18. Plöckinger U. Diagnosis and Treatment of Gastrinomas in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN-1). *Cancers (Basel)*. 2012; 4(1): 39–54, doi: [10.3390/cancers4010039](https://doi.org/10.3390/cancers4010039), indexed in Pubmed: [24213225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24213225/).
19. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. IARC, Lyon 2017.
20. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, et al. Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012; 95(2): 74–87, doi: [10.1159/000335595](https://doi.org/10.1159/000335595), indexed in Pubmed: [22262004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22262004/).
21. Jensen RT, Rindi G, Arnold R, et al. Frascati Consensus Conference, European Neuroendocrine Tumor Society. Well-differentiated duodenal tumor/carcinoma (excluding gastrinomas). *Neuroendocrinology*. 2006; 84(3): 165–172, doi: [10.1159/000098008](https://doi.org/10.1159/000098008), indexed in Pubmed: [17312376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17312376/).
22. Lee KJ, Cho JH, Lee SH, et al. Clinicopathological characteristics of biliary neuroendocrine neoplasms: a multicenter study. *Scand J Gastroenterol*. 2017; 52(4): 437–441, doi: [10.1080/00365521.2016.1261938](https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1261938), indexed in Pubmed: [27924650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27924650/).
23. Dumitrascu T, Dima S, Herlea V, et al. Neuroendocrine tumours of the ampulla of Vater: clinico-pathological features, surgical approach and assessment of prognosis. *Langenbecks Arch Surg*. 2012; 397(6): 933–943, doi: [10.1007/s00423-012-0951-7](https://doi.org/10.1007/s00423-012-0951-7), indexed in Pubmed: [22476195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22476195/).
24. Garbrecht N, Anlauf M, Schmitt A, et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. *Endocr Relat Cancer*. 2008; 15(1): 229–241, doi: [10.1677/ERC-07-0157](https://doi.org/10.1677/ERC-07-0157), indexed in Pubmed: [18310290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18310290/).
25. 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): 387–423, doi: [10.5603/EPa2022.0049](https://doi.org/10.5603/EPa2022.0049).
26. Ruzniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, et al. Frascati Consensus Conference, European neuroendocrine Tumor Society. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2006; 84(3): 158–164, doi: [10.1159/000098007](https://doi.org/10.1159/000098007), indexed in Pubmed: [17312375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17312375/).
27. Ellison EC, Johnson JA. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations. *Curr Probl Surg*. 2009; 46(1): 13–106, doi: [10.1067/j.cpsurg.2008.09.001](https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2008.09.001), indexed in Pubmed: [19059523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19059523/).
28. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, et al. Frascati Consensus Conference, European Neuroendocrine Tumor Society. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology*. 2006; 84(3): 173–182, doi: [10.1159/000098009](https://doi.org/10.1159/000098009), indexed in Pubmed: [17312377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17312377/).
29. Wilson SD, Doffek KM, Krzywda EA, et al. Zollinger-Ellison syndrome associated with a history of alcohol abuse: coincidence or consequence? *Surgery*. 2011; 150(6): 1129–1135, doi: [10.1016/j.surg.2011.09.004](https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.09.004), indexed in Pubmed: [22136832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22136832/).
30. Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T, et al. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinico-pathological and epidemiological features. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(34): 5440–5446, doi: [10.3748/wjg.v12.i34.5440](https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i34.5440), indexed in Pubmed: [17006979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17006979/).
31. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1). *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/).
32. Harper S, Carroll RW, Frilling A, et al. Primary lymph node gastrinoma: 2 cases and a review of the literature. *J Gastrointest Surg*. 2015; 19(4): 651–655, doi: [10.1007/s11605-014-2729-4](https://doi.org/10.1007/s11605-014-2729-4), indexed in Pubmed: [25623161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25623161/).
33. Lu X, Aoun E, Morrissey S. Primary hepatic gastrinoma presenting as vague gastrointestinal symptoms. *BMJ Case Rep*. 2012; 2012, doi: [10.1136/bcr.2011.5327](https://doi.org/10.1136/bcr.2011.5327), indexed in Pubmed: [22605007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22605007/).
34. Naoe H, Iwasaki H, Kawasaki T, et al. Primary hepatic gastrinoma as an unusual manifestation of Zollinger-Ellison syndrome. *Case Rep Gastroenterol*. 2012; 6(3): 590–595, doi: [10.1159/000343157](https://doi.org/10.1159/000343157), indexed in Pubmed: [23271988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23271988/).
35. Ogawa S, Wada M, Fukushima M, et al. Case of primary hepatic gastrinoma: Diagnostic usefulness of the selective arterial calcium injection test. *Hepatol Res*. 2015; 45(7): 823–826, doi: [10.1111/hepr.12404](https://doi.org/10.1111/hepr.12404), indexed in Pubmed: [25145887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25145887/).
36. Tonelli F, Giudici F, Nesi G, et al. Biliary tree gastrinomas in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(45): 8312–8320, doi: [10.3748/wjg.v19.i45.8312](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i45.8312), indexed in Pubmed: [24363522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24363522/).
37. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. UK and Ireland Neuroendocrine Tumor Society. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*. 2012; 61(1): 6–32, doi: [10.1136/gutjnl-2011-300831](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300831), indexed in Pubmed: [22052063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22052063/).
38. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. Barcelona Consensus Conference participants. ENETS 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/).
39. Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT. Duodenal neuroendocrine tumors: Classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005; 19(5): 675–697, doi: [10.1016/j.bpg.2005.05.009](https://doi.org/10.1016/j.bpg.2005.05.009), indexed in Pubmed: [16253893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16253893/).
40. Kos-Kudła B, Blicharz-Dorniak J, Handkiewicz-Junak D, et al. Consensus Conference, Polish Network of Neuroendocrine Tumours. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol*. 2013; 64(6): 418–443, doi: [10.5603/EP.2013.0028](https://doi.org/10.5603/EP.2013.0028), indexed in Pubmed: [24431116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24431116/).
41. de Herder WW. Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007; 21(1): 33–41, doi: [10.1016/j.beem.2006.12.002](https://doi.org/10.1016/j.beem.2006.12.002), indexed in Pubmed: [17382264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17382264/).
42. Grozinsky-Glasberg S, Kaltsas G, Gur C, et al. Long-acting somatostatin analogues are an effective treatment for type 1 gastric carcinoid tumors. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159(4): 475–482, doi: [10.1530/EJE-08-0420](https://doi.org/10.1530/EJE-08-0420), indexed in Pubmed: [18662970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18662970/).
43. Vannella L, Sbrozzi-Vanni A, Lahner E, et al. Development of type I gastric carcinoid in patients with chronic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33(12): 1361–1369, doi: [10.1111/j.1365-2036.2011.04659.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04659.x), indexed in Pubmed: [21492197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21492197/).
44. Rehfeld JF, Federspiel B, Bardram L. A neuroendocrine tumor syndrome from cholecystokinin secretion. *N Engl J Med*. 2013; 368(12): 1165–1166, doi: [10.1056/NEJMc1215137](https://doi.org/10.1056/NEJMc1215137), indexed in Pubmed: [23514309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23514309/).
45. Gonzalez RS. Diagnosis and Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. *Surg Pathol Clin*. 2020; 13(3): 377–397, doi: [10.1016/j.path.2020.04.002](https://doi.org/10.1016/j.path.2020.04.002), indexed in Pubmed: [32773190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32773190/).
46. Asa SL, La Rosa S, Mete O. (eds). The spectrum of neuroendocrine neoplasia. A Practical Approach to Diagnosis, Classification and Therapy. Springer 2021.
47. La Rosa S, Vanoli A. Gastric neuroendocrine neoplasms and related precursor lesions. *J Clin Pathol*. 2014; 67(11): 938–948, doi: [10.1136/clin-path-2014-202515](https://doi.org/10.1136/clin-path-2014-202515), indexed in Pubmed: [25053544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25053544/).

48. Brierly JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, et al. TNM classification of malignant tumours. 8th ed. Oxford(UK): Wiley Blackwell; 2017.
49. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Springer 2017.
50. Milione M, Parente P, Grillo F, et al. Neuroendocrine neoplasms of the duodenum, ampullary region, jejunum and ileum. *Pathologica*. 2021 Feb;113(1):12-18. doi: 10.32074/1591-951X-228, indexed in Pubmed: 33686306.
51. Makhlof H, Burke A, Sobin L. Carcinoid tumors of the ampulla of Vater. *Cancer*. 1999; 85(6): 1241-1249, doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990315)85:6<1241::aid-cnrcr5>3.0.co;2-4, indexed in Pubmed: 10189128.
52. Hwang S, Lee SG, Lee YJ, et al. Radical surgical resection for carcinoid tumors of the ampulla. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12(4): 713-717, doi: 10.1007/s11605-007-0389-3, indexed in Pubmed: 17992565.
53. Inai K, Kobuke T, Yonehara S, et al. Duodenal gangliocytic paraganglioma with lymph node metastasis in a 17-year-old boy. *Cancer*. 1989; 63(12): 2540-2545, doi: 10.1002/1097-0142(19890615)63:12<2540::aid-cnrcr2820631231>3.0.co;2-h, indexed in Pubmed: 2655873.
54. Ming SC, Goldman H. Pathology of gastrointestinal tract. 2nd ed. Williams & Wilkins 1998.
55. Zimmer T, Ziegler K, Liehr RM, et al. Endosonography of neuroendocrine tumors of the stomach, duodenum, and pancreas. *Ann N Y Acad Sci*. 1994; 733: 425-436, doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb17292.x, indexed in Pubmed: 7978891.
56. Pilch-Kowalczyk J, Leszczyński S. Układ trawienny. In: Leszczyński S, Pilch-Kowalczyk J. ed. Diagnostyka obrazowa. Układ trawienny. PZWL, Warszawa 2012: Warszawa.
57. Ricke J, Klose KJ. Imaging procedures in neuroendocrine tumours. *Digestion*. 2000; 62 Suppl 1: 39-44, doi: 10.1159/000051854, indexed in Pubmed: 10940686.
58. Flechsig P, Zechmann CM, Schreiweis J, et al. Qualitative and quantitative image analysis of CT and MR imaging in patients with neuroendocrine liver metastases in comparison to (68)Ga-DOTATOC PET. *Eur J Radiol*. 2015; 84(8): 1593-1600, doi: 10.1016/j.ejrad.2015.04.009, indexed in Pubmed: 25999064.
59. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40(5): 800-816, doi: 10.1007/s00259-012-2330-6, indexed in Pubmed: 23389427.
60. Kwon D, Nakakura E, Bergsland E, et al. Gastric neuroendocrine tumors: management and challenges. *Gastrointestinal Cancer: Targets and Therapy*. 2017; 7: 31-37, doi: 10.2147/gicct.s109028.
61. Eto K, Yoshida N, Iwagami S, et al. Surgical treatment for gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Gastroenterol Surg*. 2020; 4(6): 652-659, doi: 10.1002/ags3.12396, indexed in Pubmed: 33319155.
62. Tsofi M, Chatzellis E, Koumariou A, et al. Current best practice in the management of neuroendocrine tumors. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019; 10: 2042018818804698, doi: 10.1177/2042018818804698, indexed in Pubmed: 30800264.
63. Kwon YH, Jeon SW, Kim GH, et al. Long-term follow up of endoscopic resection for type 3 gastric NET. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(46): 8703-8708, doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8703, indexed in Pubmed: 24379589.
64. Lipiński M, Rydzewska G, Foltyn W, et al. Gastrointestinal neuroendocrine neoplasms, including gastrinoma — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol*. 2017; 68(2): 138-153, doi: 10.5603/EP.2017.0016, indexed in Pubmed: 28540972.
65. Kos-Kudła B, Rosiek V, Borowska M, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms — update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol*. 2022; 73(3): 491-521, doi: 10.5603/EPa.2022.0050.
66. 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, indexed in Pubmed: 32272208.
67. 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, indexed in Pubmed: 31856076.
68. 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, indexed in Pubmed: 30098717.
69. Jianu CS, Fossmark R, Syversen U, et al. Five-year follow-up of patients treated for 1 year with octreotide long-acting release for enterochromaffin-like cell carcinoids. *Scand J Gastroenterol*. 2011; 46(4): 456-463, doi: 10.3109/00365521.2010.539255, indexed in Pubmed: 21133821.
70. Fossmark R, Sordal Ø, Jianu CS, et al. Treatment of gastric carcinoids type I with the gastrin receptor antagonist netazepide (YF476) results in regression of tumours and normalisation of serum chromogranin A. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 36(11-12): 1067-1075, doi: 10.1111/apt.12090, indexed in Pubmed: 23072686.
71. Moore AR, Boyce M, Steele IA, et al. Netazepide, a gastrin receptor antagonist, normalises tumour biomarkers and causes regression of type I gastric neuroendocrine tumours in a nonrandomised trial of patients with chronic atrophic gastritis. *PLoS One*. 2013; 8(10): e76462, doi: 10.1371/journal.pone.0076462, indexed in Pubmed: 24098507.
72. Lew E, Pisegna J, Starr J, et al. Intravenous pantoprazole rapidly controls gastric acid hypersecretion in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology*. 2000; 118(4): 696-704, doi: 10.1016/s0016-5085(00)70139-9, indexed in Pubmed: 10734021.
73. Wilcox CM, Hirschowitz BI. Treatment strategies for Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10(7): 1145-1157, doi: 10.1517/14656560902887035, indexed in Pubmed: 19351273.
74. Ojeburu JV, Ito T, Crafa P, et al. Mechanism of acid hypersecretion post curative gastrinoma resection. *Dig Dis Sci*. 2011; 56(1): 139-154, doi: 10.1007/s10620-010-1234-1, indexed in Pubmed: 20725788.
75. Poitras P, Gingras MH, Rehfeld JF. The Zollinger-Ellison syndrome: dangers and consequences of interrupting antisecretory treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10(2): 199-202, doi: 10.1016/j.cgh.2011.08.012, indexed in Pubmed: 21871248.
76. Nieto JM, Pisegna JR. The role of proton pump inhibitors in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2006; 7(2): 169-175, doi: 10.1517/14656566.7.2.169, indexed in Pubmed: 16433582.
77. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41(11): 1162-1174, doi: 10.1111/apt.13194, indexed in Pubmed: 25858519.
78. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Aronson JK, et al. SIF-AIGO-FIMMG Group, Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med*. 2016; 14(1): 179, doi: 10.1186/s12916-016-0718-z, indexed in Pubmed: 27825371.
79. Schnoll-Sussman F, Katz PO. Clinical Implications of Emerging Data on the Safety of Proton Pump Inhibitors. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017; 15(1): 1-9, doi: 10.1007/s11938-017-0115-5, indexed in Pubmed: 28130652.
80. Yao J, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016; 387(10022): 968-977, doi: 10.1016/s0140-6736(15)00817-x, indexed in Pubmed: 26703889.
81. Ma F, Wang B, Xue L, et al. Neoadjuvant chemotherapy improves the survival of patients with neuroendocrine carcinoma and mixed adeno-neuroendocrine carcinoma of the stomach. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020; 146(8): 2135-2142, doi: 10.1007/s00432-020-03214-w, indexed in Pubmed: 32306127.
82. Lin JP, Zhao YJ, He QL, et al. Adjuvant chemotherapy for patients with gastric neuroendocrine carcinomas or mixed adenoneuroendocrine carcinomas. *Br J Surg*. 2020; 107(9): 1163-1170, doi: 10.1002/bjs.11608, indexed in Pubmed: 32323879.
83. Liu DJ, Fu XL, Liu W, et al. Clinicopathological, treatment, and prognosis study of 43 gastric neuroendocrine carcinomas. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(3): 516-524, doi: 10.3748/wjg.v23.i3.516, indexed in Pubmed: 28210088.
84. Ma F, Wang B, Xue L, et al. Neoadjuvant chemotherapy improves the survival of patients with neuroendocrine carcinoma and mixed adeno-neuroendocrine carcinoma of the stomach. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020; 146(8): 2135-2142, doi: 10.1007/s00432-020-03214-w, indexed in Pubmed: 32306127.
85. Jiao X, Wang Z, Peng X, et al. Effects of tumor types on treatment strategy formulation and prognostic evaluation of gastric neuroendocrine tumors. *Future Oncol*. 2020; 16(28): 2197-2207, doi: 10.2217/fo-2020-0150, indexed in Pubmed: 32687408.
86. Baum RP, Kulkarni HR, Singh A, et al. Results and adverse events of personalized peptide receptor radionuclide therapy with Yttrium and Lutetium in 1048 patients with neuroendocrine neoplasms. *Oncotarget*. 2018; 9(24): 16932-16950, doi: 10.18632/oncotarget.24524, indexed in Pubmed: 29682195.
87. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [Lu-DOTA,Tyr]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(16): 4617-4624, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2743, indexed in Pubmed: 28428192.
88. Liu Q, Zang J, Sui H, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy of Late-Stage Neuroendocrine Tumor Patients with Multiple Cycles of Lu-DOTA-EB-TATE. *J Nucl Med*. 2021; 62(3): 386-392, doi: 10.2967/jnumed.120.248658, indexed in Pubmed: 32826319.
89. Sitani K, Parghane RV, Talole S, et al. Long-term outcome of indigenous Lu-DOTATATE PRRT in patients with Metastatic Advanced Neuroendocrine Tumours: a single institutional observation in a large tertiary care

- setting. *Br J Radiol.* 2021; 94(1117): 20201041, doi: [10.1259/bjr.20201041](https://doi.org/10.1259/bjr.20201041), indexed in Pubmed: [33095671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33095671/).
90. Kipnis ST, Hung M, Kumar S, et al. Laboratory, Clinical, and Survival Outcomes Associated With Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Patients With Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(3): e212274, doi: [10.1001/jamanetworkopen.2021.2274](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.2274), indexed in Pubmed: [33755166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33755166/).
  91. Ambrosini V, Kunikowska J, Baudin E, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms. *Eur J Cancer.* 2021; 146: 56–73, doi: [10.1016/j.ejca.2021.01.008](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.01.008), indexed in Pubmed: [33588146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33588146/).
  92. Sygula A, Handkiewicz-Junak D, Kotecka-Blicharz A, et al. Consolidation treatment with somatostatin analogues after radiopeptide therapy. *Endocrine Abstracts.* 2014, doi: [10.1530/endoabs.35.p562](https://doi.org/10.1530/endoabs.35.p562).
  93. Kunikowska J, Pawlak D, Bąk MI, et al. Long-term results and tolerability of tandem peptide receptor radionuclide therapy with Y/Lu-DOTATATE in neuroendocrine tumors with respect to the primary location: a 10-year study. *Ann Nucl Med.* 2017; 31(5): 347–356, doi: [10.1007/s12149-017-1163-6](https://doi.org/10.1007/s12149-017-1163-6), indexed in Pubmed: [28316066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28316066/).
  94. Kunikowska J, Zemczak A, Kołodziej M, et al. Tandem peptide receptor radionuclide therapy using Y/Lu-DOTATATE for neuroendocrine tumors efficacy and side-effects - polish multicenter experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020; 47(4): 922–933, doi: [10.1007/s00259-020-04690-5](https://doi.org/10.1007/s00259-020-04690-5), indexed in Pubmed: [31980909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31980909/).
  95. European Society for Medical Oncology. Standard Operating Procedures (SOPs) for Authors and templates for ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO-MCBS Scores 2021. <https://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/file/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf>.
  96. The National Comprehensive Cancer Network. About the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) 2020. <https://www.nccn.org/professionals/default.aspx>.



# Nowotwory neuroendokrynne żołądka i dwunastnicy z uwzględnieniem gastrinoma — uaktualnione zasady postępowania (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Grażyna Rydzewska i wsp. *Gastroduodenal neuroendocrine neoplasms including gastrinoma — update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)*. *Endokrynol. Pol.* 2022; 73(3): 455–473: doi: 10.5603/EPa2022.0051. Należy cytować wersję pierwotną. Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej.

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

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

\*Nazwiska autorów podano w kolejności alfabetycznej, \*\*Senior autor



Dr n. med. Janusz Strzelczyk, Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Ceglana 35, 40-514 Katowice, tel./faks: (+48) 32 358 13 66; e-mail: januszstr@op.pl

**Streszczenie**

Po kolejnym spotkaniu ekspertów Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynych przedstawiono uaktualnione zalecenia w postępowaniu u chorych na nowotwory neuroendokryne żołądka i dwunastnicy (GNENs and DNENs) z uwzględnieniem *gastrinoma*. Podobnie jak poprzednio omówiono epidemiologię, patogenezę i obraz kliniczny tych nowotworów, a także zasady postępowania diagnostycznego, z uwzględnieniem diagnostyki biochemicznej, histopatologicznej oraz lokalizacyjnej, podkreślając zaistniałe zmiany w zaleceniach. Przedstawiono także uaktualnione zasady postępowania terapeutycznego, w tym leczenie endoskopowe i chirurgiczne, oraz omówiono możliwości leczenia farmakologicznego i radioizotopowego. Podkreślono także znaczenie monitorowania chorych z GNENs i DNENs z uwzględnieniem *gastrinoma*.

**Słowa kluczowe:** nowotwory neuroendokryne; żołądek; dwunastnica; *gastrinoma*; diagnostyka; terapia; zalecenia

**1. Epidemiologia i patogenez****1.1. Nowotwory neuroendokryne żołądka**

Nowotwory neuroendokryne (NEN, *neuroendocrine neoplasms*) stanowią mniej niż 2% wszystkich nowotworów żołądka [1, 2]. W latach 1973–2012, na podstawie amerykańskiej bazy danych *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), stwierdzono 15-krotny wzrost występowania nowotworów neuroendokrynych żołądka (GNEN, *gastric neuroendocrine neoplasms*), co wiąże się głównie z częstszym wykonywaniem badań endoskopowych [3–6]. Według tego samego źródła zapadalność na wszystkie NENs w Stanach Zjednoczonych wynosi 6,98 na 100 000 mieszkańców, co stanowi 6,4-krotny wzrost w stosunku do roku 1973 [6, 7].

Lokalizacja żołądkowa NEN dotyczy 5,6–8,7% NEN układu pokarmowego i jest zależna od miejsca, w którym prowadzone są badania [1, 6]. Podobnie zmienne są doniesienia na temat odsetka guzów neuroendokrynych żołądka (GNENs, *gastric neuroendocrine tumors*) w stosunku do wszystkich NENs, w zależności od badanego obszaru i wynoszą od 5–23% [8, 9]. Różnice te wskazują na potrzebę przeprowadzenia wielośrodkowych, prospektywnych badań z długoterminową analizą w celu lepszego opisanie epidemiologii tych nowotworów w Europie.

W żołądku występują trzy typy kliniczno-patogenetyczne GNEN różniące się obrazem klinicznym i histopatologicznym oraz postępowaniem diagnostycznym i terapeutycznym. Aktualnie dyskutuje się nad wyróżnieniem dwóch dodatkowych typów, a mianowicie typu 4 i typu 5, których częstość występowania nie została jeszcze oszacowana [10, 11], nie uwzględniono ich także w zaleceniach Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) i *North American Neuroendocrine Tumor Society* (NANETS) [12, 13] (tab. 1).

**1.1.1. Patogeneza**

Typ 1 i typ 2 nowotworów rozwija się z komórek enterochromatofinopodobnych (ECL, *enterochromaffin-like* — *ECLomas*) błony śluzowej żołądka w odpowiedzi na przewlekłe, nadmierne wydzielanie gastryny. Za rozwój GNEN typu 1 odpowiedzialna jest hiper-gastrynemia wtórna spowodowana achlorhydrią w przebiegu zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka (CAG, *chronic atrophic gastritis*). Pierwotna hiper-gastrynemia — w zespole Zollingera-Ellisona (ZES, *Zollinger-Ellison syndrome*), sporadycznym bądź skojarzonym z zespołem mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (MEN-1, *multiple endocrine neoplasia 1*) — odpowiada za GNEN typu 2. Gastryna i jej pochodne stymulują proliferację, migrację i różnicowanie komórek ECL, co w konsekwencji prowadzi

**Tabela 1. Zasady postępowania w poszczególnych typach guzów neuroendokrynych żołądka (GNENs)**

Typ NET żołądka	Zalecane postępowanie
<b>Typ 1</b>	
Zmiana < 1 cm	Obserwacja zmiany z nadzorem lub usunięcie endoskopowe
Zmiana ≥ 1 cm, zmiany podśluzówkowe	Usunięcie zmiany: endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa (ESD), endoskopowa mukozektomia (EMR), miejscowe usunięcie
Zmiana ≥ 1 cm, naciek mięśniówki właściwej lub obecność dodatnich marginesów po resekcji endoskopowej lub podejrzenie przerzutowych węzłów chłonnych	Usunięcie zmiany: miejscowe wycięcie lub częściowa gastrektomia
<b>Typ 2</b>	Resekcja <i>gastrinoma</i> , każdy przypadek powinien być rozpatrywany indywidualnie, zasady leczenia jak w przypadku typu 1
<b>Typ 3</b>	Częściowa lub całkowita resekcja żołądka z usunięciem węzłów chłonnych

do ich hiperplazji i dysplazji. Hipergastrynemia, bez współdziałania czynnika/czynników transformujących, nie powoduje rozwoju GNEN [4]. Czynnikiem transformującym u chorych z MEN-1 może być defekt meniny. W piśmiennictwie wymienia się także: białko hamujące apoptozę BCL2, białko p53, czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*), transformujący czynnik wzrostu (TGF, *transforming growth factor*), nieprawidłowe działanie białka Regla (hamującego rozrost komórek ECL) [14].

### 1.1.2. Typ 1

Nowotwory neuroendokrynne żołądka typu 1 (70–80% GNEN) występują u chorych z zanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka. Stwierdza się je u mniej niż 1% chorych, częściej u kobiet, najczęściej między 5. a 7. dekadą życia. Należy się spodziewać, że zwiększenie dostępności badań endoskopowych spowoduje w przyszłości obniżenie wieku pacjentów, u których rozpoznano GNET typu 1 [8, 9]. Rzadko [są to?] nowotwory jawne klinicznie, rozpoznaje się je podczas diagnostyki endoskopowej objawów dyspeptycznych lub niedokrwistości, częściej makrocytarnej niż z niedoboru żelaza [15]. Najczęściej są to zmiany małe (< 1–2 cm), w 65% mnogie, w 78% o charakterze polipowatym [5]. Według klasyfikacji WHO stanowią 70–85% GNEN [15, 16]. Rzadko mają charakter inwazyjny. Przerzuty występują w 2–5% przypadków, a zdolność do dawania przerzutów rośnie wraz z wielkością guza [5]. Prawie zawsze są to nowotwory wolno rosnące, a ich rokowanie jest dobre — nie opisano zgonów pomimo zaawansowania choroby (do 100% pacjentów z 10-letnim przeżyciem). Są nieczynne hormonalnie: tylko u mniej niż 1% chorych z GNET typu 1 występują objawy atypowego zespołu rakowiaka. Stężenie gastryny w surowicy jest istotnie zwiększone przy jednocześnie zwiększonym pH soku żołądkowego.

### 1.1.3. Typ 2

To najrzadsza (5–6%) postać GNEN. Występuje wyłącznie w przebiegu *gastrinoma*: u 23–29% chorych z ZES/MEN-1 i u 1–3% przypadków postaci sporadycznej [4, 17, 18]. Klinicznie obecny jest ZES. Nowotwory są zwykle małe (< 1–2 cm) i często mnogie, o charakterze polipowatym. Zlokalizowane są zwykle w dnie i trzonie żołądka, tylko sporadycznie we wpuszcisku. Zalicza się je do wysokozróżnicowanych NET (G1/G2 według WHO z 2019 r.). Ich rokowanie jest dobre pomimo przerzutów obecnych nawet u 30% pacjentów w momencie ustalenia rozpoznania [12, 19]. Śmiertelność związana z chorobą jest mniejsza niż 10% [5]. Stężenie gastryny w surowicy jest istotnie zwiększone przy jednocześnie bardzo niskim pH soku żołądkowego.

### 1.1.4. Typ 3

Typ 3 obejmuje 14–25% przypadków GNEN. Częściej rozpoznaje się go u mężczyzn po 50. rż. Nie zidentyfikowano czynników predysponujących. Guzy są pojedyncze, zwykle duże (> 2 cm średnicy), polipowate, z owrzodzeniami na powierzchni, zlokalizowane w dnie i trzonie żołądka. Są to zwykle guzy G3. Zgodnie z klasyfikacją WHO z 2019 r. zalicza się je do raków neuroendokrynych (GNEC, *gastric neuroendocrine carcinoma*). W 50–100% dają przerzuty do węzłów chłonnych i wątroby. Zgony z powodu GNEC występują u 25–30% chorych, w zależności od stopnia zróżnicowania raka i obecności przerzutów [5]. Stężenia gastryny w surowicy krwi oraz pH soku żołądkowego są prawidłowe.

W niedawno opublikowanych pracach wskazano, że na podstawie stopnia zróżnicowania morfologicznego i wartości indeksu proliferacyjnego Ki-67 powstaje podział na grupy prognostyczne wewnątrz grupy nowotworów G3. Tworzy się zatem podział na wysokozróżnicowane NET G3 i niskozróżnicowane NEC [1, 3, 9, 19]. Podział według indeksu proliferacyjnego (Ki-67 > 55%) ma konsekwencje kliniczne w zakresie odpowiedzi na chemioterapię (ChT, *chemotherapy*) i rokowanie: u chorych z NEC o wartości Ki-67 > 55% wykazywano lepszą odpowiedź na ChT na bazie związków platyny, a mimo to mediana czasu przeżycia była niższa o 4 miesiące niż u chorych z NET G3 o niższej wartości Ki-67 (20–55%) [20].

### 1.1.5. Typ 4

Dotychczas nie określono częstości występowania GNEN typu 4. U chorych stwierdza się achlorhydrię, hiperplazję komórek ściany żołądka i hipergastrynemię. Patogeneza GNEN typu 4 wiąże się z nieprawidłową sekrecją kwasu solnego z uszkodzonych czynnościowo komórek ściennych. Dochodzi wówczas do mutacji podjednostki  $\alpha$  żołądkowej pompy protonowej, hiperplazji antralnych komórek G i hipergastrynemii [10, 11].

### 1.1.6. Typ 5

Również w przypadku GNEN typu 5 częstość występowania nie została ustalona. Typ ten stwierdza się u pacjentów z umiarkowaną hipergastrynemią leczonych długo w sposób ciągły (przynajmniej rok) inhibitorami pompy protonowej (PPIs, *proton pump inhibitors*), u których wykluczono przewlekłe, autoimmunizacyjne zapalenie żołądka, *gastrinoma* i zespół MEN-1. U chorych z tym typem guza błona śluzowa żołądka dookoła zmiany nie wykazuje zmian lub jest hiperplastyczna, stąd też zmiana taka może być podobna do GNEN typu 3. Odróżnienie GNEN typu 5 od typu 3 jest bardzo istotne z uwagi na mniej agresywne leczenie chirurgiczne i lepsze rokowanie niż w GNEN typu 3 [10, 11].

Opisano wysokozróżnicowane GNET o różnych stopniach złośliwości (G1–G3) niezwiązane z przewlekłym zanikowym zapaleniem żołądka. Opisano również nowotwory żołądka o charakterze mieszanym — endokrynno-egzokrynnym (MiNEN, *mixed neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasms*) [17]. Dotychczas w literaturze stwierdzono 68 takich przypadków, lecz brakuje dostępnych danych na temat przeżywalności [5].

### 1.2. Nowotwory neuroendokrynne dwunastnicy

Według statystyk amerykańskich nowotwory neuroendokrynne dwunastnicy (DNEN, *duodenal neuroendocrine neoplasm*) stanowią 2–3% wszystkich nowotworów układu pokarmowego [4, 8, 21]. W 50–70% należą do wysokozróżnicowanych NET G1 (wg WHO z 2019 r.). Wyróżnia się 5 typów guzów neuroendokrynych dwunastnicy [12, 19]:

- *gastrinoma* (27–58%);
- nowotwory nieczynne hormonalnie, ale z dodatnim wynikiem badaniem immunohistochemicznego oceniającego obecność serotoniny i kalcytoniny;
- produkujące somatostatynę (23–75%);
- niskozróżnicowane raki dwunastnicy;
- nowotwory typu przyzwojaka gangliocytowego (rzadko występujące).

Niektórzy wyłączają z tej grupy guzy zlokalizowane w brodawce Vatera i jej okolicy (ok. 20% NEN), które przebiegiem klinicznym bardziej przypominają nowotwory trzustki i często współistnieją z chorobą Recklinghausena (neurofibromatozą typu 1, NF-1) [21].

Część autorów zalicza NET brodawki Vatera do NET dróg żółciowych (oprócz nowotworów neuroendokrynych pęcherzyka żółciowego i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych) i stanowią one około 60% tych nowotworów. Nowotwory neuroendokrynne brodawki Vatera w 50–70% należą do wysokozróżnicowanych NEN (G1 i G2) w przeciwieństwie do nowotworów neuroendokrynych pęcherzyka żółciowego, które w 90–100% należą do raków neuroendokrynych [22, 23].

U mniej niż 10% pacjentów z NF-1 rozwija się NEN, który niemal zawsze jest nowotworem typu *somatostatinoma* dwunastnicy, najczęściej przebiegającym bez objawów klinicznych. W ostatnim czasie rzeczywiste istnienie odrębnego zespołu klinicznego *somatostatinoma* jest kwestionowane, ponieważ u żadnego z opisanych przez Garbrechta i wsp. 46 chorych z histopatologicznie rozpoznany nowotworem typu *somatostatinoma* nie stwierdzono pełnych objawów proponowanych dla tego zespołu [24].

Ponad 90% DNEN zlokalizowanych jest w opuszcze (58%) i części zstępującej (33%) dwunastnicy. DNEN są zazwyczaj małe (> 75% jest < 2 cm średnicy), ograni-

czone do błony śluzowej i podśluzowej, jednak w momencie rozpoznania w 40–60% przypadków obecne są przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych. Przerzuty do wątroby występują u mniej niż 10% chorych. Mnogie DNEN sugerują MEN-1 [18].

## 2. Charakterystyka kliniczna

### 2.1. Nowotwory neuroendokrynne żołądka

GNEN typu 1 nie ma charakterystycznego obrazu klinicznego. Zazwyczaj rozpoznaje się go podczas panendoskopii wykonywanej z powodu objawów dyspeptycznych. Choroba przebiega najczęściej łagodnie i po leczeniu endoskopowym lub chirurgicznym wymaga jedynie okresowej kontroli endoskopowej. Cechą charakterystyczną jest jej nawrotowość — średni czas do nawrotu wynosi 24 miesiące [15].

W GNEN typu 2 dominują objawy ZES (opisane przy *gastrinoma*). Konieczne jest wykonanie badań opisanych w *Aktualizacji zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych)* [25].

GNEC objawiają się klinicznie dolegliwościami bólowymi brzucha, niedokrwistością i utratą masy ciała. Charakteryzują się złośliwym przebiegiem i najczęściej są już rozsiane w momencie rozpoznania [14, 16].

Nowotwory neuroendokrynne żołądka bardzo rzadko (< 1%) są przyczyną atypowego zespołu rakowiaka (współistnienie przerzutów do wątroby). Napadowe zaczerwienienie twarzy trwa zwykle dłużej, łączy się ze łzawieniem, często ze spadkiem ciśnienia tętniczego. W odróżnieniu od typowego zespołu rakowiaka nadmiar histaminy może powodować przerost skóry twarzy („twarz lwia”) i jej zasinienie. Zdarza się także uszkodzenie wsierdza [26].

### 2.2. Nowotwory neuroendokrynne dwunastnicy

#### 2.2.1. *Gastrinoma*

*Gastrinoma* są nowotworami neuroendokrynnymi zlokalizowanymi w dwunastnicy (70%), trzustce (25%), rzadko w innych lokalizacjach (5%: żołądek, wątroba, jajnik, płuca), wydzielającymi gastrynę i powodującymi zespół kliniczny ZES. Hipergastrynemia powoduje hipersekrecję kwasu żołądkowego i w rezultacie chorobę wrzodową oraz chorobę refluksową o ciężkim przebiegu [27, 28].

*Gastrinoma* są nowotworami wysokozróżnicowanymi (NET G1/G2). Guzy te mają charakter złośliwy w 60–90% przypadków.

W ostatnim czasie zwrócono uwagę, że u 81% pacjentów z ZES spowodowanym guzem dwunastnicy (czyli 60–95% wszystkich chorych z ZES) w wywiadzie

stwierdza się długotrwałe nadużywanie alkoholu (> 50 g/dobę). Może być to zatem istotny czynnik ryzyka ZES [29].

Na uwagę zasługują zależne od lokalizacji i współistnienia MEN-1 cechy *gastrinoma* [19, 28, 30, 31].

*Gastrinoma* dwunastnicy:

- 60–80% przypadków postaci sporadycznej zlokalizowanych jest w dwunastnicy;
- 90–100% ZES/MEN-1 jest zlokalizowanych w dwunastnicy;
- są małe (77% < 1 cm), mogą być mnogie;
- wykazują inwazyjność miejscową;
- najczęściej zlokalizowane są w opuszce i części zstępującej dwunastnicy;
- dają przerzuty do najbliższych węzłów chłonnych, możliwe jest też wystąpienie ogniska pierwotnego w węzle chłonnym okołotrzustkowym [32];
- przerzuty do wątroby występują rzadko (5–10%).

*Gastrinoma* trzustki:

- są duże (średnio 3,8 cm, 6% < 1 cm);
- mogą się lokalizować w każdej części trzustki;
- częste są przerzuty do wątroby (25–35%).
- *Gastrinoma* w przebiegu MEN-1/ZES:
- u 20–30% pacjentów z ZES rozpoznaje się MEN-1;
- MEN-1/ZES w 70–100% ma lokalizację dwunastniczą, prawie zawsze guzy są mnogie;
- 15% ma agresywny przebieg kliniczny;
- średni wiek w momencie rozpoznania: 32–35 lat (dla postaci sporadycznej: 48–55 lat);
- u 45% chorych objawy ZES wyprzedzają o kilka lat hiperkalcemię objawową;
- u 25% chorych z MEN-1/ZES wywiad rodzinny w kierunku MEN-1 jest ujemny.

W sporadycznym ZES guzy gastrynowe mogą okazjonalnie występować w wątrobie (< 1%) oraz wątrobie/drogach żółciowych [28, 33–35], co niedawno wykazano także u pacjentów z MEN-1/ZES [36].

Zespół Zollingera-Ellisona należy podejrzewać u chorych z chorobą wrzodową [28] z:

- mnogimi owrzodzeniami górnego odcinka przewodu pokarmowego;
- nietypową ich lokalizacją;
- nawrotami po leczeniu;
- współistnieniem ciężkiego zapalenia przelyku;
- negatywnym badaniem w kierunku *Helicobacter pylori* (*H. pylori*);
- powikłaniami choroby wrzodowej (perforacja przewodu pokarmowego, krwawienia);
- biegunką;
- pogrubieniem fałdów błony śluzowej żołądka (u 92% chorych z ZES).

Najczęstszymi objawami są: uporczywy ból brzucha (u 79–100%), nudności (u 38%), wymioty (u 24%), biegunka (u 30–75%) ustępująca po zastosowaniu

PPIs — co jest bardzo charakterystyczną cechą — utrata masy ciała (u 12%), krwawienia z przewodu pokarmowego. Objawy kliniczne nie różnią się pomiędzy trzustkową i dwunastniczą lokalizacją *gastrinoma* [28].

Infekcja *H.pylori* jest obecna rzadziej u pacjentów z ZES (u 24–48%) w porównaniu z przypadkami choroby wrzodowej, których przyczyną nie jest nadmierne wydzielanie gastryny (u 90%). Z tego powodu ujemne badanie w kierunku *H. pylori* u chorych z nawracającą chorobą wrzodową, którzy nie przyjmują niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) czy kwasu acetylosalicylowego, powinno budzić podejrzenie *gastrinoma* [37].

Przebieg kliniczny jest agresywny u około 25% chorych ze sporadyczną i u 15% chorych z ZES/MEN-1 postacią *gastrinoma*. Złymi prognostycznie czynnikami są [38]:

- nieadekwatna kontrola hipersekcji kwasu żołądkowego;
- przerzuty do wątroby;
- płeć żeńska;
- sporadyczna postać;
- krótki przebieg od początkowych objawów do rozpoznania;
- wysokie stężenie gastryny na czczo (FSG, *fasting serum gastrin*);
- duży (1–3 cm) guz pierwotny;
- lokalizacja guza pierwotnego w trzustce;
- zespół ektopowego wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotrophin hormone*) w przebiegu *gastrinoma*;
- przerzuty do kości;
- cechy histologiczne: angioinwazja, naciekanie okołonerwowe.

### 2.2.2. Inne nowotwory neuroendokrynne dwunastnicy

Objawy kliniczne nieczynnych hormonalnie DNEN to: ból w jamie brzusznej (u 9–64% chorych), krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (u 11–28%), żółtaczką (u 7–32%), niedokrwistość (u 11–28%), wymioty (u 4–8%) i zwężenie dwunastnicy (u 1%). Żółtaczką, poszerzenie dróg żółciowych, wymioty i biegunka często towarzyszą NENs zlokalizowanym w okolicy brodawki Vatera [38]. Nowotwory neuroendokrynne dwunastnicy bardzo rzadko są przyczyną zespołu rakowiaka. Prawie zawsze jest to zespół atypowy (opisany wcześniej przy rakowiakach żołądka) [27].

#### *Nowotwory neuroendokrynne dwunastnicy ektopowo wydzielające hormony*

W piśmiennictwie można znaleźć opisy dotyczące przypadków DNEN przebiegających z zespołem Cu-



shinga (5–15% pacjentów), z akromegalią (ektopowe wydzielanie hormonu uwalniającego hormon wzrostu (GHRH, *growth hormone releasing hormone*), objawami *insulinoma*, *glukagonoma* i czerwienicy prawdziwej [39].

### 2.2.3. Nieczynne hormonalnie nowotwory neuroendokrynne dwunastnicy

Nieczynne hormonalnie DNENs nie powodują hormonalnie zależnych objawów klinicznych, jednak w badaniu immunohistochemicznym stwierdza się w guzie obecność gastryny, serotoniny, kalcytoniny i somatostatyny. Nowotwory te stanowią 70–98% guzów dwunastnicy. Zaliczają się do nich przyzwyczajone gangliocytozy, które lokalizują się najczęściej w okolicy okolobrodawkowej. Są to zwykle naciekające warstwę mięśniową duże guzy o łagodnym przebiegu [40].

## 3. Diagnostyka

### 3.1. Diagnostyka biochemiczna

#### 3.1.1. Nowotwory neuroendokrynne żołądka

Diagnostyka biochemiczna w GNET typu 1 obejmuje oznaczenie stężenia następujących parametrów:

- chromograniny A (CgA, *chromogranin A*) w surowicy [40];
- FSG [31];
- kwasu 5-hydroksyindolooctowy (5-HIAA, *5-hydroksyindoloacetic acid*) w dobowej zbiorce moczu;
- serotoniny w surowicy; oznaczenie należy wykonywać wyłącznie u pacjentów z atypowym (rzadko typowym) zespołem rakowiaka;
- stężenia witaminy B12 u chorych z hipergastrynemią.

Pomocne w rozpoznaniu może być oznaczenie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej beta (*beta-hCG, human chorionic gonadotropin*) (obecność w ziarnistościach komórek guza, możliwość wydzielania ektopowego) [41].

W diagnostyce biochemicznej w NET typu 2, aby potwierdzić rozpoznanie ZES, należy:

- oznaczyć FSG;
- ocenić stężenie gastryny w surowicy u chorych operowanych z powodu *gastrinoma* 3–12 miesięcy po zabiegu, a następnie kontrolnie co 6–12 przez 3–4 lata;
- oznaczyć stężenie CgA w surowicy;
- w sytuacjach wątpliwych, dotyczących różnicowania przyczyn hipergastrynemii wtórnej, oznaczyć pH treści żołądka ( $\text{pH} < 2$ ) [42];
- w przypadku podejrzenia zespołu MEN-1 wykonać badania przesiewowe opisane w *Aktualizacji zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-tera-*

*peutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)* [25].

Współistnienie zespołu MEN-1 wymaga potwierdzenia badaniami genetycznymi [18].

### Diagnostyka ZES

Rozpoznanie ZES wymaga stwierdzenia hipergastrynemii na czczo w obecności hipersekcji kwasu solnego albo niskiego pH ( $\text{pH} < 2$ ) środowiska żołądka. W praktyce diagnostykę rozpoczyna oznaczenie FSG: watość jest zwiększona u 98% chorych z ZES. Stwierdzenie hipergastrynemii nie jest wystarczające do rozpoznania ZES, ponieważ istnieją inne niż *gastrinoma* przyczyny zwiększenia stężenia gastryny [4, 43]:

- z hipochlorhydrią: zanikowe zapalenie żołądka, stosowanie PPI;
- z hiperchlorhydrią: infekcja *H. pylori*, zwężenie odźwiernika, niewydolność nerek, *antral G-cell syndromes*, zespół krótkiego jelita.

U 40–60% chorych z ZES wartość FSG jest mniejsza niż 10-krotność prawidłowego stężenia FSG i jest porównywalna do jej stężeń w przebiegu infekcji *H. pylori*. Z tego między innymi powodu konieczna jest skuteczna eradykacja *H. pylori* przed wdrożeniem diagnostyki w kierunku *gastrinoma* [43].

Przyjmowanie PPI i antagonistów receptora histaminowego H2 zwiększa stężenia gastryny i CgA we krwi, dlatego wcześniej zalecano odstawienie PPI na 10–14 dni przed planowanym oznaczeniem stężenia gastryny we krwi. U chorych z podejrzeniem *gastrinoma* można w tym okresie zastąpić PPI doustnymi preparatami antagonistów receptora H2, ale zaleca się je również odstawić na 48 godzin przed badaniem [43]. Ponieważ nagłe przerwanie przyjmowania PPI u pacjenta z ZES może spowodować wystąpienie powikłań wynikających z gwałtownego zwiększenia wydzielania kwasu solnego, obecnie część ekspertów zaleca przeprowadzanie diagnostyki bez odstawiania PPI bądź jedynie z próbą zmniejszenia dawki. W wątpliwych przypadkach powinno się skierować pacjenta do ośrodka referencyjnego, a jeśli to nie jest możliwe, podjąć ostrożną próbę odstawienia PPI (u chorego bez objawów, bez aktywnej choroby wrzodowej) i zastosować antagonistów receptora H2.

*Gastrinoma* rozpoznaje się, gdy FSG jest zwiększone ponad 10-krotnie i pH żołądka wynosi mniej niż 2. W większości przypadków zwiększonemu stężeniu gastryny towarzyszy zwiększone stężenie CgA w surowicy. Krew do oznaczeń gastryny powinno się pobierać na czczo. Oznaczając stężenia gastryny w kolejnych dniach, tylko u mniej niż 0,5% chorych z ZES stwierdza się wartości mieszczące się w zakresie

referencyjnym. Z kolei pH soku żołądkowego powyżej 3 z dużym prawdopodobieństwem wyklucza istnienie *gastrinoma*. Ponieważ 20–25% przypadków *gastrinoma* jest składową zespołu MEN-1, u każdego chorego z ZES należy wykonać badania przesiewowe w kierunku MEN-1 opisane w *Aktualizacji zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)* [25].

U niewielkiego odsetka chorych z objawami klinicznymi ZES wynikającymi z nadmiernego wydzielania soku żołądkowego FSG jest prawidłowe. W takim przypadku powinno się ocenić stężenie cholecystokininy (CCK, *cholecystokinin*) w osoczu, ponieważ przyczyną może być guz nowotwór neuroendokryny trzustki (PanNEN, *pancreatic neuroendocrine tumor*) wydzielający CCK [44]. Sytuacja taka może powodować trudności diagnostyczne, gdyż nieliczne laboratoria są w stanie miarodajnie ocenić stężenie CCK.

Diagnostyka biochemiczna w NEN typu 3 obejmuje:

- oznaczenie stężenia CgA w surowicy;
- ocenę stężenia neuronospecyficjnej enolazy (NSE, *neuron-specific enolase*) — jest ono wyższe w przypadku słabozróznicowanych nowotworów w porównaniu z NET i w istotny sposób wiąże się z czasem przeżycia;
- ocenę stężenia CgA oraz dobowego wydalania 5-HIAA z moczem w przypadku atypowego zespołu rakowiaka lub ACTH i kortyzolu w surowicy przy podejrzeniu nowotworu produkującego ACTH.

### 3.1.2. Nowotwory neuroendokryne dwunastnicy

Diagnostyka biochemiczna nowotworów endokrynnych dwunastnicy wymaga oznaczenia stężenia następujących parametrów:

- stężenia CgA;
- FSG u pacjentów z ZES, w uzasadnionych przypadkach wykonanie testu z sekretyną [41];
- przy klinicznych objawach sugerujący ektopową produkcję hormonów przez NEN dwunastnicy należy oznaczyć (zależnie od charakterystyki objawów klinicznych): stężenia ACTH i kortyzolu, insuliny i peptydu C oraz glukagonu, insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) i hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*), także w testach czynnościowych [41];
- u chorych z: NEN dwunastnicy i cechami klinicznymi zespołu MEN-1, dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku MEN-1, wielogniskowym NEN dwunastnicy należy wykonać badania genetyczne w kierunku obecności germinacyjnej mutacji genu dla *menin*. W NET nie zaleca się badania mutacji somatycznej [18].

### Minimalny zakres badań biochemicznych

Minimalny zakres badań biochemicznych obejmuje oznaczenie stężeń:

- CgA — niezależnie od zespołu objawów klinicznych [V, 2B]♦;
- gastryny — w ZES [III, 1]♦;
- 5-HIAA — w zespole typowego i atypowego rakowiaka [III, 2A]♦;
- ACTH i kortyzolu (w teście z 1 mg deksametazonu) przy podejrzeniu sekrecji ACTH przez nowotwór [III, 2A]♦.

## 3.2. Diagnostyka patomorfologiczna

### 3.2.1. Nowotwory neuroendokryne żołądka

#### Klasyfikacja histopatologiczna WHO 2019

Klasyfikację typów NEN żołądka według WHO z 2019 roku przedstawiono w tabeli 2 [12].

Prekursorem NET typu 1 żołądka jest linijna lub guzkowa hiperplazja komórek ECL, którą definiuje się jako dwie grupy co najmniej pięciu komórek ECL ułożonych w gruczole, podczas gdy drobnoguzkowa hiperplazja to drobne zgrupowanie co najmniej pięciu komórek ECL. Dalszy stały wzrost prowadzi do

**Tabela 2. Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) nowotworów neuroendokrynnych żołądka (GNENs) z 2019 roku [11, 12]**

<b>Guz neuroendokryny (NET) (8240/3)</b>
<b>Guz neuroendokryny produkujący histaminę z komórek enterochromatofinowopodobnych (ECL)</b>
Guz neuroendokryny z komórek ECL typu 1 (8242/3)
Guz neuroendokryny z komórek ECL typu 2 (8242/3)
<b>Guz neuroendokryny typu 3 (8240/3)</b>
NET G1 (8240/3)
NET G2 (8249/3)
NET G3 (8249/3)
<b>Guz neuroendokryny z komórek D produkujących somatostatynę (8156/3)</b>
<b>Guz neuroendokryny z komórek G produkujących gastrynę (8156/3)</b>
<b>Guz neuroendokryny z komórek enterochromafinowych produkujących serotoninę (EC-cell) NET (8156/3)</b>
<b>Rak neuroendokryny (NEC) (8246/3)</b>
Drobnokomórkowy rak neuroendokryny (SCNEC) (8041/3)
Wielkokomórkowy rak neuroendokryny (LCNEC) (8013/3)
<b>Mieszany nowotwór neuroendokryny — nieneuroendokryny (MiNEN) (8154/3)</b>
Mieszany rak gruczolowo-neuroendokryny (MANEC) (8244/3)
Mieszany gruczolakorak — NET (8244/3)

Tabela 3. Charakterystyka nowotworów neuroendokrynych żołądka (GNENs)

Cecha	Typ 1 ECL-cell NET	Typ 1 ECL-cell NET	Typ 3 NET	NEC	MiNEN ADC/SCC-NEC	MiNEN ADC/SCC-NET
K:M	0,4	1:1	2,8:1	2:1	2:1	Nieznana
Częstość	80–90%	5–7%	10–15%	6–20%	20%	
Hypergastrynemia	Obecna	Obecna	Nieobecna	Nieobecna	Nieobecna	Nieobecna
Oddźwiernikowa hyperplasia komórek G	Obecna	Nieobecna	Nieobecna	B.D.	B.D.	B.D.
Wydzielanie kwasu	Niskie lub nieobecne	Wysokie	Normalne	Normalne	Normalne	Normalne
Otoczająca błona śluzowa	Zanikowe zapalenie	Przerost/rozrost komórek okładzinowych	Bez specyficznych zmian	Zapalenie przewlekłe	Zapalenie przewlekłe	Zapalenie przewlekłe
ECL-cell proliferacje	Obecne	Obecne	Nieobecne	Nieobecne	Nieobecne	Nieobecne
Stopnie zróżnicowania	G1 G2 (rzadko) G3 (wyjątki)	G1 G2 (rzadko)	G1 (rzadko) G2 G3 (rzadko)	G3	G w obu składowych wg WHO 2019	G w obu składowych wg WHO 2019
Staging	I–II: 95% III: 4% IV: 1%	I–II: 70% III: 20% IV: 10%	I–II: 38% III: 32% IV: 30%	B.D.	B.D.	B.D.
Przerzuty	1–3%	10–30%	50%	70%	55%	Nieznane
5-letnie przeżycia	~100%	60–90%	< 50%	10%	10%	Nieznane

ECL-cell (*enterochromaffin-like-cell*) - komórki enterochromatofinowopodobne; NET (*neuroendocrine tumour*) — guz neuroendokryny; NEC (*neuroendocrine carcinoma*) — rak neuroendokryny; ADC/SCC-NEC (*adenocarcinoma/squamous cell carcinoma*) — mieszany rak gruczołowo/płaskonabłonkowy — NEC; ADC/SCC-NET (*adenocarcinoma/squamous cell carcinoma — NET*) — mieszany rak gruczołowo/płaskonabłonkowy — NET; MiNEN (*mixed neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasm*) — mieszany rak neuroendokryny — nieneuroendokryny; K — kobieta; M — mężczyzna; B.D. — brak danych

utworzenia widocznego makroskopowo guzka [45]. Większe guzy mogą naciekać mięśniówkę właściwą. NET żołądka jest złożony z wysokozróżnicowanych, monottonnych komórek bez wyraźnych jąder, z kwasochłoną cytoplazmą tworzących układy mikrozarłkowe i/lub beleczkowe. Aktywność mitotyczna i martwica prawie zawsze nieobecne. Cechy morfologiczne ECL-cell NET typu 1 nakładają się z obserwowanymi w typach 2. i 3., stąd wygląd śluzówki wokół guza jest istotną cechą różnicującą [46].

Charakterystykę kliniczną i patologiczną poszczególnych typów NET, NEC i MiNEN przedstawiono w tabeli 3.

W literaturze na podstawie opisu pojedynczych przypadków zaproponowano dwa prowizoryczne typy ECL-cell NET: typ 4 i typ 5. Nie są one jeszcze w pełni scharakteryzowane pod względem klinicznym, patologicznym i biochemicznym [11]. Prowizoryczny NET typu 4 zawiera guzy związane z hypergastrynemią, achlorhydrią i przerostem komórek okładzinowych bez współistnienia *gastrinoma* lub zespołu MEN1 [47]. Prowizoryczny ECL-cell NET typu 5 obejmuje guzy powstające u pacjentów z umiarkowaną hypergastrynemią leczonych co najmniej rok PPIs bez autoimmunologicznego zanikowego

zapalenia żołądka, *gastrinoma* i zespołu MEN1. Guzy te mogą przypominać NENs typu 3, jednak odznaczają się doskonałą prognozą i nie wymagają tak agresywnego podejścia chirurgicznego, choć mogą przebiegać z przerzutami do węzłów chłonnych w około 15% przypadków [11].

#### Czynniki prognostyczne nowotworów neuroendokrynych żołądka

Rokowanie w GNENs w dużej mierze zależy od podtypu nowotworu, stopnia zróżnicowania i patologicznego stopnia zaawansowania [12]. Niższy stopień zróżnicowania i wyższy stopień zaawansowania wiążą się z większą śmiertelnością. Prognoza w ECL-cell NET typu 1 jest doskonała, a w NET typu 3 jest zdecydowanie gorsza.

NEC i MANEC żołądka charakteryzują się niekorzystną prognozą z krótkim czasem przeżycia liczonym w miesiącach [12]. W tabeli 4 przedstawiono stopnie patologicznego zaawansowania GNEN.

Diagnostyka GNEN opiera się na badaniu histopatologicznym zmian po ich endoskopowym wycięciu w przypadku typów 1 i 2 (NET G1/G2) lub materiału operacyjnego w wyniku resekcji żołądka z węzłami chłonnymi w typie 3 (NET G3, NEC) (tab. 5).

**Tabela 4. Stopień zaawansowania patomorfologicznego *pathological tumor–node–metastasis (pTNM)* nowotworów neuroendokrynnych żółtaka (GNENs) według klasyfikacji American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) 8. wydanie z 2017 roku [48, 49]**

pT tumour feature	
TX	Guz nie został zbadany
T0	Brak guza pierwotnego
T1	Guz nacieka blaszkę właściwą lub błonę podśluzową i o średnicy poniżej lub równej 1 cm
T2	Guz nacieka mięśniówkę właściwą lub o średnicy powyżej 1 cm
T3	Guz przekracza mięśniówkę właściwą i szerzy się w tkankach podsurowicówkowych bez przekraczania surowicówki
T4	Guz przekracza otrzewną trzewną lub nacieka inne organy i struktury
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"> <li>• m1a — przerzuty ograniczone do wątroby</li> <li>• m1b — przerzuty do co najmniej jednego pozawątrobowego regionu (np. płuca, jajniki, odległe węzły chłonne, otrzewna, kości)</li> <li>• m1c — przerzuty zarówno do wątroby jak i do regionów poza wątrobowych</li> </ul>

### Minimalny zakres badań patomorfologicznych

Minimalny raport histopatologiczny GNEN powinien zawierać:

- typ histologiczny nowotworu z podziałem na wysokozróżnicowane NET, NEC wielko- lub drobnokomórkowe lub MiNEN;
- stopień histologicznej dojrzałości G odnoszący się do nowotworów wysokozróżnicowanych (NET G1/G2/G3) i NEC z podziałem na raka neuroendokrynnego wielko- i drobnokomórkowego (kryteria diagnostyczne zawarto w publikacji *Aktualizacja zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)* [25];
- stopień zaawansowania pTNM według klasyfikacji TNM AJCC/UICC 8. wydanie z 2017 roku [48, 49];
- ocenę marginesów chirurgicznych;
- rozpoznanie histopatologiczne NEN należy obowiązkowo potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi, oceniając ekspresję markerów neuroendokrynnych synaptofizyny i CgA oraz

aktywność proliferacyjną Ki-67 przy użyciu przeciwciała MIB1 [1, 1]♦.

### 3.2.2. Nowotwory neuroendokrynne dwunastnicy

#### Klasyfikacja histopatologiczna WHO 2019

Klasyfikację DNENs WHO z 2019 roku przedstawiono w tabeli 6.

Charakterystykę głównych podtypów histopatologicznych przedstawiono w tabeli 7.

#### Czynniki prognostyczne nowotworów neuroendokrynnych dwunastnicy

Guzy neuroendokrynne dwunastnicy o średnicy poniżej 2 cm lub ograniczone do opuszki mają lepsze rokowanie [23]. Przerzuty NEN do węzłów chłonnych nie wpływają na rokowanie i na przeżycia wolne od progresji [51]. Po resekcjach NET dwunastnicy wątroba jest najczęstszym miejscem pojawiania się przerzutów [52].

*Gangliocytic paraganglioma* zazwyczaj przebiega łagodnie. Jednak obserwowano, że tego typu guzy o średnicy powyżej 2 cm przerzutowały do regionalnych węzłów chłonnych [53].

Guzy neuroendokrynne wydzielające gastrynę i związane z ZES rokoją mniej korzystnie niż guzy niewydzielające, ponieważ dają przerzuty [54].

W tabeli 8 przedstawiono stopnie patologicznego zaawansowania DNEN.

Szczegóły raportu histopatologicznego z oceny materiału endoskopowego i operacyjnego nowotworów neuroendokrynnych dwunastnicy zostały przedstawione w tabeli 9 [12].

### Minimalny zakres badań patomorfologicznych

Minimalny raport histopatologiczny DNEN powinien zawierać:

- typ histologiczny nowotworu z podziałem na wysokozróżnicowane NETs, *gangliocytic paraganglioma*, NECs wielko- lub drobnokomórkowe lub MiNEN;
- stopień histologicznej dojrzałości G odnoszący się do guzów wysokozróżnicowanych (NET G1, NET G2, NET G3) albo nowotworów wysokozróżnicowanych (NEN G1, NEN G2, NEN G3) i NEC z podziałem na raka neuroendokrynnego wielko- i drobnokomórkowego;
- stopień zaawansowania pTNM według klasyfikacji TNM AJCC/UICC 8. wydanie z 2017 roku (ważne jest, aby w każdym przypadku podać afiliację klasyfikacji);
- ocenę marginesów chirurgicznych;
- rozpoznanie histopatologiczne NEN należy obowiązkowo potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi, oceniając ekspresję markerów neuroendokrynnych synaptofizyny i CgA oraz aktywność proliferacyjną Ki-67 [1, 1]♦.

Tabela 5. Diagnostyka patologiczna nowotworów neuroendokrynnych żołądka (GNENs) [12]

Czynnik prognostyczny	Metoda badania	Oceniany w rutynowej diagnostyce
Wielkość guza	Badanie makroskopowe, ocena w cm	Tak, obowiązkowo
<b>Inwazyjność</b>		
Inwazja naczyń Inwazja nerwów Naciekanie tkanek poza żołądkiem	Ocena mikroskopowa	Tak, obowiązkowo
Martwica	Ocena mikroskopowa	Nie jest wymagana
Stopień histologicznej dojrzałości (grade)	Ocena mikroskopowa, NET G1, NET G2, NET G3, NEC	Tak, obowiązkowo
<b>Marginesy chirurgiczne w materiale biopsyjnym</b>		
Głęboki Śluzówkowe	Ocena mikroskopowa	Tak, obowiązkowo
<b>Marginesy chirurgiczne w materiale operacyjnym</b>		
Bliższy Dalszy Sieciowy (radialny)	Badanie makroskopowe i mikroskopowe	Tak, obowiązkowo
Stopień zaawansowania (tab. 4) (stage)	Ocena mikroskopowa wg pTNM AJCC/UICC 2017	Tak, obowiązkowo
Liczba figur podziału na 2 mm <sup>2</sup>	Ocena mikroskopowa	Tak, obowiązkowo
Indeks proliferacyjny Ki-67	Badanie immunohistochemiczne	Tak, obowiązkowo
Chromogranina A	Badanie immunohistochemiczne	Tak, obowiązkowo
Synaptofizyna	Badanie immunohistochemiczne	Tak, obowiązkowo
<b>Markery</b>		
NSE, CD56, CDX2, serotonina	Ocena mikroskopowa	Nie, warunkowo
<b>Zmiany w błonie śluzowej żołądka poza guzem</b>		
Obecność/brak zanikowego zapalenia Obecność rozrostu komórek ECL Pozostałe zmiany	Ocena mikroskopowa	Tak, obowiązkowo
Liczba i wielkość węzłów chłonnych w materiale operacyjnym	Badanie makroskopowe i mikroskopowe	Tak, obowiązkowo

NET (*neuroendocrine tumor*) — guz neuroendokrynny; NET G1 (*neuroendocrine tumor G1*) — guz neuroendokrynny G1; NET G2 (*neuroendocrine tumor G2*) — guz neuroendokrynny G2; NET G3 (*neuroendocrine tumor G3*) — guz neuroendokrynny G3; NEC (*neuroendocrine carcinoma*) — rak neuroendokrynny; pTNM — klasyfikacja *pathological tumor–node–metastasis*; AJCC/UICC — *American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control*; NSE (*neuron-specific enolase*) — neuronospecyficzna enolaza; CD56 (*neural cell adhesion molecule*) — cząsteczka adhezji komórek nerwowych; CDX2 — *caudal type homeobox 2*; ECL (*enterochromaffin-like cells*) — komórki podobne do komórek enterochromafinowych

Tabela 6. Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) nowotworów neuroendokrynnych dwunastnicy (DNENs) z 2019 roku [12]

<b>Guz neuroendokrynny (NET, neuroendocrine tumour) (8240/3)</b>
NET G1 (8240/3)
NET G2 (8249/3)
NET G3 (8249/3)
Guz neuroendokrynny produkujący gastrynę (8153/3)
Guz neuroendokrynny produkujący somatostatynę (8156/3)
Przyzwojak pozanadnerczowy (8693/3)
<b>Rak neuroendokrynny (NEC) (8246/3)</b>
Drobnokomórkowy rak neuroendokrynny (SCNEC) (8041/3)
Wielkokomórkowy rak neuroendokrynny (LCNEC) (8013/3)
<b>Mieszany rak neuroendokrynny — nieneuroendokrynny (MiNEN) (8154/3)</b>

### 3.3. Diagnostyka lokalizacyjna nowotworów neuroendokrynnych żołądka i dwunastnicy

#### 3.3.1. Nowotwory neuroendokrynne żołądka

##### Nowotwory neuroendokrynne żołądka typu 1

Nowotwory neuroendokrynne żołądka typu 1 są najczęściej małymi, mnogimi zmianami polipowatymi, zwykle do 1–2 cm, pojawiającymi się w przebiegu zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka. Badaniem z wyboru w tym przypadku jest endoskopia z biopsją lub usunięciem największych ze zmian oraz badanie histopatologiczne. Dodatkowo pobrać należy do badania histopatologicznego dwa wycinki z części przedodźwiernikowej oraz cztery wycinki z dna/trzonu żołądka [5]. Zaleca się również pobranie materiału z części przedodźwiernikowej i trzonu żołądka w celu

**Tabela 7. Cechy głównych histopatologicznych podtypów nowotworów neuroendokrynych dwunastnicy (DNENs) (wg Millione zmodyfikowana) [50]**

Cechy	Podtyp				
	<i>Gastrinoma</i>	<i>Somatostatinoma</i>	NET nieczynny hormonalnie	<i>Gangliocytic paraganglioma</i>	NEC
Wiek chorego w momencie diagnozy	5. dekada	5. dekada	6. dekada	6. dekada	7. dekada
Czynny hormonalnie	Zawsze	Rzadko	Nie	Nie	Rzadko (zespoły paranowotworowe)
Zespoły predyspozycji dziedzicznych	MEN-1 (< 50%)	Neurofibromatoza typ 1, zespół Pacak-Zhuang (rzadko)	MEN-1 (rzadko)	Neurofibromatoza typ 1 (rzadko)	Nie
Lokalizacja	1. część dwunastnicy	Region opuszki	1. część dwunastnicy	Region opuszki	Region opuszki
Obraz mikroskopowy	Beleczkowy	Cewkowo-zrakikowo/gruczolowy	Gniazdowato/beleczkowy	Trójfazowy: Paraganglioid + kk wrzecion. + kk zwojowopodobne	Lite/rozlane (niskozróżnicowane)
Wielkość > 1 cm	Rzadko	Często	Rzadko	Często	Często
Przerzuty węzłowe	Często	Często	Rzadko	Rzadko	Bardzo często
Przerzuty odległe	Rzadko	Rzadko	Rzadko	Ekstremalnie rzadko	Często
Prognoza po resekcji	Dobra	Dobra	Dobra	Dobra	Niekorzystna

NET (*neuroendocrine tumour*) — guz neuroendokryny; NEC (*neuroendocrine carcinoma*) — rak neuroendokryny; MEN-1 (*multiple endocrine neoplasia-1*) — zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej

wykonania szybkiego testu ureazowego dla wykrycia infekcji *H. pylori*.

Jeśli zmiany są większe niż 1–2 cm i/lub są mnogie przed ewentualną polipektomią należy wykonać ultrasonografię endoskopową (EUS, *endoscopic ultrasound*), aby ocenić głębokość nacieku śródściennego [16].

W części przypadków, aby określić stopień zaawansowania choroby, jako badanie wstępne można rozważyć tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) po maksymalnym wypełnieniu żołądka wodą oraz po podaniu dożylnym środka kontrastowego [55].

#### Nowotwory neuroendokryne żołądka typu 2

Podobnie jak w przypadku zmian typu 1 również te GNENs są zwykle małe (< 1–2 cm), często mnogie, o charakterze polipowatym, zlokalizowane zazwyczaj w dnie i trzonie żołądka. Ponieważ rozwijają się w przebiegu *gastrinoma*, mogą się wiązać z innymi zmianami, takimi jak ciężkie refluksowe zapalenie przełyku czy pogrubienie fałdów błony śluzowej żołądka. Podstawowe znaczenie diagnostyczne ma badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego z biopsją i/lub usunięciem zmiany w całości, a w przypadkach zmian większych i/lub mnogich należy pobrać wycinki ze zmiany do badania histopatologicznego oraz pobrać do badania histopatologicznego dwa wycinki z części

przedodźwiernikowej i cztery z dna/trzonu żołądka i przeprowadzić badania w celu określenia infekcji *H. pylori* [5].

W przypadku zmian przekraczających 1–2 cm i/lub mnogich należy wykonać EUS w celu oceny głębokości nacieku śródściennego [16, 55].

Jak w przypadku zmian typu 1 w celu wykluczenia przerzutów należy w dalszej kolejności rozważyć wykonanie trójfazowej CT jako badania wstępnego (wyściowego) oraz następnie co 6 miesięcy lub w zależności od objawów klinicznych jako badania kontrolnego podczas klinicznej obserwacji [56].

Radioizotopowe obrazowanie receptorów somatostatynowych (SRI, *somatostatin receptor imaging*) należy przeprowadzić w celu oceny stadium zaawansowania choroby oraz do monitorowania jej przebiegu. Badanie to jest wymagane przy kwalifikacji do terapii radioizotopowa znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*) oraz do leczenia antyproliferacyjnego z zastosowaniem SSA [1, 3, 9].

#### Nowotwory neuroendokryne żołądka typu 3 (sporadyczne)

Zmiany są zazwyczaj zlokalizowane w dnie i trzonie żołądka, pojedyncze, duże, o średnicy większej niż 2 cm,

**Tabela 8. Stopień zaawansowania patomorfologicznego tumor–node–metastasis (pTNM) nowotworów neuroendokrynych dwunastnicy (DNENs) według klasyfikacji American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) 8. wydanie z 2017 roku [48, 49]**

<b>Cecha guza pT</b>	
TX	Guz nie został zbadany
T1	Guz nacieka blaszkę właściwą lub błonę podśluzową i o średnicy poniżej lub równej 1 cm, ograniczone do zwieracza opuszki dwunastnicy
T2	Guz nacieka zwieracz opuszki dwunastnicy do błony podśluzowej lub mięśniówki właściwej lub o średnicy powyżej 1 cm przy guzach opuszkowych
T3	Guz nacieka trzustkę lub okołotrzustkową tkankę tłuszczową
T4	Guz nacieka otrzewną trzewną lub nacieka inne organy i struktury
<b>Stan węzłów chłonnych (pN)</b>	
NX	Regionalne węzły chłonne nie zostały zbadane
N0	Brak zajęcia regionalnych węzłów chłonnych
N1	Zajęcie regionalnych węzłów chłonnych
<b>Przerzuty odległe (pM)</b>	
M0	Brak odległych przerzutów
	Obecność odległych przerzutów
M1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• m1a — przerzuty ograniczone do wątroby</li> <li>• m1b — przerzuty do co najmniej jednego pozawątrobowego regionu (np. płuca, jajniki, odległe węzły chłonne, otrzewna, kości)</li> <li>• m1c — przerzuty zarówno do wątroby jak i do regionów poza wątrobowych</li> </ul>

z owrzodzeniami na powierzchni. Należy wykonać badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego z pobraniem wycinków ze zmiany w celu ustalenia rozpoznania.

Ultrasonografię endoskopową można wykorzystać do oceny głębokości nacieku śródściennego i występowania przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych [5].

Ultrasonografia (US) jamy brzusznej pozwala na identyfikację przerzutów do wątroby oraz węzłów chłonnych przy optymalnych warunkach badania jamy brzusznej lub węzłów leżących powierzchownie i innych tkanek zajętych przez proces nowotworowy.

Trójfazowe badanie CT po maksymalnym wypełnieniu żołądka wodą oraz po dożylnym podaniu środka kontrastowego według protokołu, podobnie jak w przypadku GNETs typu 1, należy wykonać każdorazowo w celu oceny stadium zaawansowania choroby jako badanie wstępne (wyjściowe) oraz jako badanie kontrolne podczas klinicznej obserwacji. Badanie należy powtarzać zwykle co 3–6 miesięcy lub w zależności od rozpoznania histopatologicz-

nego, wyjściowego stadium zaawansowania oraz prowadzonego aktywnego leczenia przeciwnowotworowego w przypadku procesów zaawansowanych, nieresekcyjnych, z progresją lub bez niej, a także w zależności od współistniejących objawów lokalnego zaawansowania czy objawów klinicznych i biochemicznych, takich jak na przykład zespół rakowiaka [56, 57].

W przypadku braku możliwości wykonania CT (uczulenie na środki jodowe nie stanowi bezwzględnie przeciwwskazania do wykonania badania, które może być przeprowadzone po odpowiedniej premedykacji) należy wykonać rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) jamy brzusznej przed dożylnym podaniem środka kontrastowego i po nim. Do oceny zmian przerzutowych w wątrobie szczególnie przydatna jest sekwencja obrazowania międzykomórkowej dyfuzji cząsteczek wody (DWI, *diffusion-weighted imaging*) oraz 3D, T1 przed kontrastem i po kontraście — badanie dynamiczne [57, 58].

W diagnostyce radioizotopowej należy wykonać zarówno obrazowanie SRI oraz badanie pozytonowej tomografii komputerowej z tomografią komputerową (PET/CT, *positron emission tomography/computed tomography*) z zastosowaniem <sup>18</sup>F-fluorodeoksyglukozy (<sup>18</sup>F]FDG) [1, 3, 9] (aktualnie badanie z [<sup>18</sup>F]FDG nie jest refundowane w tym wskazaniu).

Rezonans magnetyczny kręgosłupa lub scyntyografię kości z metylenodwufosfonianem znakowanym technetem (<sup>99m</sup>Tc-MDP) należy wykonać w przypadku klinicznego podejrzenia przerzutów do kości lub przerzutów widocznych w badaniu CT [59].

### 3.3.2. Nowotwory neuroendokryne dwunastnicy

Radioizotopowe obrazowanie SRI należy przeprowadzić w celu oceny stadium zaawansowania choroby oraz do monitorowania przebiegu choroby. Badanie to jest wymagane przy kwalifikacji do PRRT oraz do leczenia antyproliferacyjnego z zastosowaniem SSA [1, 3, 9].

Badanie MRI kręgosłupa lub scyntyografię kości z [<sup>99m</sup>Tc]Tc-MDP należy wykonać w przypadku klinicznego podejrzenia przerzutów do kości lub przerzutów widocznych w badaniu CT [16].

### Minimalny zakres badań lokalizacyjnych

1. Endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego z badaniem histopatologicznym pobranego materiału oraz ultrasonografia endoskopowa stanowią metodę z wyboru w diagnostyce większości GNENs i DNENs [III, 2B]♦.
2. Badanie CT jamy brzusznej po podaniu dożylnym środka kontrastowego, MRI oraz SRI powinny być wykorzystane do oceny zaawansowania choroby,

Tabela 9. Czynniki prognostyczne w nowotworach neuroendokrynych dwunastnicy (DNENs) oceniane mikroskopowo i immunohistochemicznie

Czynnik prognostyczny	Metoda badania	Oceniany w rutynowej diagnostyce?
Wielkość guza	Badanie makroskopowe, ocena w cm	Tak, obowiązkowo
<b>Inwazyjność</b>		
Inwazja naczyń	Ocena mikroskopowa	Tak, obowiązkowo
Inwazja nerwów		
Naciekanie tkanek poza dwunastnicą		
Martwica	Ocena mikroskopowa	Nie jest wymagana
Stopień histologicznej dojrzałości (grade)	Ocena mikroskopowa, NET G1, NET G2, NET G3, NEC	Tak, obowiązkowo
<b>Marginesy chirurgiczne w materiale biopsyjnym</b>		
Głęboki	Ocena mikroskopowa	Tak, obowiązkowo
Śluzówkowe		
<b>Marginesy chirurgiczne w materiale operacyjnym</b>		
Bliższy	Badanie makroskopowe i mikroskopowe	Tak, obowiązkowo
Dalszy		
Radialny		
Stopień zaawansowania (tab. 8) (stage)	Ocena mikroskopowa wg pTNM AJCC/ UICC 2017	Tak, obowiązkowo
Liczba figur podziału na 2 mm <sup>2</sup>	Ocena mikroskopowa	Tak, obowiązkowo
Indeks proliferacyjny Ki-67	Badanie immunohistochemiczne	Tak, obowiązkowo
Chromogranina A	Badanie immunohistochemiczne	Tak, obowiązkowo
Synaptofizyna	Badanie immunohistochemiczne	Tak, obowiązkowo
<b>Markery</b>		
NSE, CD56, CDX2, gastryna, somatostatyna	Badanie immunohistochemiczne	Nie, warunkowo
S-100 w przypadku przyzwojaka gangliocytowego	Badanie immunohistochemiczne	Tak, obowiązkowo
Liczba i wielkość węzłów chłonnych w materiale operacyjnym	Badanie makroskopowe i mikroskopowe	Tak, obowiązkowo
Obecność innych zmian w ścianie dwunastnicy	Badanie makroskopowe i mikroskopowe	Tak, obowiązkowo

NET (*neuroendocrine tumor*) — guz neuroendokryny; NET G1 (*neuroendocrine tumor G1*) — guz neuroendokryny G1; NET G2 (*neuroendocrine tumor G2*) — guz neuroendokryny G2; NET G3 (*neuroendocrine tumor G3*) — guz neuroendokryny G3; NEC (*neuroendocrine carcinoma*) — rak neuroendokryny; pTNM — *pathological tumor-node-metastasis*; AJCC/UICC — *American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control*; NSE (*neuron-specific enolase*) — neuronospecyficzna enolaza; CD56 (*neural cell adhesion molecule*) — cząsteczka adhezji komórek nerwowych; CDX2 — *caudal type homeobox 2*; S-100 — białko wykazujące powinowactwo do jonów wapnia

planowania terapii i monitorowania przebiegu choroby [III, 2B]♦.

## 4. Leczenie

### 4.1. Leczenie endoskopowe i chirurgiczne

#### 4.1.1. Nowotwory neuroendokryne żołądka (typy 1–3)

Wybór leczenia GNET zależy od typu kliniczno-patogenetycznego.

##### *Nowotwory neuroendokryne żołądka typu 1*

W GNET typu 1 w większości przypadków preferuje się postępowanie zachowawcze. Kryterium kwalifikacji do leczenia chirurgicznego stanowi wielkość guza

i głębokość inwazji guza w błonę mięśniową właściwą [60]. Zasady postępowania w poszczególnych typach GNET przedstawiono w tabeli 1 [5].

W przypadku guzów < 1 cm dopuszczalna jest obserwacja zmiany z nadzorem lub jej endoskopowe usunięcie.

Zaleca się resekcję zmian ≥ 1 cm lub naciekających błonę mięśniową właściwą [5, 61]. Endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa (ESD, *endoscopic submucosal dissection*) jest zalecaną metodą usuwania zmian podśluzówkowych, pozwala na usunięcie zmiany *en-bloc* z pełnym badaniem histopatologicznym [61, 62]. Stosowaną metodą jest również endoskopowa mukozektomia (EMR, *endoscopic mucosal resection*).

W przypadku guza T2 (≥ 1 cm, naciek mięśniówki właściwej), obecności dodatknych marginesów po re-



sekcji endoskopowej lub podejrzenia przerzutowych węzłów chłonnych zaleca się miejscowe wycięcie lub częściową gastrektomię [5, 61]. Resekcji powinno towarzyszyć usunięcie lokalnych węzłów chłonnych [60].

#### Nowotwory neuroendokrynne żołądka typu 2

Ponieważ GNET typu 2 występują w przebiegu *gastrinoma* u chorych z MEN-1 lub, znacznie rzadziej, w postaci sporadycznej, leczenie chirurgiczne obejmuje resekcję *gastrinoma* [5, 61]. Zasady leczenia endoskopowego opierają się na zasadach leczenia GNET typu 1, jednak ze względu na współistnienie *gastrinoma* każdy przypadek powinien być rozpatrywany indywidualnie przez doświadczony zespół ekspertów [5, 61, 62].

#### Nowotwory neuroendokrynne żołądka typu 3

Chorzy z GNET typu 3 powinni być leczeni chirurgicznie poprzez wykonanie częściowej lub całkowitej resekcji żołądka z usunięciem węzłów chłonnych [5, 60, 62]. Według niektórych autorów w wybranych przypadkach (guz < 2 cm, ograniczony do błony podśluzowej, brak inwazji węzłowo-naczyniowej, brak innych cech złośliwości) resekcję można wykonać endoskopowo [5, 63, 64].

#### 4.1.2. Nowotwory neuroendokrynne dwunastnicy

W guzach położonych poza brodawką dwunastniczą większą oraz < 1 cm, bez inwazji poza błonę podśluzową, przy braku podejrzenia przerzutów odległych i do węzłów chłonnych, zaleca się leczenie endoskopowe [5, 61].

Leczenie guzów wielkości 1–2 cm jest kontrowersyjne [61, 62]. W tej grupie rozważa się resekcję endoskopową (najkorzystniejsza metoda to ESD, stosowana przy braku podejrzenia przerzutowych węzłów chłonnych i innych cech złośliwości) lub chirurgiczne (ważna lokalizacja) [61, 62].

Guzy > 2 cm, guzy z cechami złośliwości (przerzutowe węzły chłonne, inwazja poza błonę podśluzową) oraz zlokalizowane okołobrodawkowo wymagają resekcji chirurgicznej. Obejmują one wycięcie miejscowe guza lub pankreatoduodenektomię z usunięciem węzłów chłonnych [60].

W przypadku DNET z przerzutami do wątroby, jeżeli możliwe jest wycięcie chirurgiczne lub ablacja przerzutów, należy rozważyć radykalny zabieg chirurgiczny w obrębie dwunastnicy [62, 64].

#### 4.1.3. Gastrinoma

Szczegółowy opis leczenia guzów gastrynowych zawarto w części *Nowotwory neuroendokrynne trzustki — uaktualnione zasady diagnostyki i leczenia (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)* [65].

Sporadyczne guzy o charakterze *gastrinoma* są najczęściej guzami złośliwymi z towarzyszącym zajęciem węzłów chłonnych i w takich przypadkach zaleca się radykalne chirurgiczne usunięcie zmian. Zakres zabiegu zależy od lokalizacji i wielkości guza.

Ponieważ guzy te są często mnogie i występują w dwunastnicy, w czasie zabiegu chirurgicznego zaleca się dokładne badanie jamy brzusznej, pola trzustkowo-dwunastniczego z wykonaniem śródoperacyjnej ultrasonografii [17, 66, 67]. Obecnie nie zaleca się rutynowej duodenotomii [67].

W zespole MEN-1, w przypadku *gastrinoma* o średnicy ≤ 2 cm, leczenie chirurgiczne nie jest standardowo rekomendowane. Leczenie operacyjne zaleca się, gdy guz jest większy niż 2 cm [66–68].

#### Minimalny zakres leczenia endoskopowego/chirurgicznego:

1. W przypadku GNEN typu 1 o wielkości < 1 cm dopuszczalna jest obserwacja zmiany lub jej usunięcie [III, 2B]♦.
2. Endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa jest zalecaną metodą usuwania zmian podśluzówkowych GNEN ≥ 1 cm (zmiany bez cech złośliwości) [III, 2A]♦.
3. Zaleca się resekcję chirurgiczną GNEN typu 1 ≥ 1 cm oraz naciekających błonę mięśniową właściwą. Resekcji powinna towarzyszyć limfadenektomia [III, 2B]♦.
4. W przypadku GNEN typu 2 leczenie obejmuje również resekcję *gastrinoma* [III, 2B]♦.
5. Chorzy z GNEN typu 3 powinni być leczeni chirurgicznie poprzez wykonanie częściowej lub całkowitej resekcji żołądka z usunięciem węzłów chłonnych [III, 2B]♦.
6. W DNENs położonych poza brodawką oraz < 1 cm, bez inwazji poza błonę podśluzową oraz bez obecności przerzutów, zaleca się leczenie endoskopowe [III, 2B]♦.
7. Leczenie DNEN o wielkości 1–2 cm obejmuje resekcję endoskopową lub chirurgiczną, leczenie ustala się indywidualnie [III, 2B]♦.
8. DNEN > 2 cm oraz guzy z cechami złośliwości wymagają resekcji chirurgicznej z usunięciem węzłów chłonnych [III, 2B]♦.

#### 4.2. Leczenie farmakologiczne

##### 4.2.1. Nowotwory neuroendokrynne żołądka

##### GNET typu 1

Z zasady pacjenci z GNET typu 1 nie wymagają leczenia farmakologicznego, ale w przypadku potwierdzenia infekcji *H. pylori* wskazana jest terapia eradykacyjna [40]. Niekiedy podejmuje się indywidualne próby

leczenia z zastosowaniem SSA, ponieważ hamują hipergastrynemię, zapobiegają rozrostowi komórek ECL i prowadzą do regresji guzów [5]. Należy jednak podkreślić, że nie porównywano działania SSA ze strategiami nadzoru, w związku z czym nie można ich zalecić do stosowania we wczesnym stadium choroby. Analogi somatostatyny mogą być użyteczne w leczeniu pacjentów z mnogimi niewielkimi zmianami, które są trudne do usunięcia drogą endoskopową [69]. Ich stosowanie może być opcją właściwą dla pacjentów z przerzutową postacią choroby i dowiedzioną ekspresją receptora somatostatyny typu 2 (SSTR2, *somatostatin receptor 2*), a także niską wartością Ki-67. W badaniach bez grup kontrolnych wykazano, że antagonist receptoru gastryny i cholecystokininy (netazepid) ma właściwości przeciwproliferacyjne w przypadku GNET [70, 71]. Jego stosowanie także nie może być uniwersalnie zalecane i konieczna jest ocena tego leku w randomizowanych badaniach kontrolowanych.

### GNET typu 2

Zespół Zollingera-Ellisona (ZES)

Terapia ZES ma na celu:

- normalizację sekrecji kwasu solnego;
- leczenie *gastrinoma*;
- leczenie NET żołądka typu 2 (rozwiąza się u 13–30% chorych z ZES/MEN-1) [18].

Nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego w *gastrinoma* musi być hamowane farmakologicznie u wszystkich chorych z *gastrinoma* w celu zapobiegania powikłaniom.

Leczeniem z wyboru są PPIs. Wszystkie dostępne PPI (omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol) wykazują podobną skuteczność. U większości chorych skuteczne jest doustne podawanie PPI raz lub dwa razy na dobę. Według dostępnych wytycznych PPI stosowane w dużych dawkach (3–4-krotna dawka standardowa) są lekami z wyboru [31, 38]. Zalecana dawka początkowa w sporadycznych postaciach ZES wynosi dla omeprazolu 60 mg raz dziennie, pantoprazolu — 80 mg raz na dobę, rabeprazolu — 60 mg raz na dobę, esomeprazolu — 2 × 40 mg. U chorych z powikłaniami ZES (MEN-1 z hiperkalcemią, ciężkie objawy choroby refluksowej przełyku (GERD, *gastroesophageal reflux disease*), stan po resekcji Billroth II) stosuje się większe dawki leków antysekrecyjnych (dawki dobowe wynoszą odpowiednio dla omeprazolu do 120 mg, pantoprazolu — do 160 mg, rabeprazolu — do 120 mg, esomeprazolu do 160 mg — każdy z nich w dwóch dawkach podzielonych) [14]. W szczególnych przypadkach terapię PPI można rozpocząć, podając lek drogą dożylną (np. pantoprazol 80 mg co 8 h) [72].

Droga dożylna jest również zalecana przypadku braku możliwości doustnego stosowania leków. Dobra kontrola objawów wynikających z nadmiaru wydzielania kwasu solnego uzyskana poprzez terapię PPI umożliwia interwencję chirurgiczną [73]. Gdy leczenie chirurgiczne nie jest możliwe, terapię PPI zaleca się kontynuować bezterminowo. Należy podkreślić, że u pacjentów, którzy przeszli udaną resekcję zmiany o charakterze *gastrinoma*, stosowanie PPI może być nadal konieczne, ponieważ u większości z nich, pomimo przeprowadzonej operacji, obserwuje się hipersekrecję [74]. Przerwanie leczenia PPI i w konsekwencji hipersekrecja z odbicia może prowadzić do ciężkich powikłań, takich jak perforacje i zwężenia przewodu pokarmowego [75]. Jednocześnie warto zauważyć, że w trakcie obserwacji u części pacjentów można zmniejszyć dawki PPI [71].

W przypadku potwierdzenia infekcji *H. pylori* wskazana jest terapia eradykacyjna [40].

Skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa długoterminowej terapii dużymi dawkami PPI potwierdzono w przeprowadzonych badaniach [76].

Wyniki najnowszych badań [77–79] nie potwierdzają wcześniejszych doniesień dotyczących wpływu długotrwale stosowanych PPI na stężenie witaminy B12 oraz witaminy D3. W ostatnich latach pojawiają się natomiast doniesienia sugerujące zwiększone ryzyko infekcji *Clostridioides difficile* i pozaszpitalnego zapalenia płuc u pacjentów przyjmujących PPI.

U chorych z ZES można również stosować preparaty antagonistów receptora histaminowego H<sub>2</sub>. Należy pamiętać, że stosując inhibitory receptora H<sub>2</sub>, obserwuje się krótszy okres działania leków w porównaniu z PPI oraz zjawisko tachyfilaksji, co czyni te preparaty lekami drugiego rzutu. U chorych z *gastrinoma* konieczne jest zastosowanie większych i częstszych dawek antagonistów receptora histaminowego H<sub>2</sub> niż u pacjentów z idiopatyczną chorobą wrzodową. Możliwe jest również stosowanie ich w dużych dawkach w ciągłym wlewie dożylnym.

Długodziałające SSA nie są lekami pierwszego rzutu i powinny być użyte jedynie w przypadkach opornych na leczenie PPI złośliwych *gastrinoma*. Obecnie trwają badania nad skutecznością leczenia chorych na GNET typu 2 antagonistą receptora gastryny i cholecystokininy (netazepid).

W zespole MEN-1 chirurgiczna resekcja przytarczyc w przypadku ich pierwotnej nadczynności zmniejsza nadmierne wydzielanie kwasu solnego [38].

W świetle wyników badania RADIANT-4 u chorych na zaawansowane NET G1/G2 nieczynne hormonalnie po stwierdzeniu progresji w ciągu 6 miesięcy zalecanym leczeniem jest ewerolimus (obecnie brak refundacji w Polsce) [80].

### Nowotwory neuroendokrynne żołądka NET G3 i rak neuroendokrylny żołądka (NEC)

Brakuje badań dotyczących leczenia okołoperacyjnego w przypadku resekcyjnych NET G3 i NEC żołądka, dlatego każdy przypadek powinien być rozpatrzony indywidualnie na posiedzeniu multidyscyplinarnym. W niektórych przypadkach NEC żołądka można rozważyć leczenie przedoperacyjne [81].

Pomimo niejednoznacznych doniesień dotyczących leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym u chorych z NET G3 i NEC o wysokim indeksie proliferacyjnym (Ki-67 > 55%) należy rozważyć leczenie uzupełniające, a w niektórych przypadkach raków neuroendokrylnych drobnokomórkowych można rozważyć leczenie skojarzone — radiochemioterapię lub leczenie sekwencyjne — chemioterapię z następową radioterapią jako analogię do leczenia drobnokomórkowego raka płuca [82–85].

Chemioterapia jest leczeniem z wyboru w przypadku NET G3 lub NEC żołądka w przypadku choroby nieresekcyjnej, miejscowo zaawansowanej lub w stadium uogólnienia. Przy kwalifikacji do leczenia systemowego należy wziąć pod uwagę stan sprawności chorego oraz wydolność narządową i choroby współistniejące [37].

#### 4.2.2. Nowotwory neuroendokrynne dwunastnicy

Leczenie *gastrinoma* należy prowadzić analogicznie jak dla NET typu 2 żołądka, natomiast dla pozostałych guzów — zwłaszcza rozsianych z towarzyszącym zespołem rakowiaka — jak dla GNETs w analogicznym stopniu zaawansowania.

W leczeniu niskozróżnicowanych DNENs należy stosować leczenie systemowe, uwzględniając stan sprawności chorych i stan wydolności narządowej [37].

#### Minimalny zakres dotyczący farmakoterapii

##### 1. Żołądek:

- GNET typu 1 — eradykacja *H. pylori* [III, 2A]♦;
- GNET typu 2 — eradykacja *H. pylori*, PPI [III, 2B]♦; rozważenie SSA w przypadku: złośliwego *gastrinoma*, mnogich niewielkich zmian (trudnych do usunięcia drogą endoskopową), przerzutowej postaci choroby z potwierdzoną ekspresją SSTR2, a także niską wartością Ki-67 [V, 2B]♦;
- GNET typu 3 — chemioterapia u chorych w stadium nieresekcyjnego miejscowego zaawansowania i/lub uogólnienia [III, 2B]♦, w niektórych przypadkach należy rozważyć leczenie uzupełniające chemioterapią lub leczenie skojarzone radiochemioterapią [V, 2B]♦.

##### 2. Dwunastnica:

- ZES — PPI, antagoniści receptora histaminowego H2 [III, 2B]♦;

- ZES/MEN-1 — PPI, leczenie hiperkalcemii [III, 2B]♦;
  - nowotwory nieczynne hormonalnie — leczenie objawowe [IV, 2B]♦;
  - nowotwory czynne hormonalnie — leczenie specyficzne dla rodzaju aktywności hormonalnej, SSA [III, 2A]♦.
3. W leczeniu niskozróżnicowanych NEN dwunastnicy należy stosować leczenie systemowe, uwzględniając stan sprawności chorych i stan wydolności narządowej [V, 2B]♦.

#### 4.3. Celowana terapia radioizotopowa znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny (PRRT)

##### Nowotwory neuroendokrynne żołądka i dwunastnicy

Terapia radioizotopowa — PRRT — jest formą leczenia paliatywnego, rzadko stosowaną w przypadku NET żołądka i dwunastnicy [60, 86–90]. Kwalifikacja do leczenia odbywa się według zasad przedstawionych w *Aktualizacji zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrylnych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrylnych)* [25].

Informacje na temat wykorzystania PRRT w NET żołądka i dwunastnicy są nieliczne, dane literaturowe obejmują tylko pojedyncze przypadki [60, 86–90]. Leczenie PRRT zarówno w GNET żołądka, jak i DNET może być zastosowane w przypadku procesów zaawansowanych, nieresekcyjnych, progresywnych, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia [91].

W NET przebiegających z objawami klinicznymi zespołu rakowiaka (żołądek) oraz ZES (żołądek oraz dwunastnica), w których objawów nie udaje się kontrolować innymi typami leczenia, należy wcześniej rozważyć PRRT, często w połączeniu z „zimnymi” SSA [91–94].

Przy obecnych przerzutach do kości oraz współistnieniu klinicznych objawów należy rozważyć zastosowanie paliatywnej terapii radioizotopowej (<sup>89</sup>Sr, <sup>153</sup>Sm), po pozytywnej weryfikacji w badaniu scyntygraficznym kości za pomocą [<sup>99m</sup>Tc]Tc-MDP [92].

##### Podsumowanie

Terapię radioizotopową — PRRT w NET żołądka i dwunastnicy należy rozważyć w NET G1 i G2 oraz wybranych przypadkach NET G3 przy progresji choroby w trakcie dotychczasowej terapii lub braku tolerancji wcześniejszego leczenia, pod warunkiem potwierdzenia wysokiej ekspresji receptorów w badaniu SRI.

### Minimalny zakres leczenia radioizotopowego

1. U chorych z NET G1 i G2 żołądka i dwunastnicy PRRT może być rozważona w przypadku procesów zaawansowanych, nieresekcyjnych i progresywnych, przy braku skuteczności dotychczasowego leczenia oraz przy potwierdzonej wysokiej ekspresji SSTR w badaniu SRI [IV, 2B]♦.
2. W NET G3 zarówno żołądka, jak i dwunastnicy PRRT rozważa się indywidualnie przy zaawansowanym, progresywnym procesie chorobowym i nieskuteczności innych metod terapii oraz przy potwierdzonej wysokiej ekspresji SSTR w badaniu SRI [IV, 2B]♦.

## 5. Monitorowanie przebiegu choroby

### 5.1. Zasady monitorowania biochemicznego

W NENs żołądka monitorowanie zależy od typu:

- w GNET typu 1 i 2 — badanie podmiotowe i przedmiotowe wykonuje się co 6–12 miesięcy przez okres 3 lat, następnie przez kolejne 4–10 lat co 12 miesięcy;
- w GNET typu 3 — badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz oznaczenie stężenia CgA wykonuje się co 3–12 miesięcy przez pierwszy rok, następnie przez kolejne 2–10 lat co 12 miesięcy.

W NENs dwunastnicy:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz CgA co 3–wykonuje się co 12 miesięcy w pierwszym roku, następnie co 6–12 miesięcy przez kolejne 2–10 lat;
- w *gastrinoma* badanie podmiotowe i przedmiotowe, a także ocenę stężenia gastryny i CgA wykonuje się co 3–12 miesięcy.

### 5.2 Zasady monitorowania obrazowego

W NENs żołądka:

- w typie 1 i 2 endoskopia co 6–12 miesięcy. Inne badania obrazowe (CT, MRI) zależnie od zaawansowania choroby;
- w typie 3 endoskopia co 3–6 miesięcy. Inne badania obrazowe (CT, MRI) co 3–6 miesięcy.

W NENs dwunastnicy:

- w przypadku nowotworów neuroendokrynnego (NET) badania endoskopowe wykonuje się co 6–12 miesięcy. Inne badania obrazowe (CT, MRI) przeprowadza się zależnie od zaawansowania choroby co 6–12 miesięcy;
- w przypadku raka neuroendokrynnego (NEC) badania endoskopowe wykonuje się co 3–6 miesięcy. Inne badania obrazowe (CT, MRI) wykonuje się zależnie od zaawansowania choroby co 3–6 miesięcy.

W części przypadków, jeśli zostanie potwierdzona ekspresja receptorów somatostatynowych, w monitorowaniu może być przydatne obrazowanie radioizotopowe SRI.

### Jakość materiału dowodowego i siła zaleceń

♦Jakość materiału dowodowego i siłę zaleceń podano według ESMO i NCCN [95, 96] (Materiały Dodatkowe — tab. S1 i tab. 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.