



Submitted: 27.04.2022  
Accepted: 28.04.2022  
Early publication date: 30.06.2022

Endokrynologia Polska  
DOI: 10.5603/EPa2022.0052  
ISSN 0423-104X, e-ISSN 2299-8306  
Volume/Tom 73; Number/Numer 3/2022

# Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and the appendix — update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)

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

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

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



Tomasz Bednarczuk, MD PhD, Profesor of Medicynie, Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Banacha Str. 1a, 02-097 Warsaw, Poland, tel: +48 22 599 29 75, fax: +48 22 599 19 75; e-mail: tbednarczuk@wum.edu.pl

## Abstract

Updated Polish recommendations for the management of patients with neuroendocrine neoplasms (NENs) of the small intestine (SINENs) and of the appendix (ANENs) are presented herein. The small intestine, and especially the ileum, is one of the most common locations for these neoplasms. Most of them are well-differentiated and slow-growing tumours; uncommonly — neuroendocrine carcinomas. Their symptoms may be atypical, and their diagnosis may be delayed or accidental. Most often, the first manifestation of ANEN is their acute inflammation. Typical symptoms of carcinoid syndrome occur in approximately 20–30% of SINENs patients with distant metastases. In laboratory diagnostics, it is most useful to determine the concentration of chromogranin A (CgA) and assessment of urinary or plasma the 5-hydroxyindoleacetic acid concentration is helpful in the diagnosis of carcinoid syndrome. The most commonly used imaging methods are ultrasound (US) examination, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), colonoscopy, and somatostatin receptor imaging (SRI). Histopathological examination is crucial for the proper diagnosis and treatment of patients with SINENs and ANENs. The treatment of choice is a surgical procedure, either radical or palliative. Long-acting somatostatin analogues (SSAs) are essential in the medical treatment of functional and non-functional SINENs. In patients with SINENs, at the stage of dissemination with progression during SSAs treatment, with high expression of somatostatin receptors on functional imaging, radioligand therapy should be considered first followed by targeted therapies — everolimus. Recommendations for patient monitoring are also presented. (*Endokrynol Pol* 2022; 73 (3): 549–583)

**Key words:** neuroendocrine neoplasms; neuroendocrine tumours; recommendations; small intestine; appendix; carcinoid syndrome; somatostatin analogues; radioligand therapy; targeted therapies

Neuroendocrine neoplasms (NENs) of the small intestine (SINENs) and of the appendix (ANENs) are the most common sites of NENs occurrence in the human body [1–4]. SINENs are usually small in size, mainly located in the distal part of the small intestine, close to the ileocecal valve, and one-third are multifocal. Most of them are slow-growing, well-differentiated tumours (NETs G1/G2); rarely, they are NETs G3 or poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (NECs). However, SINENs are often diagnosed in the period of disease generalisation with metastases in the lymph nodes and the liver, less frequently to the peritoneum, bone and lung. Compared to other gastrointestinal NENs in the period at the stage of disease generalisation, SINENs have a better prognosis. ANENs rarely metastasise, are mostly well-differentiated, and have a very good prognosis after surgery. From the clinical point of view, SINENs are divided into non-functional neoplasms and tumours secreting various bioactive substances causing symptoms of carcinoid syndrome [5]. Around 20–30 percent of patients with SINENs may develop heart valve disease (carcinoid heart disease, CHR or Hedinger syndrome) following long term exposure to high levels of serotonin. This work presents the updated Polish recommendations for the management of patients with SINENs and ANENs [6].

## 1. Epidemiology, prognosis, and survival

Over the last 30 years, a significant increase in the incidence of gastrointestinal NENs, including SINENs, has been observed. Currently, the incidence of SINENs is estimated at ~1.2/100,000 and ANENs at ~0.95/100,000 [7–11]. The risk factors for SINENs remain poorly understood; the relationship between the occurrence of neoplasms and a family history of cancer, smoking, and gallbladder disease has been described. It should

also be noted that SINENs may coexist with other neoplasms, such as gastrointestinal adenocarcinoma or breast cancer.

As in other tumours, the prognosis in SINENs depends mainly on its stage [S, based on the tumor–node–metastasis (TNM) classification] and grade (G, based on the proliferation index Ki-67 value). The median survival ranges from 70 months (advanced disease with distant metastases) to 170 months (locoregional stage) and from 30 months (NETs G3) to 160 months (NETs G1) [7–11]. The results of multivariate analyses also suggest that older age, World Health Organisation (WHO) performance status, increased daily excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), increased concentration of chromogranin A (CgA) > 6× upper limit of normal, carcinoid heart disease, and biochemical features of liver damage are independently related to patient survival [12,13]. In addition, there are reports that the prognosis is better following primary tumour resection [14].

## 2. Clinical characteristics

Clinical symptoms of SINENs may be related to the tumour size and/or the secreted bioactive substances. However, the diagnosis of both functional and non-functional SINENs is usually delayed by about 5 years [1, 2,15]. SINENs are often diagnosed accidentally in the form of metastatic lesions in the liver and lymph nodes, and less often during colonoscopy in the form of a tumour of the terminal ileum [16].

### 2.1. Symptoms of functional SINENs — carcinoid syndrome

Carcinoid syndrome occurs in approximately 20–30% of SINENs patients with distant metastases [17, 18]. Carcinoid syndrome is caused by the excessive secre-

tion of serotonin substances and other biologically active compounds by the tumour (including tachykinin, prostaglandins, histamine). Symptoms occur when serotonin and other are secreted directly into the systemic circulation; therefore, the most common symptoms of carcinoid syndrome occur when NEN metastases are present in the liver (approx. 95% of cases). Carcinoid syndrome not only significantly affects the deterioration of the quality of life in patients with SINENs, but also adversely affects survival.

The clinical symptoms of carcinoid syndrome are:

- skin — paroxysmal skin redness (flush), telangiectasia, more rarely pellagra (dermatitis caused by niacin (vitamin PP) deficiency resulting from the depletion of tryptophan due to excess synthesis of serotonin by the tumour);
- gastrointestinal system — diarrhoea, abdominal pain;
- cardiovascular system — fibrotic thickening and retraction of the tricuspid valve leading to tricuspid insufficiency and stenosis of the pulmonary valve;
- respiratory system — paroxysmal bronchospasm.

The main symptoms of carcinoid syndrome include flush and diarrhoea, occurring in about 60–85% of patients. In SINENs (classical carcinoid syndrome), a pale pink to red flush occurs across the face and upper chest, lasting up to several minutes. The factors that trigger the occurrence of carcinoid syndrome include the following: alcohol, spicy or tyramine-rich foods (e.g. cheese, red wine, avocado, chocolate), emotional stress, and medications (serotonin reuptake inhibitors). Diarrhoea is caused by an increase in intestinal motility. Serotonin is considered the key mediator of diarrhoea. It should be noted that carcinoid syndrome is not the only possible cause of diarrhoea in patients with NENs, and appropriate diagnosis is always indicated [19, 20].

One of the main causes of death in patients with carcinoid syndrome is CHD, which may affect 20–40% of patients [21, 22]. Development of CHD is associated with the excessive secretion of serotonin [23, 24]. CHD is mainly characterised by lamellar thickening of fibrous tissue on the right-sided valves, leading to insufficiency of the tricuspid valve (the most common defect) and stenosis of the pulmonary valve. The clinical symptoms of CHD are initially poorly defined, and subsequently there are symptoms of progressive right heart failure. The gold standard in the diagnosis of CHD is echocardiography, which should be performed in patients with increased daily excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid and an increased concentration of N-terminal-pro-B-type natriuretic propeptide (NT-proBNP).

Carcinoid crisis is a very rare, life-threatening acute complication caused by the sudden release of biologically active substances into the systemic circulation.

The symptoms include the following: prolonged skin redness, severe diarrhoea or vomiting, wheezing, low blood pressure, arrhythmias, nervous system disorders, dehydration, shock or acute renal failure. A breakthrough may occur spontaneously, in the course of infection and in particular as a result of medical procedures like general embolisation and surgery. Other procedures, e.g. liver peptide receptor radionuclide therapy with isotope-labelled somatostatin analogues (PRRT, currently known as targeted radioligand therapy, RLT), may induce carcinoid crisis too, less frequently endoscopy and chemotherapy.

## 2.2. Symptoms of non-functional SINENs

The most common symptom is abdominal discomfort or non-specific pain in the abdomen may last for months or even years [25]. Pain is caused by local, usually slow, tumour growth that may lead to intestinal obstruction because of enlargement of its dimensions in or out of the intestinal lumen. Moreover, the abdominal pain may be caused by the desmoplastic reaction in mesenteric lymph nodes and subsequent vascular congestions or encasement. Peritoneal carcinomatosis may lead to adhesions. These symptoms may also occur with functional NET. In contrast, perforation and gastrointestinal bleeding are rare symptoms of SINENs.

## 2.3. Symptoms of ANENs

More than half of ANENs cases are detected accidentally after appendectomy due to appendicitis. Most ANENs are detected at an early stage (tumours < 1 cm, no lymph node metastases), which contributes to a favourable prognosis [26].

## 3. Diagnostics

### 3.1. Laboratory diagnostics

In the biochemical diagnostics of SINENs and ANENs, it is useful to determine the plasma or serum concentration of chromogranin A - it is a widely available and cheap biomarker, but with significant limitations in terms of sensitivity and specificity (determination and interpretation of the results are described in: *Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)* [27, 28]. Increased CgA concentration (> 6× upper limit of normal) is an indicator of an unfavourable prognosis [12, 13, 29, 30]. Serum determination of neuron-specific enolase (NSE) may be useful in the diagnosis and follow up of SINETs G3 and SINECs. The results of research on new biomarkers indicate the possibility of using molecular tests in the diagnosis and monitoring of NENs [31, 32].

In patients with carcinoid syndrome, the assessment of urinary 5-HIAA excretion [33] is a sensitive tumour indicator, which is useful in the diagnosis and monitoring of the course of the disease or treatment. The sensitivity and specificity of 5-HIAA determination to confirm carcinoid syndrome is approximately 70–100% and 85–90%, respectively. Increased excretion of 5-HIAA is an indicator of an unfavourable prognosis for SINEN [12, 13, 29, 34]. Determination of the blood serotonin level is currently not recommended in the diagnosis of carcinoid syndrome, but the measurement of 5-HIAA in plasma is increasingly used world wide.

5-HIAA and NT-proBNP are useful in the diagnosis and monitoring of CHD. In patients with carcinoid syndrome, a NT-proBNP concentration higher than 260 pg/mL (31 pmol/L) may indicate CHD [22].

The possibility of using other tests in the diagnosis and monitoring of the course of the disease and treatment effects is described in the general part concerning the diagnosis of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms [28].

#### Minimal consensus statement on biochemical tests

Measurement of:

- CgA — in patients diagnosed with SINEN before starting treatment and during further monitoring [II, 2A]♦;
- 5-HIAA — in patients diagnosed with SINEN and/or patients with suspected carcinoid syndrome [II, 2A]♦;
- NT-proBNP — in patients with diagnosed carcinoid syndrome and/or carcinoid heart disease [III, 2A]♦.

## 3.2. Imaging and endoscopic diagnostics

### 3.2.1. Primary site location

Diagnostics of small intestinal NETs may include enterography/computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) enterography/enteroclysis, which allows location of the primary site in the small intestine in approximately 90–97% of patients (Tab. 1) [35–38]. Follow-up examinations of small intestinal tumours should be performed using CT or MRI enterography, while MRI enteroclysis should be performed in patients with clinical suspicion of a tumour of the small intestine and negative MRI/CT enterography [6, 35, 39–44].

### Ultrasound

Ultrasound (US) has limited application in the detection of the primary tumour because it is a subjective examination and its result depends on the quality of the apparatus. Abdominal US with the use of high-frequency probes enables the detection of the primary tumour only in individual cases. However, possible secondary lesions in the mesentery should be considered, such as enlarged hypoechoic lymph nodes and mesenteric fibrosis/thickening, which may be more visible than a small primary lesion hidden in the intestinal wall. Ultrasound may be used in the initial diagnosis of patients in whom NENs are suspected [45]. Intraoperative US is useful when exploring the intestinal structures in search of proliferative lesions.

**Table 1. Magnetic resonance imaging (MRI) enterography/enteroclysis — sequences necessary for gastrointestinal system assessment**

<b>MRI enterography: The examination is performed after patient preparation: provides biphasic improved MRI soft tissue contrast: (low signal intensity on T1-weighted images, and high signal intensity on T2-weighted images)</b>	
<b>CT enteroclysis: after jejunal catheterisation, negative contrast (as above) administered using an automatic pump 80–120 mL/minute — possibly performed as a complement to enterography</b>	
<b>Sequences and planes necessary for examining the intestines</b>	<b>Features</b>
T2-weighted in the axial and frontal planes, with and without fat saturation	Assessment of the lumen and intestinal wall in both planes — image correlation facilitates the assessment of small intramural nodules and/or thickening of the intestinal wall
3D T1 Fat Sat before contrast in the axial and frontal planes	Baseline images for comparison with the dynamic examination after contrast administration
3D T1 Fat Sat after intravenous contrast administration (layer of up to 3 mm)	In the arterial (30 s), intestinal (45 s), and portal (70–90 s) phases, to assess the degree of enhancement of intramural nodules, metastases to local lymph nodes and the liver
DWI with ADC maps in the transverse plane, <i>b</i> value: 0.100.1000	For differentiation between benign and malignant lesions and for the assessment of early metastatic lesions in the liver

CT — computed tomography; DWI — diffusion-weighted imaging; ADC — apparent diffusion coefficient

The optimal assessment of the gastrointestinal system is achieved in an examination performed using a 1.5T apparatus with phase array coils. The examination should cover the entire small and large intestine, along with the soft tissues of the perineum. It is also necessary to extend the section of the gastrointestinal tract in CT examination in order to avoid artifacts resulting from intestinal peristalsis; it is recommended to administer spasmolytics, intravenously or intramuscularly (Buscopan 20 mg or glucagon 1 mg). Intravenous gadolinium contrast is administered (using an automatic syringe) in the amount of 0.1–0.2 mmol/kg body weight at a rate of 2 mL/second. The entire process of data acquisition should not exceed 30 minutes [41, 44].

### *Endoscopic diagnostics*

Endoscopic diagnostics of the small intestine is usually undertaken in search of a primary tumour in the presence of metastases with an unknown primary site (often much larger than the primary lesion), uncharacteristic symptoms from the abdominal cavity, or when looking for the cause of gastrointestinal bleeding [39, 46]. The widespread use of colonoscopy, including screening colonoscopy, gives hope for early detection of small intestine lesions. Direct visualisation of NENs located in the small intestine is possible during colonoscopy, when a nodular lesion protrudes through the ileocecal valve into the lumen of the caecum (these are very rare situations), but above all during the routine assessment of the distal part of the small intestine. However, it should be kept in mind that the extent of ileocolonoscopy is limited to the distal ileum and does not provide a complete visualisation of the entire small intestine. Colonoscopy is important to exclude a synchronous neoplastic disease, and it enables endoscopic treatment [47]. In contrast to other locations of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) lesions, endoscopic ultrasound (EUS) is not applicable in the diagnosis of lesions within the small intestine [39].

### *Video capsule endoscopy*

Video capsule endoscopy (VCE) and balloon-assisted enteroscopy or spiral enteroscopy can be used to directly assess the jejunal and ileal mucosa, but these procedures are not widespread. A complete assessment of the small intestine is obtained in approximately 80% of patients, and the overall diagnostic efficiency of the examination is approximately 55% [48–50]. The sensitivity of VCE in the diagnosis of neuroendocrine tumours is relatively low, i.e. 29–37.5% vs. 50–92% as compared to CT enterography [49–51]. It should be emphasised that, due to the secreted growth factors leading to mesenteric desmoplastic reactions, SINENs often cause significant obstruction, which is an absolute contraindication to capsule endoscopy due to the risk of capsule entrapment [52]. However, it is not always possible to exclude the presence of small intestine obstruction before the procedure. Another disadvantage of VCE is the lack of precise determination of the lesion location [53] as well as the risk of false negative results in the case of small submucosal nodules, the risk of incomplete assessment in patients with multifocal disease and the risk of false positive results. Balloon-assisted enteroscopy and spiral enteroscopy avoid of this disadvantage, but firstly, the availability of these procedures is very limited outside of reference centres, and secondly, the procedure is time consuming (up to 2 hours). The quality depends on the experience of the operator and, there-

fore, the diagnostic efficiency is not very high [54, 57]. Of course, enteroscopy, if available, not only provides the possibility of detecting small intestine lesions, but also allows endoscopic treatment in selected cases [57, 58]. Generally, however, both of the above-discussed procedures (VCE and endoscopic enteroscopy) play a very limited role in the diagnosis of small intestine neuroendocrine tumours [59–62].

### *Radioisotope diagnostics*

Radioisotope diagnostics with the use of radiolabelled somatostatin analogues (SRI):

- in the case of lesions smaller than 1 cm — examination with the use of positron markers (e.g.  $^{68}\text{Ga}$ ) is preferred [63]. In the search for the primary tumour and the assessment of the disease stage, it is recommended that SRI be performed in correlation with multi-phase CT/MRI [64–66];
- if a more aggressive form of NEN is suspected, additional positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) examination with radiolabelled  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ FDG) is recommended [64–66].

### **3.2.2. Assessment of disease advancement and response to treatment**

Multi-phase, usually three-phase CT or MRI examinations after intravenous administration of a contrast agent, filling the intestinal lumen with a negative contrast agent, and SRI enable monitoring of the disease course and assessment of the response to treatment.

### **Minimal consensus statement on imaging and endoscopic examinations**

1. In the search for the primary tumour and the assessment of the disease stage, it is recommended that SRI be performed in correlation with multi-phase CT/MRI [V, 2A]♦.
2. CT/MRI enterography, CT/MRI enteroclysis, or endoscopic methods may be required to locate the primary site [V, 2A]♦.
3. Colonoscopy with the assessment of the terminal segment of the ileum to find the primary lesion and in order to exclude concomitant neoplastic disease (colorectal cancer) [V, 2A]♦.

### **3.3. Histopathological diagnosis**

#### **3.3.1. NENs of the small intestine**

WHO classification of SINEN from 2019 [67] is presented in Table 2.

The vast majority of SINENs are neuroendocrine tumours. SINENs most commonly occur in the distal ileum; jejunal NETs and NETs in Meckel's diverticulum

**Table 2.** World Health Organisation (WHO) classification of neuroendocrine neoplasms of the small intestine [67]

Neuroendocrine tumour (NET) (8240/3)
Neuroendocrine tumour G1 (8240/3)
Neuroendocrine tumour G2 (8249/3)
Neuroendocrine tumour G3 (8249/3)
Neuroendocrine carcinoma (NEC) (8246/3)
Mixed neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN) (8154/3)

are rare [7, 68]. SINETs may develop as multiple lesions (multifocal SINETs). SINETs are biologically and clinically different from duodenal NETs [67, 69, 70].

SINETs usually demonstrate features of enterochromaffin cells. Clinical symptoms may be the consequence of the secretion of mediators (including serotonin) by tumour cells [67, 71]. Rare cases of SINETs without features of enterochromaffin-cell differentiation are gastrin-producing G1 tumours of the jejunum, or large G2/G3 tumours with high clinical aggressiveness, without secretory function [72]. SINECs are extremely rare [67].

Histopathological examination taking into account tumour grade and immunohistochemical tests (needed for confirmation of the neuroendocrine differentiation of the neoplasm and for assessment of tumour grade) are necessary for the unequivocal diagnosis of a neuroendocrine neoplasm [68]. Tumour grade and stage are independent prognostic factors in gastrointestinal neuroendocrine neoplasms [68].

#### Prognostic factors in SINETs

Tumour diameter, local tumour stage, and tumour grade are risk factors of distant metastases in SINETs. Multifocality of SINETs may be an unfavourable prognostic factor [73], but not all investigators have confirmed the relationship between the number of primary tumours and the long-term prognosis [74, 75]. The tumour stage has prognostic significance in SINETs [76]. The presence of neoplastic deposits in the mesenteric adipose tissue is an unfavourable prognostic factor in SINETs [77]. The presence of metastatic lesions in the serous membrane (i.e. peritoneum) is an unfavourable prognostic factor in SINETs [78]. Up to 50% of SINETs patients have liver metastases at diagnosis [67, 70].

The stage of SINET in resection specimens should be described based on the 2017 American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) classification (Tab. 3) [69]. It should be noted that this classification was not intended to describe duodenal NET or SINEC; such cases should

**Table 3.** The stage of the neuroendocrine neoplasms of the small intestine (SINENs) 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 [69, 84]

Tumour stage	Diagnostic criterion
<b>T — primary tumour*</b>	
pTX	Primary tumour cannot be assessed
pT0	No evidence of primary tumour
pT1	The tumour infiltrates the lamina propria or the submucosa, and its diameter does not exceed 1 cm
pT2	The tumour infiltrates the muscularis propria or its diameter exceeds 1 cm
pT3	The tumour infiltrates the muscularis propria and extends into the subserous tissue, without infiltrating the serous membrane
pT4	The tumour invades the peritoneum, or adjacent organs or tissues
<b>N — regional lymph nodes</b>	
pNX	Lymph nodes cannot be assessed
pN0	No metastasis in regional lymph nodes
pN1	Metastases present in less than 12 regional lymph nodes
pN2	Metastases in 12 or more regional lymph nodes or large mesenteric mass (more than 2 cm in diameter), in particular with encasement of mesenteric vessels
<b>M — distant metastases</b>	
cM0	No distant metastases
pM1	Distant metastases present
pM1a	Distant metastases only in the liver
pM1b	Distant metastases only in organs other than the liver (e.g. peritoneum, non-regional lymph node, lung)
pM1c	Distant metastases in the liver and in organs other than the liver

\*annotation "(m)" in the case of multifocal lesions

be described based on separate classifications for duodenal NET and for small intestine carcinomas, respectively.

Both the mitotic index and the Ki-67 proliferative index are prognostic factors in SINETs. The tumour grade should be determined based on the 2019 WHO criteria [67, 70, 79]. In the case of multifocal tumours, the assessment of the Ki-67 proliferative index should be performed in the largest tumour or in the tumour of the highest local stage [74, 80, 81]. It is recommended that the Ki-67 index be determined separately in the primary tumour tissue, regional metastases, and distant metastases (if applicable) [80].

Mesenteric desmoplastic fibrosis occurs in up to half of SINETs cases [71]. Mesenteric fibrosis is a marker of clinically aggressive SINET [70, 71].

**Table 4. Prognostic factors in neuroendocrine tumours of the small intestine (SINETs) [3, 67–70, 79, 85–89]**

Prognostic factor	Examination method	Evaluated in routine diagnostics?
The histopathological type of the tumour [determined on the basis of the 2019 WHO criteria]	Microscopic evaluation	Yes, obligatory
Tumour size	Macroscopic examination, measurement in cm	Yes, obligatory
Number of primary lesions	Macroscopic examination	Yes, obligatory
<b>Local invasion</b>		
Invasion into the mesenteric adipose tissue	Microscopic evaluation	Yes, obligatory
Lymph-vascular invasion		
Perineural invasion		
Necrosis	Microscopic evaluation	Not required
Tumour grade	Microscopic evaluation	Yes, obligatory
Tumour stage	Microscopic assessment according to the AJCC/UICC classification (2017)	Yes, obligatory
Number of regional lymph nodes and the presence of nodal metastases (in the surgical specimens)	Macroscopic and microscopic examination	Yes, obligatory
Tumour deposits larger than 2 cm in diameter in the mesenteric adipose tissue (in the surgical specimens)	Macroscopic and microscopic examination	Yes, obligatory
Status of the surgical margins (proximal intestinal margin, distal intestinal margin, radial margin)	Macroscopic and microscopic examination	Yes, obligatory
Mitotic index	Microscopic evaluation	Yes, obligatory
Ki-67 proliferative index	Immunohistochemical examination	Yes, obligatory
Chromogranin A	Immunohistochemical examination	Yes, obligatory
Synaptophysin	Immunohistochemical examination	Yes, obligatory
<b>Markers</b>		
Cytokeratin, INSM1, CDX2, somatostatin, SSTR2A, SSTR5	Immunohistochemical examination	No, optionally

WHO — World Health Organization; AJCC/UICC — American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control; INSM1 — insulinoma associated protein 1; SSTR2A — somatostatin receptor type 2A; SSTR5 — somatostatin receptor type 5

The radial margin in the resection specimen of the small intestine is located within the mesentery. Neoplastic tissue may be present in this margin in the form of primary tumour infiltration, tumour deposit, or as a metastatic lymph node — the type of margin infiltration should be reported [70].

Recently, it has been shown that lymphovascular invasion outside the intestinal wall is a significant risk factor for the development of metachronous SINET metastases to the liver [82].

The microscopic appearance of the tumour is often suggestive of NET, but the diagnosis should be confirmed by immunohistochemical staining with chromogranin A and synaptophysin antibodies [81, 83].

The prognostic factors for SINETs are summarised in Table 4.

#### Minimal consensus statement

##### on pathomorphological examinations

1. As a minimum, a histopathological report regarding SINEN should include the following:

- histological type of the neoplasm;
- histological grade of the neoplasm;
- pTNM tumour stage described on the basis of the AJCC/UICC classification (2017);
- status of surgical margins;
- the histopathological diagnosis of NEN must be confirmed by immunohistochemical examinations, including assessment of the expression of neuroendocrine markers: synaptophysin and CgA as well as calculation of Ki-67 proliferative index using the MIB1 antibody [III, 1]♦.

#### 3.3.2. Neuroendocrine neoplasms of the appendix

The WHO classification of ANENs is presented in Table 5 [90].

ANETs are much more common than neuroendocrine carcinomas of the appendix. Many ANETs cases are diagnosed accidentally in surgical specimens following appendectomy performed due to acute appendicitis or for other reasons. ANETs are found in less than 2% of surgical specimens following appendectomy; neverthe-

**Table 5. World Health Organisation (WHO) classification of neuroendocrine neoplasms of the appendix [90]**

<b>Neuroendocrine tumour (NET) (8240/3)</b>
Neuroendocrine tumour G1 (8240/3)
Neuroendocrine tumour G2 (8249/3)
Neuroendocrine tumour G3 (8249/3)
L-cell neuroendocrine tumour (8152/3)
Neuroendocrine tumour producing glucagon-like peptide (8152/3)
Neuroendocrine tumour producing PP/PYY (8152/3)
Enterochromaffin cell neuroendocrine tumour (8241/3)
Neuroendocrine tumour producing serotonin (8241/3)
<b>Neuroendocrine carcinoma (NEC) (8246/3)</b>
Large cell neuroendocrine carcinoma (8013/3)
Small cell neuroendocrine carcinoma (8041/3)
Mixed neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN) (8154/3)

less, ANETs are the most common neoplasm of the appendix [91, 92]. Most ANETs cases are small (i.e. less than 2 cm in the greatest dimension); most (but not all) ANETs are located at the apex of the appendix. ANETs can occur in childhood. The long-term prognosis in most ANETs cases is favourable, but it depends on the diameter of the primary tumour and the presence of metastases [4, 26, 92–94].

Most ANETs have features of enterochromaffin cells (EC), grow in a nested pattern, and secrete serotonin. Ten to twenty per cent of ANETs are composed of L-cells, forming trabecular or glandular structures. L-cell ANETs may produce glucagon-like peptide 1, enteroglucagon, YY peptide, pancreatic polypeptide, and other peptides. In rare cases, ANETs (especially L-type) show tubular growth pattern (in the past, such lesions were referred to as tubular carcinoids). The long-term prognosis for tubular ANETs is the same as for EC-cell ANETs. ANECs are very rare; microscopically they resemble colonic NECs. Mixed neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasms (MiNEN) of the appendix usually consist of adenocarcinoma and NEC (most often large cell type) or adenocarcinoma and NET. It should be emphasised that the tumour referred to as goblet cell adenocarcinoma (previously goblet cell carcinoid) is currently classified as a clinical-pathological variant of adenocarcinoma, and not as a neuroendocrine neoplasm [80, 87, 90, 94–97].

#### *Prognostic factors in ANET*

Recognition of EC and L subtypes among ANETs cases is not necessary for diagnostic purposes, because

long-term prognosis and treatment methods are very similar in both histological types [90].

The ANET tumour stage in the resections specimens should be described based on the 2017 AJCC/UICC and 2007 ENETS stage classifications (Tab. 6) [69, 84, 95, 98]. It should be noted that these classifications are not intended for ANEC or goblet cell adenocarcinomas — these histotypes of neoplasms should be described using the 2017 AJCC/UICC classification for carcinomas of the appendix. Note that the 2017 AJCC/UICC classification and the 2007 ENETS classification are different [99].

Both the 2017 AJCC/UICC classification and the 2007 ENETS classification have prognostic value in ANET [93, 94]. The primary tumour stage described using both classifications is a risk factor for metastases in regional lymph nodes [94]. Tumour diameter (i.e. in the largest dimension) is a key element in the determination of the ANET primary tumour stage.

Other risk factors for metastases to regional lymph nodes in the course of ANET include lymph-vascular invasion and perineural invasion [94]. The role of tumour localisation within the appendix (proximal or distal part of the appendix) and infiltration of the mesenteric adipose tissue as risk factors for regional lymph node metastases has not been clearly established [27, 93]. The prevalence of metastases to regional lymph nodes among ANETs cases is less than 10% [90], but in patients subjected to surgical procedure in the form of right-sided hemicolectomy after prior appendectomy, it is significantly higher (up to 32%) [100]. Some investigators have demonstrated that the presence of regional lymph node metastases is a prognostic factor in ANET [101]. Distant metastases in the course of ANET (usually to the liver) are rare [90, 91].

ANET grade should be determined based on the 2019 WHO criteria [79, 95]. It is recommended that the Ki-67 proliferative index be determined separately in the primary tumour tissue, regional metastases, and distant metastases (if applicable) [80]. The clinical significance of the tumour grade in ANET cases has not been clearly established [102]. The tumour grade seems to be a prognostic factor in ANETs [103]. It should be noted that ANETs G2 are usually larger, and they also infiltrate the mesenteric adipose tissue, vessels, and nerve trunks more often [93].

The microscopic appearance is often suggestive of ANET, but the diagnosis must be confirmed by immunohistochemical tests with chromogranin A and synaptophysin antibodies [81, 83]. L-cell ANETs may express chromogranin B rather than chromogranin A [90, 83].

The prognostic factors in cases of ANETs are summarised in Table 7.



**Table 6.** The stage of the neuroendocrine neoplasms of the appendix (ANENs) according to the 8<sup>th</sup> edition of American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) pathological tumour–node–metastasis (pTNM) classification of 2017 and European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) classification [69, 84, 95, 98]

Tumour stage	AJCC/UICC diagnostic criterion	ENETS diagnostic criterion
<b>T — primary tumour</b>		
pTX	Primary tumour cannot be assessed	Primary tumour cannot be assessed
pT0	No evidence of primary tumour	No evidence of primary tumour
pT1	Tumour 2 cm or less in diameter	Tumour of up to 1 cm in diameter, infiltrating the submucosa or the muscularis propria
pT2	Tumour larger than 2 cm in diameter but not more than 4 cm in diameter	Tumour of up to 2 cm in diameter, infiltrating the submucosa or the muscularis propria, or superficially infiltrating (depth of infiltration of up to 3 mm) the subserosa or the mesoappendix
pT3	Tumour larger than 4 cm in diameter, or tumor with subserosal or mesoappendiceal invasion	Tumour larger than 2 cm in diameter or tumour extensively infiltrating (i.e., infiltrating to a depth of more than 3 mm) the subserosa or the mesoappendix
pT4	Tumour perforates the peritoneum or invade other organs or adjacent structures (direct mural extension to subserosa of adjacent bowel excluded)	Tumour invades peritoneum or other organs
<b>N — regional lymph nodes</b>		
pNX	Lymph nodes cannot be assessed	Lymph nodes cannot be assessed
pN0	No metastasis in regional lymph nodes	No metastasis in regional lymph nodes
pN1	Metastasis in regional lymph nodes	Metastasis in regional lymph nodes
<b>M — distant metastases</b>		
cM0	No distant metastases	No distant metastases
pM1	Distant metastasis present	Distant metastasis present
pM1a	Distant metastasis only in the liver	–
pM1b	Distant metastasis only in organs other than the liver (e.g. peritoneum, non-regional lymph node, lung)	–
pM1c	Distant metastases in the liver and in organs other than the liver	–

### Minimal consensus statement on pathomorphological examinations

1. A minimum histopathological report regarding neuroendocrine neoplasm of the appendix should include the following:
  - histological type of the neoplasm;
  - histological grade of the neoplasm;
  - pTNM tumour stage described on the basis of the AJCC/UICC classification (2017) and ENETS classification (2007);
  - status of surgical margins.
2. The histopathological diagnosis of NEN must be confirmed by immunohistochemical examinations, including assessment of the expression of neuroendocrine markers: synaptophysin and CgA, as well as calculation of the Ki-67 proliferative index using the MIB1 antibody [III, 1]♦.

## 4. Treatment

### 4.1. Surgical treatment

Neuroendocrine neoplasms of the part of the gastrointestinal tract known as the midgut are most often located in the terminal segment of the small intestine or in the appendix. SINENs are often small, multifocal, and with concomitant liver metastases [3, 104, 105]. SINENs metastases to the mesenteric lymph nodes are often much larger than the primary tumours and are associated with extensive mesenteric fibrosis and desmoplastic reaction [104].

Resection of the primary tumour, regional lymph nodes, and accompanying mesenteric fibrosis should be performed, if possible, at all tumour stages (Tab. 8) [3].

To maintain the maximum length of the retained intestine, it is necessary to determine the position

**Table 7. Prognostic factors in in neuroendocrine tumours of the appendix (ANETs) [4, 26, 79, 80, 85, 87, 89–95, 97]**

Prognostic factor	Examination method	Evaluated in routine diagnostics?
The histopathological type of the tumour, determined on the basis of the 2019 WHO criteria	Microscopic evaluation	Yes, obligatory
Tumour size	Macroscopic examination, measurement in cm	Yes, obligatory
Tumour location (distal half of the appendix, proximal half of the appendix, diffuse infiltration within the appendix, another location)	Macroscopic examination	Yes, obligatory
Invasion:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>invasion of the mesenteric adipose tissue</li> <li>lymph-vascular invasion</li> <li>perineural invasion</li> </ul>	Microscopic evaluation	Yes, obligatory
Necrosis	Microscopic evaluation	Not required
Tumour grade	Microscopic evaluation	Yes, obligatory
Tumour stage	Microscopic assessment according to the 2017 AJCC/UICC classification and 2007 ENETS classification	Yes, obligatory
Number of regional lymph nodes and the presence of nodal metastases (in the surgical specimens)	Macroscopic and microscopic examination	Yes, obligatory
Surgical margin status (appendiceal margin, radial margin)	Macroscopic and microscopic examination	Yes, obligatory
Mitotic index	Microscopic evaluation	Yes, obligatory
Ki-67 proliferative index	Immunohistochemical examination	Yes, obligatory
Chromogranin A	Immunohistochemical examination	Yes, obligatory
Synaptophysin	Immunohistochemical examination	Yes, obligatory
Markers: cytokeratin, INSM1, CDX2, somatostatin, glucagon, SOX10, S100, SATB2, SSTR2A, SSTR5	Immunohistochemical examination	No, optionally

WHO — World Health Organization; AJCC/UICC — American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control; ENETS — European Neuroendocrine Tumor Society; INSM1 — insulinoma associated protein 1; SOX10 — SRY-related HMG-box gene 10; SATB2 — special AT-rich sequence-binding protein 2; SSTR2A — somatostatin receptor type 2A; SSTR5 — somatostatin receptor type 5

**Table 8. Therapeutic management of neuroendocrine tumours of the small intestine (SINETs) (modified acc. to [3])**

Advanced Stage	Local	Regional	Presence of distant metastases		
	I/II	III	IV		
TNM	T1–3 N0 M0	T4 N0 M0 T1–4 N1 M0	TxNxM1		
Surgical procedure	Radical resection		Radical resection with the intention to heal	Palliative resection	No resection
Scope of procedure	Radical open surgery or, in selected cases, laparoscopic resection. Removal of: <ul style="list-style-type: none"> <li>primary tumour</li> <li>lymph nodes (along the superior mesenteric vessels, to the root of the mesentery)</li> </ul>		Radical open procedure Removal of: <ul style="list-style-type: none"> <li>primary tumour</li> <li>lymph nodes (along the superior mesenteric vessels, to the root of the mesentery)</li> <li>liver metastases</li> </ul>	Radical open surgery or, in selected cases, laparoscopic resection Removal of: <ul style="list-style-type: none"> <li>primary tumour</li> <li>lymph nodes (along the superior mesenteric vessels, to the root of the mesentery)</li> </ul>	Unresectable tumour
Purpose of the procedure	Removal of the entire tumour mass		Partial removal of the neoplasm mass	Avoiding complications related to the tumour	Possible improvement in prognosis

**Table 9. Lymph node groups in neuroendocrine tumours of the small intestine (SINETs) and recommendations for their removal [104]**

Group of lymph nodes	Location of the lymph nodes	Recommendations
1	Lymph nodes are those close to the SINET	Removal of lymph nodes located close to the distal branches of the superior mesenteric artery is recommended/routinely performed during resection of the affected segment of the intestine
2	Lymph nodes around the distal branches of the superior mesenteric artery	Resection as in group 1–2, and removal of lymph nodes along the proximal branches of the artery up to the root of the mesentery
3	Lymph nodes around the proximal branches of the superior mesenteric artery	Tumour is usually unresectable, removal may result in vascular damage and intestinal ischaemia, resection only in exceptional cases as part of mass cytoreduction in specialised centres
4	Retroperitoneal lymph nodes, infiltrating the main branch of the superior mesenteric vein/artery	

of the superior mesenteric vein and artery and its branches very precisely. Regional lymph nodes should be removed along the segmental vessels up to their connection to the main branch of the superior mesenteric vein. Metastatic lymph nodes are often located around the superior mesenteric vessels and surround them closely, including the root of the mesentery. Particular groups of lymph nodes and the scope of their removal are presented in Table 9.

Palliative cytoreduction of the tumour is advisable when the tumour mass can be reduced by at least 90% [3]. During resection of a part of the intestine and/or liver metastases (when cytoreduction of at least 70% of the mass of metastases is possible), cholecystectomy is also recommended, especially in patients in whom the use of somatostatin analogues is expected [3, 104].

In the case of SINET, laparoscopic procedures are not recommended due to the presence of lesions that are usually small and multifocal and thus difficult to identify during laparoscopic surgery [3, 104]. Careful palpation of the small intestine from the ligament of Treitz to the ileocecal valve is essential. Peritoneal metastases are found in 20% of cases; therefore, the patients should be examined for their presence in the pelvis, sigmoid, mesentery, and diaphragm [104]. Both ovaries should be examined to exclude any metastases that could cause carcinoid syndrome.

Diagnostic exploratory laparotomy is used in the search for focal lesions in the intestine, unidentified in preoperative examinations, in symptomatic patients and in patients with liver metastases [104].

ANENs are usually small in size and are often diagnosed after appendectomy. In the majority of cases, patients do not require further treatment. Appendectomy is the gold standard in stage 1 (ENETS TNM) [4, 92, 106]. The treatment of ANENs depends mainly on the size and degree of the primary tumour infiltration and the presence of risk factors [106, 107].

The following features of the appendix NET (risk factors) constitute the indications for right-sided hemicolectomy [4, 106]:

- NET G1/G2 diameter larger than 2 cm (NETs qualified as at least T3 according to ENETS or T2 according to UICC/AJCC);
- location of the tumour at the base of the appendix;
- tumour of any size, mesoappendiceal invasion (MAI);
- presence of the tumour in the resection margin (R1 resection), the lack of possibility to assess the completeness of the tumour resection or doubts as to the completeness of its resection;
- NET G2/G3;
- neuro- and angioinvasion, lymphatic vessels infiltration.

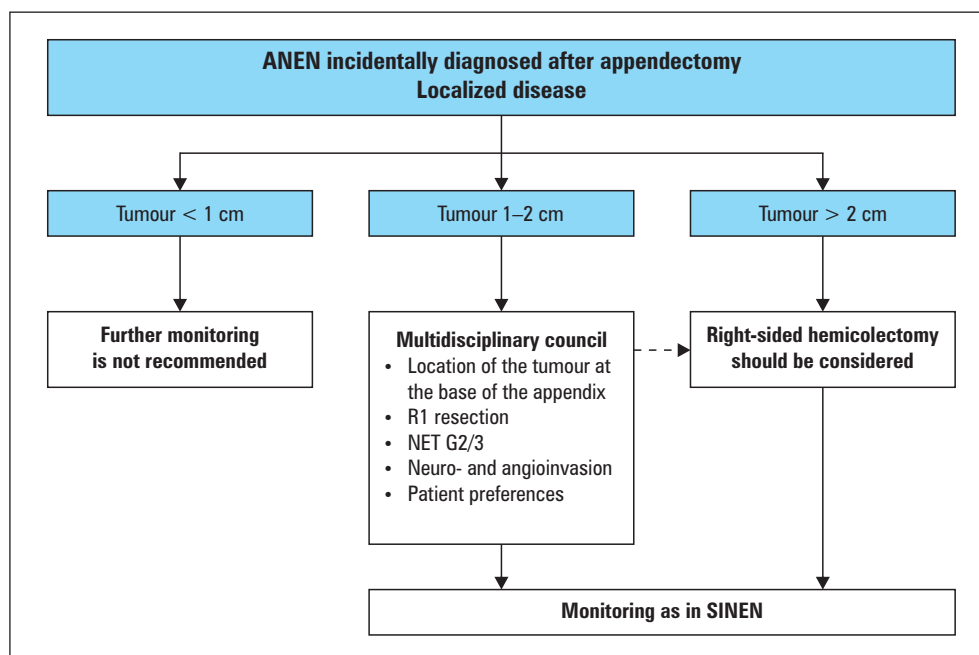
Hemicolectomy should be considered as the treatment of choice, especially in young patients, and in the case of appendiceal perforation, because it can minimise the likelihood of tumour cell dissemination [92].

In the case of ANEN with liver metastases, the recommended management is right hemicolectomy with the removal of the metastases (non-anatomical and anatomical resections) [108]. In the case of multiple metastases, palliative methods of metastasis removal (palliative excision, thermal ablation, chemoembolisation, etc.) should be considered [4, 106].

In the case of MiNEN and NEC of the appendix (G3, Ki-67 >20%), hemicolectomy is recommended, and tumours should be treated according to the recommendations for adenocarcinoma [4, 69, 106].

#### Minimal consensus statement on surgical treatment

1. Surgical treatment of tumours of the small intestine involves the complete removal of the tumour within healthy tissues, including the lymph nodes [IV, 1]♦.
2. Cytoreductive management should be considered as palliative treatment, especially in functional active tumors [V, 2A]♦.



**Figure 1.** Management of neuroendocrine neoplasm of the appendix (ANEN) incidentally diagnosed after surgery of the appendix. R1 — presence of the tumour in the resection margin; NET G1/G2 — neuroendocrine tumour G1/G2, SINEN — neuroendocrine neoplasm of the small intestine

3. In tumours of the appendix smaller than 2 cm, without any risk factors, appendectomy is recommended. Tumours of over 2 cm in diameter and more advanced tumours should be treated with right-sided hemicolectomy [IV, 2A]♦ (Fig. 1).

## 4.2. Symptomatic pharmacological treatment

### 4.2.1. Symptomatic treatment in carcinoid syndrome

Long-acting somatostatin analogues (SSA): octreotide LAR [10–30 mg intramuscular (*i.m.*) every 4 weeks, but the lowest dose is rarely used], and lanreotide Autogel [60–120 mg subcutaneous (*s.c.*) every 4 weeks; but the lowest dose is rarely used] constitute the gold standard in carcinoid syndrome management (Fig. 2). In patients in whom a somatostatin analogue provides good symptom control in carcinoid syndrome, lanreotide can be injected at a dose of 120 mg every 42 or every 56 days. It is not necessary to perform radioisotope imaging of somatostatin receptors before starting SSA therapy.

In the absence of satisfactory symptom control with routine treatment using long-acting SSAs, the following should be considered: shortening the interval between doses, increasing the dose of SSA, and/or using an additional short-acting SSA (octreotide, solution for injection 100 µg/amp.).

For the treatment of diarrhoea occurring in the course of carcinoid syndrome, it is recommended that a drug that inhibits serotonin biosynthesis is used

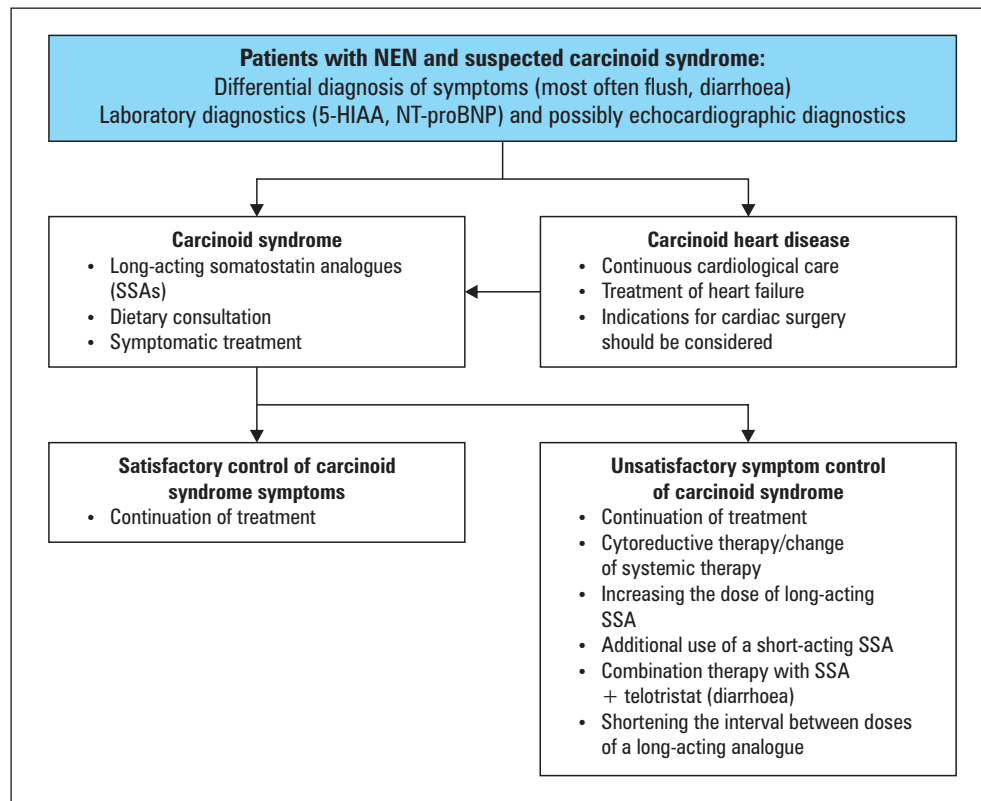
— telotristat ethyl in combination with SSA if the use of SSA alone does not provide sufficient control of symptoms [109–111]. So far telotristat ethyl is not currently reimbursed by the National Health Fund, which significantly limits the use of this drug.

In addition, a change of systemic therapy (including the use of targeted radioligand therapy — *see below*) and cytoreductive therapy (mainly various locoregional treatments for liver metastases) should be considered. Symptomatic treatment of patients with carcinoid syndrome also involves dietary and pharmacological treatment: loperamide, ondansetron, pancreatic enzymes, and B vitamins in the case of their deficiency [112, 113].

Patients with CHD require constant care in reference cardiology and cardiosurgery centres.

### 4.2.2. Treatment of carcinoid crisis

There are no unequivocal recommendations for the management of a carcinoid crisis based on evidence-based medicine (EBM). It is essential to implement therapy with a somatostatin analogue as soon as possible; most commonly, intravenous administration of high doses of short-acting SSA (octreotide: 25–500 µg/h; average 100–200 µg/h). In carcinoid crisis (especially in the course of foregut NET), the use of glucocorticosteroids and antihistamines may also be considered. In addition, intensive care treatment is necessary in the case of the following: dehydration, acute renal failure, hypercalcaemia, hypertension or hypotension, heart failure, or infections.



**Figure 2.** Diagnosis and treatment of carcinoid syndrome. NEN — neuroendocrine neoplasm; 5-HIAA — 5-hydroxyindoleacetic acid; NT-proBNP — N-terminal B-type natriuretic propeptide; SSAs — long-acting somatostatin analogues

#### 4.2.3. Prevention of carcinoid crisis before the application of medical procedures

There are no clear recommendations regarding the preparation of patients with SINENs and ANENs for various medical procedures, including surgery, biopsy, endoscopy, or PRRT [88, 114, 115].

In patients with carcinoid syndrome, preoperative use of short-acting SSAs should be considered regardless of the therapy with long-acting SSAs (e.g. octreotide 200–300 µg s.c. before surgery and/or continuous infusion of 50–100 µg/h during and/or 24–48 h after surgery). In patients with CHD, a cardiological consultation is indicated. In patients with non-functioning NENs, it is recommended that a short-acting SSA should be available during surgery to be administered in an unstable haemodynamic situation.

### 4.3. Systemic treatment in SINENs in the period of disease generalisation

#### 4.3.1. Long-acting somatostatin analogues

Long-acting SSAs: octreotide LAR (30 mg i.m. every 4 weeks), lanreotide Autogel (120 mg s.c. every 4 weeks) are the first-line drugs used to stabilise neoplastic disease in patients with well-differentiated SINET G1/G2 in advanced disease [68, 116] (Fig. 3).

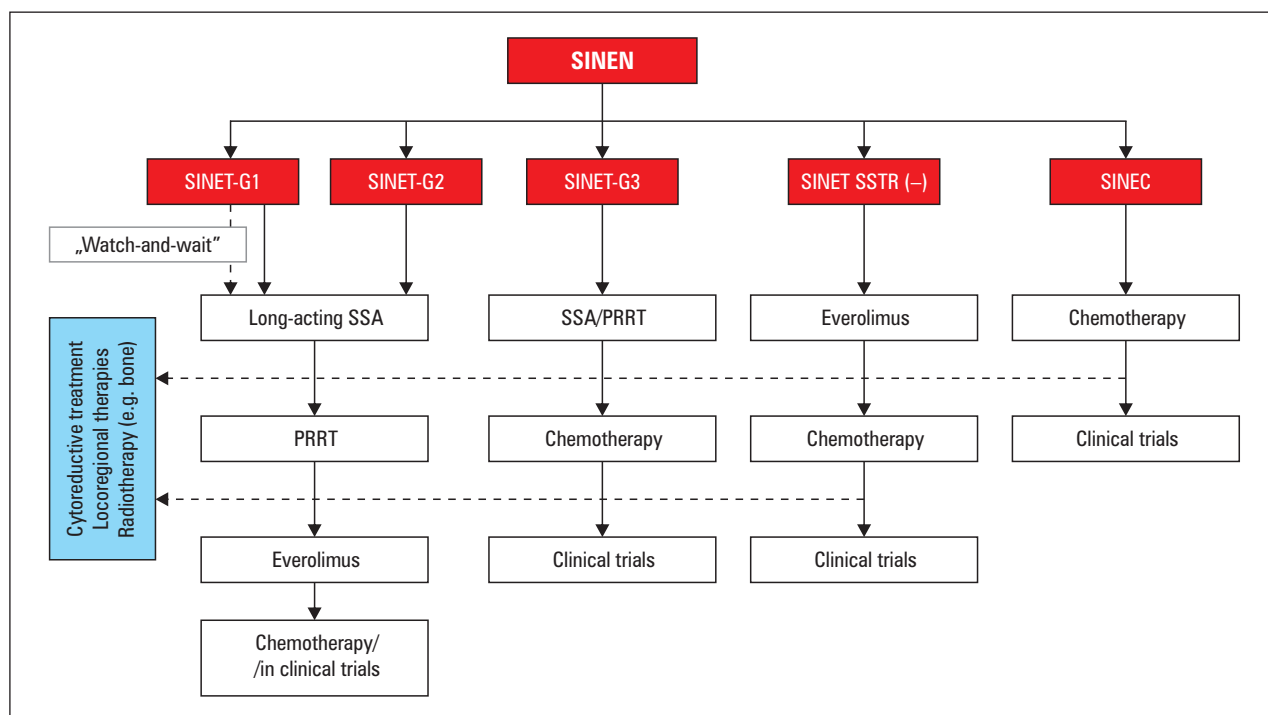
#### 4.3.2. Peptide receptor radionuclide therapy with radioisotope-labelled somatostatin analogues

In patients with SINETs in the period of disease generalisation with progression during SSA treatment, and with high expression of somatostatin receptors, therapy with isotope-labelled somatostatin analogues — peptide receptor radionuclide therapy — should be considered first [117]. Patient qualification and treatment are carried out in accordance with the principles described in the *Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)* [28].

In patients with negative SRI and evidence of accumulation of [<sup>131</sup>I]mIBG in the tumour or metastases, [<sup>131</sup>I]mIBG therapy may be considered [118].

#### 4.3.3. Targeted therapies — everolimus

Everolimus therapy is effective in patients with non-functional, well-differentiated NETs of the gastrointestinal system, including SINETs, during the disease generalised period [119]. Based on the results of the RADIANT 4 study, everolimus therapy may be considered in patients with generalised progressive SINET following unsuccessful treatment with SSA and failure or ineffectiveness of other treatments



**Figure 3.** Treatment of small intestine neuroendocrine neoplasm (SINEN) in advanced disease. SINET G1 — small intestine neuroendocrine tumour G1; SINET G2 — small intestine neuroendocrine tumour G2; SINET G3 — small intestine neuroendocrine tumour G3; SSTR — lack of expression of somatostatin receptors; SINEC — small intestine neuroendocrine carcinoma; SSA — long-acting somatostatin analogue; PRRT — peptide receptor radionuclide therapy

(including PRRT). It is also the treatment of choice in the absence of SSTR expression. In Poland, everolimus therapy in this indication is still not reimbursed, which significantly limits the possibilities of effective therapy in this group of patients.

#### 4.3.4. Chemotherapy

Due to its low efficacy, chemotherapy is not recommended in SINEN patients with metastases. It is used only in advanced, aggressive cases with a threat to organ function and/or the presence of SINET dedifferentiation, in the case of the failure of other treatments. Metronomic chemotherapy can be considered according to the CAPTEM regimen (capecitabine + temozolomide) based on small, prospective, phase II studies in small groups of patients [120–122]. In the case of rare NETs G3, it is one of the preferred therapeutic options.

A special form of ANENs are goblet cell adenocarcinomas, which are currently treated as glandular carcinomas of the gastrointestinal tract and should be treated according to the principles of adenocarcinoma.

Further information on the systemic treatment of GEP-NENs is included in the *Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neu-*

*roendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)* [28].

#### Minimal consensus statement on pharmacological and radioisotope treatment of SINEN and ANEN

1. Long-acting SSAs are the treatment of choice for functional SINENs (carcinoid syndrome and carcinoid crisis) [II, 1]♦.
2. In the case of SINET in the period of disease generalisation (functional and non-functional), long-acting SSAs (with an antiproliferative effect) should be used [II, 1]♦.
3. In patients with SINETs, in the period of disease generalisation with progression during SSA treatment, with high expression of somatostatin receptors, peptide receptor radionuclide therapy should be considered first followed by targeted therapies — everolimus [I, 1]♦. Targeted therapy is indicated in patients with low or absent expression of somatostatin receptors.
4. After exhausting the above available therapies, in selected cases, chemotherapy can be considered, as well as in advanced, aggressive cases with a threat to organ function and/or features of dedifferentiation [III, 2B]♦.

Table 10. Simplified scheme for follow-up examinations in small intestine neuroendocrine neoplasms (SINENs)

SINEN	CT/MRI of the abdominal cavity	SRI/other imaging examinations	Laboratory tests	Remarks
<b>Local and regional SINEN after complete surgical resection</b>				
SINET G1	Initially post-op — every 6 months Then every 12–24 months	SRI — pre-op, when recurrence is suspected	CgA, 5-HIAA every 12 months and/or when recurrence is suspected	After 10 years — consider indications for further monitoring
SINET G2	Initially post-op — every 3–6 months Then every 12 months	Other examinations (e.g. CT of the chest, MRI of the spine) — when metastases are suspected	NSE in the case of NET G3 every 3 months	
SINET G3	Initially post-op — every 2–3 months Then every 3–4 months			
<b>Generalised SINEN after complete surgical resection</b>				
SINET G1	Initially post-op — every 3–6 months Then every 6–12 months			
SINET G2	Initially post-op — every 3 months Then every 3–6 months	As above	As above	As above
SINET G3	Initially post-op — every 2–3 months Then every 3–4 months			
<b>Generalised SINEN, not treated surgically or after incomplete surgical resection</b>				
SINET G1	Initially post-op — every 3–6 months Then every 6 months	SRI every 12–24 months in the case of SSTR+ and/or suspected progression	CgA, 5-HIAA every 12 months and/or when recurrence is suspected	Continuous monitoring is recommended
SINET G2	Initially post-op — every 3 months Then every 3–6 months	Other examinations (e.g. CT of the chest, MRI of the spine) — when metastases are suspected	NT-proBNP every 6–12 months in carcinoid syndrome	
SINET G3	Initially post-op — every 2–3 months Then every 3–4 months		NSE in G3 NET/NEC	
SINEC	Every 2–3 months			

CT — computed tomography; MRI — magnetic resonance imaging; SRI — somatostatin receptor imaging; SINET G1 — small intestine neuroendocrine tumour G1; SINET G2 — small intestine neuroendocrine tumour G2; SINET G3 — small intestine neuroendocrine tumour G3; op — operation; CgA — chromogranin A; 5-HIAA — 5-hydroxyindoleacetic acid; NT-proBNP — N-terminal B-type natriuretic propeptide; NSE — neuron-specific enolase; SINEC — small intestine neuroendocrine carcinoma

## 5. Monitoring

The frequency of follow-up imaging examinations (three-phase CT or MRI, of the abdominal cavity and SRI) and laboratory tests (CgA and 5-HIAA) depends on the degree of NEN differentiation and extension of the disease as well as the applied treatment (Tab. 10) [88, 123, 124]. The most important activity in assessing the course and effectiveness of treatment in patients with carcinoid syndrome is the assessment of clinical symptoms. In patients with CHD, echocardiography and determination of the concentration of NT-proBNP should be repeated at least every 12 months. In the case of heart disease progression, follow-up imaging and biochemical tests should be performed more frequently, i.e. every 3 months.

### Minimal consensus statement on examination for disease monitoring and treatment

1. Monitoring the course of the disease and treatment should be individually adjusted for each patient.

2. The clinical course, the histological grade and clinical stage of the disease, and the applied treatment should be taken into account [III, 2A]♦.
3. In the case of highly differentiated ANETs with a maximum tumour diameter of less than 1 cm and resection status (R0), further follow-up is not necessary [III, 2A]♦.

### 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 [125, 126] (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. Auernhammer C, Spitzweg C, Angele M, et al. Advanced neuroendocrine tumours of the small intestine and pancreas: clinical developments, controversies, and future strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(5): 404–415, doi: [10.1016/s2213-8587\(17\)30401-1](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30401-1), indexed in Pubmed: 29229497.
2. Cliff AK, Kidd M, Bodei L, et al. Neuroendocrine Neoplasms of the Small Bowel and Pancreas. *Neuroendocrinology.* 2020; 110(6): 444–476, doi: [10.1159/000503721](https://doi.org/10.1159/000503721), indexed in Pubmed: 31557758.
3. Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology.* 2016; 103(2): 125–138, doi: [10.1159/000443170](https://doi.org/10.1159/000443170), indexed in Pubmed: 26758972.
4. Pape UF, Niederle B, Costa F, et al. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). *Neuroendocrinology.* 2016; 103(2): 144–152, doi: [10.1159/000443165](https://doi.org/10.1159/000443165), indexed in Pubmed: 26730583.
5. Ito T, Lee L, Jensen RT. Carcinoid-syndrome: recent advances, current status and controversies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018; 25(1): 22–35, doi: [10.1097/MED.0000000000000376](https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000376), indexed in Pubmed: 29120923.
6. Bednarczuk T, Bolanowski M, Zemczak A, et al. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and appendix - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.* 2017; 68(2): 223–236, doi: [10.5603/EP.2017.0018](https://doi.org/10.5603/EP.2017.0018), indexed in Pubmed: 28540974.
7. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017; 3(10): 1335–1342, doi: [10.1001/jamaoncol.2017.0589](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589), indexed in Pubmed: 28448665.
8. Genus TSE, Bouvier C, Wong KF, et al. Impact of neuroendocrine morphology on cancer outcomes and stage at diagnosis: a UK nationwide cohort study 2013-2015. *Br J Cancer.* 2019; 121(11): 966–972, doi: [10.1038/s41416-019-0606-3](https://doi.org/10.1038/s41416-019-0606-3), indexed in Pubmed: 31649320.
9. Lewkowicz E, Trofimuk-Müldner M, Wysocka K, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a 10-year experience of a single center. *Pol Arch Med Wewn.* 2015; 125(5): 337–346, doi: [10.20452/pamw.2832](https://doi.org/10.20452/pamw.2832), indexed in Pubmed: 25924181.
10. Abou Saleh M, Mansoor E, Anindo M, et al. Prevalence of Small Intestine Carcinoid Tumors: A US Population-Based Study 2012-2017. *Dig Dis Sci.* 2019; 64(5): 1328–1334, doi: [10.1007/s10620-018-5402-z](https://doi.org/10.1007/s10620-018-5402-z), indexed in Pubmed: 30519851.
11. Xu Z, Wang Li, Dai S, et al. Epidemiologic Trends of and Factors Associated With Overall Survival for Patients With Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(9): e2124750, doi: [10.1001/jamanetworkopen.2021.24750](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.24750), indexed in Pubmed: 34554237.
12. Levy S, van Veenendaal LM, Korse CM, et al. Survival in Patients with Neuroendocrine Tumours of the Small Intestine: Nomogram Validation and Predictors of Survival. *J Clin Med.* 2020; 9(8), doi: [10.3390/jcm9082502](https://doi.org/10.3390/jcm9082502), indexed in Pubmed: 32756529.
13. Cliff AK, Faiz O, Goldin R, et al. Predicting the survival of patients with small bowel neuroendocrine tumours: comparison of 3 systems. *Endocr Connect.* 2017; 6(2): 71–81, doi: [10.1530/EC-16-0114](https://doi.org/10.1530/EC-16-0114), indexed in Pubmed: 28104724.
14. Tsilimigras DI, Hyer JM, Paredes AZ, et al. Resection of Primary Gastrointestinal Neuroendocrine Tumor Among Patients with Non-Resected Metastases Is Associated with Improved Survival: A SEER-Medicare Analysis. *J Gastrointest Surg.* 2021; 25(9): 2368–2376, doi: [10.1007/s11605-020-04898-8](https://doi.org/10.1007/s11605-020-04898-8), indexed in Pubmed: 33403563.
15. Kaczmarska-Turek D, Pryć M, Kuś A, et al. Pitfalls in the diagnosis of carcinoid syndrome. *Fam Med Prim Care Rev.* 2016; 2: 109–113, doi: [10.5114/fmpcr/58996](https://doi.org/10.5114/fmpcr/58996).
16. Ten Cate EM, Wong LA, Groff WL, et al. Post-surgical surveillance of locally advanced ileal carcinoids found by routine ileal intubation during screening colonoscopy: a case series. *J Med Case Rep.* 2014; 8: 444, doi: [10.1186/1752-1947-8-444](https://doi.org/10.1186/1752-1947-8-444), indexed in Pubmed: 25524370.
17. Halperin D, Shen C, Dasari A, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *The Lancet Oncology.* 2017; 18(4): 525–534, doi: [10.1016/s1470-2045\(17\)30110-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30110-9), indexed in Pubmed: 3238592.
18. Clement D, Ramage J, Srirajakanthan R. Update on Pathophysiology, Treatment, and Complications of Carcinoid Syndrome. *J Oncol.* 2020; 2020: 8341426, doi: [10.1155/2020/8341426](https://doi.org/10.1155/2020/8341426), indexed in Pubmed: 32322270.
19. Khan MS, Walter T, Buchanan-Hughes A, et al. Differential diagnosis of diarrhoea in patients with neuroendocrine tumours: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(30): 4537–4556, doi: [10.3748/wjg.v26.i30.4537](https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i30.4537), indexed in Pubmed: 32874063.
20. Eads JR, Reidy-Lagunes D, Soares HP, et al. from the Carcinoid Syndrome Control Collaborative. Differential Diagnosis of Diarrhea in Patients With Neuroendocrine Tumors. *Pancreas.* 2020; 49(9): 1123–1130, doi: [10.1097/MPA.0000000000001658](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001658), indexed in Pubmed: 32991344.
21. Oleinikov K, Korach A, Planer D, et al. Update in carcinoid heart disease - the heart of the matter. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021; 22(3): 553–561, doi: [10.1007/s11154-020-09624-y](https://doi.org/10.1007/s11154-020-09624-y), indexed in Pubmed: 33443717.
22. Bober B, Saracyn M, Kolodziej M, et al. Carcinoid Heart Disease: How to Diagnose and Treat in 2020? *Clin Med Insights Cardiol.* 2020; 14: 1179546820968101, doi: [10.1177/1179546820968101](https://doi.org/10.1177/1179546820968101), indexed in Pubmed: 33192110.
23. Koumariou A, Alexandraki KI, Wallin G, et al. Pathogenesis and Clinical Management of Mesenteric Fibrosis in Small Intestinal Neuroendocrine Neoplasms: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2020; 9(6), doi: [10.3390/jcm9061777](https://doi.org/10.3390/jcm9061777), indexed in Pubmed: 32521677.
24. Michałowska IM, Kolasinska-Ćwikla A, Ćwikla J, et al. Right and left-sided carcinoid heart disease. *Cardiol J.* 2018; 25(3): 417, doi: [10.5603/CJ.2018.0061](https://doi.org/10.5603/CJ.2018.0061), indexed in Pubmed: 29961940.
25. Trofimuk-Müldner M, Lewkowicz E, Wysocka K, et al. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in Krakow and Krakow district in 2007-2011. *Endokrynol Pol.* 2017; 68(1): 42–46, doi: [10.5603/EP.2017.0006](https://doi.org/10.5603/EP.2017.0006), indexed in Pubmed: 28255979.
26. Toumpanakis C, Fazio N, Tiensuu Janson E, et al. The ENETS 2016 Munich Advisory Board Participants, ENETS 2016 Munich Advisory Board Participants. Unmet Needs in Appendiceal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2019; 108(1): 37–44, doi: [10.1159/000493894](https://doi.org/10.1159/000493894), indexed in Pubmed: 30235454.
27. Sansone A, Lauretta R, Vottari S, et al. Specific and Non-Specific Biomarkers in Neuroendocrine Gastroenteropancreatic Tumors. *Cancers (Basel).* 2019; 11(8), doi: [10.3390/cancers11081113](https://doi.org/10.3390/cancers11081113), indexed in Pubmed: 31382663.
28. Kos-Kudła B, Foltyn W, Malczewska A, et al. Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entéro-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.* 2022; 73(3): 387–423; [10.5603/EPa2022.0049](https://doi.org/10.5603/EPa2022.0049).
29. Mirakhor B, Pavel ME, Pommier RF, et al. Biochemical responses in symptomatic and asymptomatic patients with neuroendocrine tumors: Pooled analysis of 2 phase 3 trials. *Endocr Pract.* 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.4158/EP-2018-0296](https://doi.org/10.4158/EP-2018-0296), indexed in Pubmed: 30084687.
30. Gut P, Czarnywojtek A, Ruchala M. Chromogranin A assessment in patients with neuroendocrine neoplasm of the small bowel and carcinoid syndrome treated with somatostatin analogues. *Adv Clin Exp Med.* 2020; 29(11): 1319–1324, doi: [10.17219/acem/126290](https://doi.org/10.17219/acem/126290), indexed in Pubmed: 33269818.
31. Ćwikla JB, Bodei L, Kolasinska-Ćwikla A, et al. Circulating Transcript Analysis (NETest) in GEP-NETS Treated With Somatostatin Analogs Defines Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(11): E1437–E1445, doi: [10.1210/jc.2015-2792](https://doi.org/10.1210/jc.2015-2792), indexed in Pubmed: 26348352.
32. Malczewska A, Oberg K, Kos-Kudła B. NETest is superior to chromogranin A in neuroendocrine neoplasia: a prospective ENETS CoE analysis. *Endocr Connect.* 2021; 10(1): 110–123, doi: [10.1530/EC-20-0417](https://doi.org/10.1530/EC-20-0417), indexed in Pubmed: 33289691.
33. Gut P, Ruchala M. Evaluation of 5-hydroxyindoleacetic acid excretion in urine in patients with small intestine neuroendocrine neoplasm and carcinoid syndrome treated with somatostatin analogues. *Neuro Endocrinol Lett.* 2019; 40(7-8): 315–318, indexed in Pubmed: 32304367.
34. Pavel ME, Phan AT, Wolin EM, et al. CLARINET Study Investigators. Effect of Lanreotide Depot/Autogel on Urinary 5-Hydroxyindoleacetic Acid and Plasma Chromogranin A Biomarkers in Nonfunctional Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Oncologist.* 2019; 24(4): 463–474, doi: [10.1634/theoncologist.2018-0217](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0217), indexed in Pubmed: 30355775.
35. Soyer P, Aout M, Hoeffel C, et al. Helical CT-enteroclysis in the detection of small-bowel tumours: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2013; 23(2): 388–399, doi: [10.1007/s00330-012-2595-y](https://doi.org/10.1007/s00330-012-2595-y), indexed in Pubmed: 22865269.
36. Bonekamp D, Raman SP, Horton KM, et al. Role of computed tomography angiography in detection and staging of small bowel carcinoid tumors. *World J Radiol.* 2015; 7(9): 220–235, doi: [10.4329/wjr.v7.i9.220](https://doi.org/10.4329/wjr.v7.i9.220), indexed in Pubmed: 26435774.
37. Ganeshan D, Bhosale P, Yang T, et al. Imaging features of carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 201(4): 773–786, doi: [10.2214/AJR.12.9758](https://doi.org/10.2214/AJR.12.9758), indexed in Pubmed: 24059366.
38. Taylor SA, Avni F, Cronin CG, et al. The first joint ESGAR/ESPR consensus statement on the technical performance of cross-sectional small bowel and colonic imaging. *Eur Radiol.* 2017; 27(6): 2570–2582, doi: [10.1007/s00330-016-4615-9](https://doi.org/10.1007/s00330-016-4615-9), indexed in Pubmed: 27757521.
39. Faggian A, Fracella MR, D'Alesio G, et al. Small-Bowel Neoplasms: Role of MRI Enteroclysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2016; 2016: 9686815, doi: [10.1155/2016/9686815](https://doi.org/10.1155/2016/9686815), indexed in Pubmed: 26819616.
40. Masselli G, Casciani E, Polettini E, et al. Magnetic resonance imaging of small bowel neoplasms. *Cancer Imaging.* 2013; 13: 92–99, doi: [10.1102/1470-7330.2013.0012](https://doi.org/10.1102/1470-7330.2013.0012), indexed in Pubmed: 23524074.
41. Masselli G, Di Tola M, Casciani E, et al. Diagnosis of Small-Bowel Diseases: Prospective Comparison of Multi-Detector Row CT Enterography with MR Enterography. *Radiology.* 2016; 279(2): 420–431, doi: [10.1148/radiol.2015150263](https://doi.org/10.1148/radiol.2015150263), indexed in Pubmed: 26599801.



42. Barlow JM, Goss BC, Hansel SL, et al. CT enterography: technical and interpretive pitfalls. *Abdom Imaging*. 2015; 40(5): 1081–1096, doi: [10.1007/s00261-015-0364-5](https://doi.org/10.1007/s00261-015-0364-5), indexed in Pubmed: 25652953.
43. Lebda-Wyborny T, Barczyk-Gutkowska A, Pilch-Kowalczyk J, et al. CT enterocystis and CT enterography — new approaches to assessing pathology of the small intestine. *Polish Surg*. 2012; 14(1–2): 69–80.
44. Chatterji M, Fidler JL, Taylor SA, et al. State of the Art MR Enterography Technique. *Top Magn Reson Imaging*. 2021; 30(1): 3–11, doi: [10.1097/RMR.000000000000263](https://doi.org/10.1097/RMR.000000000000263), indexed in Pubmed: 33528207.
45. Smereczynski A, Starzyńska T, Kołaczek K. Mesenteric changes in an ultrasound examination can facilitate the diagnosis of neuroendocrine tumors of the small intestine. *J Ultrason*. 2015; 15(62): 274–282, doi: [10.15557/JoU.2015.0024](https://doi.org/10.15557/JoU.2015.0024), indexed in Pubmed: 26673610.
46. Leszczyński S, Pilch-Kowalczyk J. (eds). *Imaging diagnostics. Digestive system*. PZWŁ, Warszawa 2012.
47. Iacopini F, Saito Y, Gotoda T, et al. Endoscopic submucosal dissection of a nonpolypoid superficial neoplasm of the terminal ileum. *Endoscopy*. 2016; 48 Suppl 1 UCTN: E57–E58, doi: [10.1055/s-0042-101760](https://doi.org/10.1055/s-0042-101760), indexed in Pubmed: 26890542.
48. van Tuyl SAC, van Noorden JT, Timmer R, et al. Detection of small-bowel neuroendocrine tumors by video capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2006; 64(1): 66–72, doi: [10.1016/j.gie.2006.01.054](https://doi.org/10.1016/j.gie.2006.01.054), indexed in Pubmed: 16813805.
49. Rossi RE, Conte D, Elli L, et al. Endoscopic techniques to detect small-bowel neuroendocrine tumors: A literature review. *United European Gastroenterol J*. 2017; 5(1): 5–12, doi: [10.1177/2050640616658220](https://doi.org/10.1177/2050640616658220), indexed in Pubmed: 28405316.
50. Yoon JiY, Kumta NA, Kim MK. The Role of Endoscopy in Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Clin Endosc*. 2021; 54(6): 818–824, doi: [10.5946/ce.2020.296](https://doi.org/10.5946/ce.2020.296), indexed in Pubmed: 33794563.
51. Noujaim MG, Green J, Min M, et al. Carcinoids and Capsules: A Case Series Highlighting the Utility of Capsule Endoscopy in Patients With Small Bowel Carcinoids. *Gastroenterology Res*. 2017; 10(6): 347–351, doi: [10.14740/gr937w](https://doi.org/10.14740/gr937w), indexed in Pubmed: 29317942.
52. Daskalakis K, Karakatsanis A, Stålberg P, et al. Clinical signs of fibrosis in small intestinal neuroendocrine tumours. *Br J Surg*. 2017; 104(1): 69–75, doi: [10.1002/bjs.10333](https://doi.org/10.1002/bjs.10333), indexed in Pubmed: 27861745.
53. Enns RA, Hookey L, Armstrong D, et al. Clinical Practice Guidelines for the Use of Video Capsule Endoscopy. *Gastroenterology*. 2017; 152(3): 497–514, doi: [10.1053/j.gastro.2016.12.032](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.032), indexed in Pubmed: 28063287.
54. Yamamoto H, Kita H, Sunada K, et al. Clinical outcomes of double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2(11): 1010–1016, doi: [10.1016/s1542-3565\(04\)00453-7](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(04)00453-7), indexed in Pubmed: 15551254.
55. Rondonotti E, Spada C, Adler S, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. *Endoscopy*. 2018; 50(4): 423–446, doi: [10.1055/a-0576-0566](https://doi.org/10.1055/a-0576-0566), indexed in Pubmed: 29539652.
56. Ethun CG, Postlewait LM, Baptiste GG, et al. Small bowel neuroendocrine tumors: A critical analysis of diagnostic work-up and operative approach. *J Surg Oncol*. 2016; 114(6): 671–676, doi: [10.1002/jso.24390](https://doi.org/10.1002/jso.24390), indexed in Pubmed: 27511436.
57. Sulbaran M, de Moura E, Bernardo W, et al. Overtube-assisted enteroscopy and capsule endoscopy for the diagnosis of small-bowel polyps and tumors: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2016; 4(2): E151–E163, doi: [10.1055/s-0041-108261](https://doi.org/10.1055/s-0041-108261), indexed in Pubmed: 26878042.
58. Deprez PH, Moons LMG, O'Toole D, et al. Endoscopic management of subepithelial lesions including neuroendocrine neoplasms: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2022; 54(4): 412–429, doi: [10.1055/a-1751-5742](https://doi.org/10.1055/a-1751-5742), indexed in Pubmed: 35180797.
59. Walsh J, Schaeffer D, Kirsch R, et al. Ileal "carcinoid" tumors — small size belies deadly intent: high rate of nodal metastasis in tumors ≤1 cm in size. *Hum Pathol*. 2016; 56: 123–127, doi: [10.1016/j.humpath.2016.05.023](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2016.05.023), indexed in Pubmed: 27327193.
60. Manguso N, Gangi A, Johnson J, et al. The role of pre-operative imaging and double balloon enteroscopy in the surgical management of small bowel neuroendocrine tumors: Is it necessary? *J Surg Oncol*. 2018; 117(2): 207–212, doi: [10.1002/jso.24825](https://doi.org/10.1002/jso.24825), indexed in Pubmed: 28940412.
61. Ethun CG, Postlewait LM, Baptiste GG, et al. Small bowel neuroendocrine tumors: A critical analysis of diagnostic work-up and operative approach. *J Surg Oncol*. 2016; 114(6): 671–676, doi: [10.1002/jso.24390](https://doi.org/10.1002/jso.24390), indexed in Pubmed: 27511436.
62. Howe JR, Cardona K, Fraker DL, et al. The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society. *Pancreas*. 2017; 46(6): 715–731, doi: [10.1097/MPA.0000000000000846](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000846), indexed in Pubmed: 28609357.
63. Schreiter NE, Bartels AM, Froeling V, et al. Searching for primaries in patients with neuroendocrine tumors (NET) of unknown primary and clinically suspected NET: Evaluation of Ga-68 DOTATOC PET/CT and In-111 DTPA octreotide SPECT/CT. *Radiol Oncol*. 2014; 48(4): 339–347, doi: [10.2478/raon-2014-0018](https://doi.org/10.2478/raon-2014-0018), indexed in Pubmed: 25435846.
64. 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.
65. 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.
66. Severi S, Nanni O, Bodei L, et al. Role of 18FDG PET/CT in patients treated with 177Lu-DOTATATE for advanced differentiated neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40(6): 881–888, doi: [10.1007/s00259-013-2369-z](https://doi.org/10.1007/s00259-013-2369-z), indexed in Pubmed: 23443937.
67. Perren A, Basturk O, Bellizzi AM. Small intestinal and ampullary neuroendocrine neoplasms. In: WHO Classification of Tumours. 5th ed. Digestive system tumours. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019: 131–134.
68. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020; 31(7): 844–860, doi: [10.1016/j.annonc.2020.03.304](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.304), indexed in Pubmed: 32272208.
69. Woltering EA, Bergsland EK, Beyer DT. Neuroendocrine tumors of the jejunum and ileum. American Joint Committee on Cancer 2017. In: Amin MB. ed. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer 2017: 375–387.
70. Shi C, Adsay V, Bergsland EK, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (carcinoid tumors) of the jejunum and ileum. College of American Pathologists. 2020. version 1.0.0.2. . <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>. (May, 18th, 2021).
71. Blažević A, Hofland J, Hofland LJ, et al. Small intestinal neuroendocrine tumours and fibrosis: an entangled conundrum. *Endocr Relat Cancer*. 2018; 25(3): R115–R130, doi: [10.1530/ERC-17-0380](https://doi.org/10.1530/ERC-17-0380), indexed in Pubmed: 29233841.
72. Chopin-Laly X, Walter T, Hervieu V, et al. Neuroendocrine neoplasms of the jejunum: a heterogeneous group with distinctive proximal and distal subsets. *Virchows Arch*. 2013; 462(5): 489–499, doi: [10.1007/s00428-013-1411-7](https://doi.org/10.1007/s00428-013-1411-7), indexed in Pubmed: 23579432.
73. Yantiss RK, Odze RD, Farraye FA, et al. Solitary versus multiple carcinoid tumors of the ileum: a clinical and pathologic review of 68 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27(6): 811–817, doi: [10.1097/0000478-200306000-00013](https://doi.org/10.1097/0000478-200306000-00013), indexed in Pubmed: 12766586.
74. Numbers N, Huber AR, Shi C, et al. Should Ki67 immunohistochemistry be performed on all lesions in multifocal small intestinal neuroendocrine tumours? *Histopathology*. 2019; 74(3): 424–429, doi: [10.1111/his.13771](https://doi.org/10.1111/his.13771), indexed in Pubmed: 30326145.
75. Gangi A, Siegel E, Barmparas G, et al. Multifocality in Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *J Gastrointest Surg*. 2018; 22(2): 303–309, doi: [10.1007/s11605-017-3586-8](https://doi.org/10.1007/s11605-017-3586-8), indexed in Pubmed: 29119527.
76. Kim MK, Warner RRP, Roayaie S, et al. Revised staging classification improves outcome prediction for small intestinal neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2013; 31(30): 3776–3781, doi: [10.1200/JCO.2013.51.1477](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.1477), indexed in Pubmed: 24043726.
77. Fata CR, Gonzalez RS, Liu E, et al. Mesenteric Tumor Deposits in Midgut Small Intestinal Neuroendocrine Tumors Are a Stronger Indicator Than Lymph Node Metastasis for Liver Metastasis and Poor Prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2017; 41(1): 128–133, doi: [10.1097/PAS.0000000000000751](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000751), indexed in Pubmed: 27684993.
78. Wright ME, Cates J, Gonzalez RS, et al. Impact of Peritoneal Metastasis on Survival of Patients With Small Intestinal Neuroendocrine Tumor. *Am J Surg Pathol*. 2019; 43(4): 559–563, doi: [10.1097/PAS.0000000000001225](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001225), indexed in Pubmed: 30702499.
79. Klimstra DS, Kloppel G, La Ro, Rindi G. Classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Rindi G. ed. WHO Classification of Tumours. 5th edition. Digestive system tumours. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019: 16–19.
80. Bellizzi AM. Pathologic Considerations in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2020; 29(2): 185–208, doi: [10.1016/j.soc.2019.11.003](https://doi.org/10.1016/j.soc.2019.11.003), indexed in Pubmed: 32151355.
81. Bellizzi AM. Immunohistochemistry in the diagnosis and classification of neuroendocrine neoplasms: what can brown do for you? *Hum Pathol*. 2020; 96: 8–33, doi: [10.1016/j.humpath.2019.12.002](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.12.002), indexed in Pubmed: 31857137.
82. Liu Q, Polydorides AD. Diagnosis and prognostic significance of extramural venous invasion in neuroendocrine tumors of the small intestine. *Mod Pathol*. 2020; 33(11): 2318–2329, doi: [10.1038/s41379-020-0585-1](https://doi.org/10.1038/s41379-020-0585-1), indexed in Pubmed: 32514164.
83. Uccella S, La Rosa S, Volante M, et al. Immunohistochemical Biomarkers of Gastrointestinal, Pancreatic, Pulmonary, and Thymic Neuroendocrine

- Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2018; 29(2): 150–168, doi: [10.1007/s12022-018-9522-y](https://doi.org/10.1007/s12022-018-9522-y), indexed in Pubmed: 29520563.
84. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. (eds). *TNM classification of malignant tumours*. 8th ed. Wiley Blackwell, Oxford 2017.
85. Luong TV, Watkins J, Chakrabarty B, Wang LM. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting of neuroendocrine neoplasms of the gastroenteropancreatic tract. October 2019. Royal College of Pathologists. <https://www.rcpath.org/profession/guidelines/cancer-datasets-and-tissue-pathways.html> (May 23th, 2021).
86. Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, et al. Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology.* 2017; 105(3): 196–200, doi: [10.1159/000457956](https://doi.org/10.1159/000457956), indexed in Pubmed: 28190015.
87. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, et al. North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas.* 2010; 39(6): 753–766, doi: [10.1097/MPA.0b013e3181ebb2a5](https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181ebb2a5), indexed in Pubmed: 20664473.
88. Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. *Pancreas.* 2017; 46(6): 707–714, doi: [10.1097/MPA.0000000000000850](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000850), indexed in Pubmed: 28609356.
89. Standardy organizacyjne oraz standardy postępowania w patomorfologii. Polskie Towarzystwo Patologów, 2020. <http://pol-pat.pl/index.php/standardy-i-wytyczne-w-patomorfologii/> (May 26th, 2021).
90. Couvelard A, Perren A, Sipos B. Appendiceal neuroendocrine neoplasms. In: Sipos B. ed. *WHO Classification of Tumours*. 5th edition. Digestive system tumours. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019: 152–155.
91. Rosenblum RC, Klein N, Paran H, et al. Appendiceal tumor incidence and an in-depth look at appendiceal neuroendocrine neoplasm in a cohort of 8,162 appendectomies: Full dataset. *Data Brief.* 2020; 33: 106456, doi: [10.1016/j.dib.2020.106456](https://doi.org/10.1016/j.dib.2020.106456), indexed in Pubmed: 33225025.
92. Pawa N, Clift AK, Osmani H, et al. Surgical Management of Patients with Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix: Appendectomy or More. *Neuroendocrinology.* 2018; 106(3): 242–251, doi: [10.1159/000478742](https://doi.org/10.1159/000478742), indexed in Pubmed: 28641291.
93. Volante M, Daniele L, Asioli S, et al. Tumor staging but not grading is associated with adverse clinical outcome in neuroendocrine tumors of the appendix: a retrospective clinical pathologic analysis of 138 cases. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37(4): 606–612, doi: [10.1097/PAS.0b013e318275d1d7](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318275d1d7), indexed in Pubmed: 23426123.
94. Rault-Petit B, Do Cao C, Guyétant S, et al. Current Management and Predictive Factors of Lymph Node Metastasis of Appendix Neuroendocrine Tumors: A National Study from the French Group of Endocrine Tumors (GTE). *Ann Surg.* 2019; 270(1): 165–171, doi: [10.1097/SLA.0000000000002736](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002736), indexed in Pubmed: 29557879.
95. Shi C, Adsay V, Bergsland EK, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (carcinoid tumors) of the appendix. College of American Pathologists. 2020. version 4.0.0.2. <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates> (May 18th, 2021).
96. Wen KW, Grenert JP, Joseph NM, et al. Genomic profile of appendiceal goblet cell carcinoid is distinct compared to appendiceal neuroendocrine tumor and conventional adenocarcinoma. *Hum Pathol.* 2018; 77: 166–174, doi: [10.1016/j.humpath.2018.03.026](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.03.026), indexed in Pubmed: 29634977.
97. Volante M, Grillo F, Massa F, et al. Neuroendocrine neoplasms of the appendix, colon and rectum. *Pathologica.* 2021; 113(1): 19–27, doi: [10.32074/1591-951X-230](https://doi.org/10.32074/1591-951X-230), indexed in Pubmed: 33686307.
98. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2007; 451(4): 757–762, doi: [10.1007/s00428-007-0452-1](https://doi.org/10.1007/s00428-007-0452-1), indexed in Pubmed: 17674042.
99. Klöppel G, Rindi G, Perren A, et al. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch.* 2010; 456(6): 595–597, doi: [10.1007/s00428-010-0924-6](https://doi.org/10.1007/s00428-010-0924-6), indexed in Pubmed: 20422210.
100. Galanopoulos M, McFadyen R, Drami I, et al. Challenging the Current Risk Factors of Appendiceal Neuroendocrine Neoplasms: Can They Accurately Predict Local Lymph Nodal Invasion? Results from a Large Case Series. *Neuroendocrinology.* 2019; 109(2): 179–186, doi: [10.1159/000499381](https://doi.org/10.1159/000499381), indexed in Pubmed: 31060039.
101. Skancke M, Sharp SF, Maron DJ, et al. Elevated prevalence of nodal positivity in carcinoid tumours of the appendix smaller than 2 cm has a negative impact on overall survival. *Colorectal Dis.* 2020; 22(12): 1958–1964, doi: [10.1111/codi.15287](https://doi.org/10.1111/codi.15287), indexed in Pubmed: 33463877.
102. Daskalakis K, Alexandraki K, Kassi E, et al. The risk of lymph node metastases and their impact on survival in patients with appendiceal neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis of adult and paediatric patients. *Endocrine.* 2020; 67(1): 20–34, doi: [10.1007/s12020-019-02072-y](https://doi.org/10.1007/s12020-019-02072-y), indexed in Pubmed: 31493274.
103. Brighi N, La Rosa S, Rossi G, et al. Morphological Factors Related to Nodal Metastases in Neuroendocrine Tumors of the Appendix: A Multicentric Retrospective Study. *Ann Surg.* 2020; 271(3): 527–533, doi: [10.1097/SLA.0000000000002939](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002939), indexed in Pubmed: 29995678.
104. Howe JR, Cardona K, Fraker DL, et al. The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society. *Pancreas.* 2017; 46(6): 715–731, doi: [10.1097/MPA.0000000000000846](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000846), indexed in Pubmed: 28609357.
105. Bertani E, Falconi M, Grana C, et al. Small intestinal neuroendocrine tumors with liver metastases and resection of the primary: Prognostic factors for decision making. *Int J Surg.* 2015; 20: 58–64, doi: [10.1016/j.ijsu.2015.06.019](https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.06.019), indexed in Pubmed: 26074290.
106. Moris D, Tsilimigras DI, Vagios S, et al. Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix: A Review of the Literature. *Anticancer Res.* 2018; 38(2): 601–611, doi: [10.21873/anticancerres.12264](https://doi.org/10.21873/anticancerres.12264), indexed in Pubmed: 29374682.
107. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Grozinsky-Glasberg S, et al. Appendiceal neuroendocrine neoplasms: diagnosis and management. *Endocr Relat Cancer.* 2016; 23(1): R27–R41, doi: [10.1530/ERC-15-0310](https://doi.org/10.1530/ERC-15-0310), indexed in Pubmed: 26483424.
108. Maxwell JE, Sherman SK, O'Dorisio TM, et al. Liver-directed surgery of neuroendocrine metastases: What is the optimal strategy? *Surgery.* 2016; 159(1): 320–333, doi: [10.1016/j.surg.2015.05.040](https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.05.040), indexed in Pubmed: 26454679.
109. Xermelo — Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xermelo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xermelo-epar-product-information_pl.pdf).
110. Cella D, Beaumont JL, Hudgens S, et al. Relationship Between Symptoms and Health-related Quality-of-life Benefits in Patients With Carcinoid Syndrome: Post Hoc Analyses From TELESTAR. *Clin Ther.* 2018; 40(12): 2006–2020.e2, doi: [10.1016/j.clinthera.2018.10.008](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.10.008), indexed in Pubmed: 30477789.
111. Pavel M, Gross DJ, Benavent M, et al. Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial. *Endocr Relat Cancer.* 2018; 25(3): 309–322, doi: [10.1530/ERC-17-0455](https://doi.org/10.1530/ERC-17-0455), indexed in Pubmed: 29330194.
112. Pobjocki J, Jasińska A, Syrenicz A, et al. The Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive Tract: Diagnosis, Treatment and Nutrition. *Nutrients.* 2020; 12(5), doi: [10.3390/nu12051437](https://doi.org/10.3390/nu12051437), indexed in Pubmed: 32429294.
113. Artale S, Barzaghi S, Grillo N, et al. Role of Diet in the Management of Carcinoid Syndrome: Clinical Recommendations for Nutrition in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Nutr Cancer.* 2022; 74(1): 2–11, doi: [10.1080/01635581.2020.1838572](https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1838572), indexed in Pubmed: 33148022.
114. Del Olmo-García MI, Muros MA, López-de-la-Torre M, et al. Prevention and Management of Hormonal Crisis during Theragnosis with LU-DOTA-TATE in Neuroendocrine Tumors. A Systematic Review and Approach Proposal. *J Clin Med.* 2020; 9(7), doi: [10.3390/jcm9072203](https://doi.org/10.3390/jcm9072203), indexed in Pubmed: 32664679.
115. Massimino K, Harrskog O, Pommier S, et al. Octreotide LAR and bolus octreotide are insufficient for preventing intraoperative complications in carcinoid patients. *J Surg Oncol.* 2013; 107(8): 842–846, doi: [10.1002/jso.23323](https://doi.org/10.1002/jso.23323), indexed in Pubmed: 23592524.
116. Caplin ME, Pavel M, Phan AT, et al. CLARINET Investigators. Lanreotide autogel/depot in advanced enteropancreatic neuroendocrine tumours: final results of the CLARINET open-label extension study. *Endocrine.* 2021; 71(2): 502–513, doi: [10.1007/s12020-020-02475-2](https://doi.org/10.1007/s12020-020-02475-2), indexed in Pubmed: 33052555.
117. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017; 376(2): 125–135, doi: [10.1056/NEJMoa1607427](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427), indexed in Pubmed: 28076709.
118. Buscombe JR, Cwikla JB, Caplin ME, et al. Long-term efficacy of low activity meta-[<sup>131</sup>I]iodobenzylguanidine therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumours depends on initial response. *Nucl Med Commun.* 2005; 26(11): 969–976, doi: [10.1097/01.nmm.0000184941.06123.b9](https://doi.org/10.1097/01.nmm.0000184941.06123.b9), indexed in Pubmed: 16208174.
119. 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](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00817-x), indexed in Pubmed: 26703889.
120. Fine RL, Gulati AP, Krantz BA, et al. Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers: The Pancreas Center at Columbia University experience. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; 71(3): 663–670, doi: [10.1007/s00280-012-2055-z](https://doi.org/10.1007/s00280-012-2055-z), indexed in Pubmed: 23370660.
121. Berruti A, Fazio N, Ferrero A, et al. Bevacizumab plus octreotide and metronomic capecitabine in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the XELBEVOCT study. *BMC Cancer.* 2014; 14: 184, doi: [10.1186/1471-2407-14-184](https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-184), indexed in Pubmed: 24628963.

122. Koumariou A, Kaltsas G, Kulke MH, et al. Temozolomide in Advanced Neuroendocrine Neoplasms: Pharmacological and Clinical Aspects. *Neuroendocrinology*. 2015; 101(4): 274–288, doi: [10.1159/000430816](https://doi.org/10.1159/000430816), indexed in Pubmed: [25924937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25924937/).
123. National Comprehensive Cancer Network. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/neuroendocrine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf).
124. Knigge U, Capdevila J, Bartsch DK, et al. Antibes Consensus Conference Participants, Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation. *Neuroendocrinology*. 2017; 105(3): 310–319, doi: [10.1159/000458155](https://doi.org/10.1159/000458155), indexed in Pubmed: [28222443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28222443/).
125. 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>.
126. 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 jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego — uaktualnione zasady diagnostyki i leczenia (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Tomasz Bednarczuk i wsp. *Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and the appendix — update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)*. *Endokrynol. Pol.* 2022; 73(3): 549–567; doi: 10.5603/E.Pa.2022.0052. Należy cytować wersję pierwotną. Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej.

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

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, 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 Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław;

<sup>4</sup>Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice;

<sup>5</sup>Zakład Patologii Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach, Gliwice;

<sup>6</sup>Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn;

<sup>7</sup>Katedra Onkologii i Radioterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice;

<sup>8</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach, Gliwice;

<sup>9</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków;

<sup>10</sup>Oddział Piersi, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach, Gliwice;

<sup>11</sup>Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Bydgoszcz;

<sup>12</sup>Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice;

<sup>13</sup>Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa;

<sup>14</sup>Klinika Onkologii i Radioterapii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa;

<sup>15</sup>Zakład Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice;

<sup>16</sup>Klinika Endokrynologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce;

<sup>17</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa;

<sup>18</sup>Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice;

<sup>19</sup>Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź;

<sup>20</sup>Zakład Patomorfologii i Diagnostyki Molekularnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice;

<sup>21</sup>Wydział Medyczny Uczelnia Łazarskiego w Warszawie, Warszawa;

<sup>22</sup>Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice;

<sup>23</sup>Department of Medicine 1, Endocrinology and Diabetology, Friedrich Alexander University of Erlangen-Nurnberg, Erlangen, Niemcy;

<sup>24</sup>Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa;

<sup>25</sup>Klinika Endokrynologii, Metabolizmu i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań;

<sup>26</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa;

<sup>27</sup>Katedra i Klinika Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin;

<sup>28</sup>Klinika Onkologii i Chorób Piersi, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa;

<sup>29</sup>Zakład Radiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk;

<sup>30</sup>Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin;

<sup>31</sup>Oddział Kliniczny Chirurgii Kłobektalnej, Ogólnej i Onkologicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa;

<sup>32</sup>Oddział Onkologii Klinicznej, Gdyńskie Centrum Onkologii, Szpital Morski, Gdynia;

<sup>33</sup>Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa;

<sup>34</sup>Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

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



Prof. dr hab. med. Tomasz Bednarczuk, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, Polska, tel.: +48 22 599 29 75, faks: +48 22 599 19 75, e-mail: tbednarczuk@wum.edu.pl

## Streszczenie

W artykule przedstawiono uaktualnione polskie zalecenia postępowania u chorych na nowotwory neuroendokrynne (NENs) jelita cienkiego (SINENs) i wyrostka robaczkowego (ANENs). Jelito cienkie, a w szczególności jelito kręte, należą do najczęstszych lokalizacji tych nowotworów. Są to w większości nowotwory wysokozróżnicowane i wolno rosnące, rzadko diagnozuje się raki neuroendokrynne. Ich objawy mogą być nietypowe, a rozpoznanie jest opóźnione albo przypadkowe. Najczęściej pierwszą manifestacją ANEN jest jego ostre zapalenie. Typowe objawy zespołu rakowiaka występują u około 20–30% pacjentów z SINENs z odległymi przerzutami. W diagnostyce laboratoryjnej najbardziej przydatne jest oznaczenie stężenia chromograniny A (CgA), badanie stężenia kwasu 5-hydroksyindoloocetowego (5-HIAA) jest pomocne w diagnostyce zespołu rakowiaka. W obrazowaniu stosuje się najczęściej ultrasonografię (US), tomografię komputerową (CT), rezonans magnetyczny (MRI), kolonoskopię oraz obrazowanie receptorów somatostatynowych (SRI). Badanie histopatologiczne jest kluczowe dla właściwego rozpoznania i leczenia chorych z SINENs i ANENs. Leczeniem z wyboru jest postępowanie chirurgiczne, radykalne lub paliatywne. W leczeniu farmakologicznym czynnych i nieczynnych hormonalnie SINENs podstawowe znaczenie mają długodziałające analogi somatostatyny (SSAs). U chorych z SINENs w okresie uogólnienia z progresją w trakcie leczenia SSAs, z wysoką ekspresją receptorów po somatostatynowych w badaniu czynnościowym, należy rozważyć w pierwszej kolejności terapię radioligandową, a następnie terapie celowane z zastosowaniem ewerolimusu. W pracy przedstawiono także zalecenia dotyczące do monitorowania chorych.

**Słowa kluczowe:** nowotwory neuroendokrynne; guzy neuroendokrynne; zalecenia; jelito cienkie; wyrostek robaczkowy; zespół rakowiaka; analogi somatostatyny; terapia radioligandowa; terapia celowane

Nowotwory neuroendokrynne (NENs, *neuroendocrine neoplasms*) jelita cienkiego (SINENs, *small intestine NENs*) i wyrostka robaczkowego (ANENs, *appendix NENs*) należą do najczęstszych miejsc występowania NENs w organizmie człowieka [1–4]. SINENs mają najczęściej małe rozmiary, są zlokalizowane głównie w dystalnej części jelita cienkiego, blisko zastawki krętniczo-kątniczej. Jedna trzecia z nich jest wieloogniskowa. Większość stanowią wolno rosnące nowotwory wysokozróżnicowane (NETs G1/G2, *neuroendocrine tumours*); rzadko są to NETs G3 albo niskozróżnicowane raki (NECs, *neuroendocrine carcinomas*). Jednakże SINENs są często rozpoznane w okresie uogólnienia z przerzutami w węzłach chłonnych i wątrobie, rzadziej w otrzewnej, kościach i płucach. W porównaniu z innymi NENs przewodu pokarmowego w okresie uogólnienia SINENs charakteryzują się lepszym rokowaniem. ANENs rzadko przerzutują, są przeważnie dobrze zróżnicowane i charakteryzują się bardzo dobrym rokowaniem po leczeniu chirurgicznym. Pod względem klinicznym SINENs dzieli się na nieczynne hormonalnie oraz wydzielające różne substancje bioaktywne powodujące objawy zespołu rakowiaka [5]. U około 20–30 procent pacjentów z SINENs mogą rozwijać się wady zastawek serca [rakowiakowa choroba serca (CHD, *carcinoid heart disease*) lub zespół Hedingera] w wyniku długotrwałej ekspozycji na podwyższone stężenia serotoniny. W niniejszej pracy przedstawiono uaktualnione polskie zalecenia postępowania u chorych z SINENs i ANENs [6].

## 1. Epidemiologia, rokowanie i przeżycie

Na przestrzeni ostatnich 30 lat zaobserwowano istotny wzrost częstości występowania NENs przewodu pokarmowego, w tym SINENs. Obecnie zapadalność na SINENs szacuje się na ~1,2/100 000, a ANENs na ~0,95/100 000 [7–11]. Czynniki ryzyka rozwoju SINENs

pozostają niedokładnie poznane. Opisano związek ich rozwoju z wywiadem rodzinnym w kierunku nowotworów, paleniem tytoniu i chorobami pęcherzyka żółciowego. Należy również zwrócić uwagę, że SINENs mogą współistnieć z innymi nowotworami, takimi jak gruczolakorak układu pokarmowego czy rak piersi.

Podobnie jak w innych guzach rokowanie w SINENs jest uzależnione głównie od stopnia zaawansowania [S, *staging*, na podstawie klasyfikacji tumor–node–metastasis (TNM)] i zróżnicowania (G, *grading*, na podstawie wartości indeksu proliferacyjnego (Ki-67). Mediana przeżycia waha się w granicach od 70 miesięcy (stadium uogólnienia z przerzutami odległymi) do 170 miesięcy (stadium lokoregionalnego zaawansowania) oraz od 30 miesięcy (NETs G3) do 160 miesięcy (NETs G1) [7–11]. Wyniki analiz wieloczynnikowych dodatkowo sugerują, że starszy wiek, stopień sprawności według skali Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), zwiększone dobowe wydalanie kwasu 5-hydroksyindoloocetowego (5-HIAA, *5-hydroxyindoleacetic acid*), zwiększone stężenie chromograniny A (CgA, *chromogranin A*) 6-krotnie powyżej górnej granicy normy, rakowiakowa choroba serca, biochemiczne cechy uszkodzenia wątroby są niezależnie związane z przeżyciem chorych [12, 13]. Ponadto istnieją doniesienia wskazujące na lepsze rokowanie w przypadku usunięcia guza pierwotnego [14].

## 2. Charakterystyka kliniczna

Objawy kliniczne SINENs mogą wiązać się z masą guza i/lub wydzielanymi substancjami bioaktywnymi. Jednakże rozpoznanie zarówno czynnych, jak i nieczynnych hormonalnie SINENs jest zwykle opóźnione o około 5 lat [1, 2, 15]. SINENs rozpoznaje się często przypadkowo jako zmiany przerzutowe do wątroby i węzłów chłonnych, rzadziej podczas kolonoskopii jako guz [16].

## 2.1. Objawy hormonalnie czynnych SINENs

### — zespół rakowiaka

Zespół rakowiaka występuje u około 20–30% pacjentów z SINENs z przerzutami odległymi [17, 18]. Zespół rakowiaka jest spowodowany nadmiernym wydzielaniem przez guz serotoniny i innych związków o aktywności biologicznej (m.in. tachykininy, prostaglandyny, histaminy). Objawy pojawiają się wówczas, gdy serotonina i inne substancje są wydzielane bezpośrednio do krążenia systemowego, dlatego najczęściej objawy zespołu rakowiaka występują, gdy przerzuty NENs znajdują się w wątrobie (ok. 95% przypadków). Zespół rakowiaka nie tylko istotnie pogorsza jakość życia chorych z SINENs, ale również wpływa niekorzystnie na przeżycie.

Objawami klinicznymi zespołu rakowiaka są:

- ze strony skóry — napadowe zaczerwienienie skóry (*flush*), teleangiektazje, rzadziej pelagra (zapalenie skóry spowodowane niedoborem niacyny (witaminy PP) wynikającym ze zużycia tryptofanu do produkcji serotoniny przez guz);
- ze strony przewodu pokarmowego — biegunka, dyskomfort i bóle brzucha;
- ze strony układu sercowo-naczyniowego — pogrubienie i zwłóknienie zastawki zastawki trójdzielnej oraz stenoza zastawki tętnicy płucnej;
- ze strony układu oddechowego — napadowy skurcz oskrzeli.

Głównymi objawami zespołu rakowiaka są *flush* i biegunka występujące u około 60–85% chorych. W przebiegu SINENs (klasyczny zespół rakowiaka) obecny jest *flush* barwy od blad różowej do czerwonej, obejmujący twarz i górną część klatki piersiowej, trwający do kilku minut. Czynniki wyzwalającymi napady zespołu rakowiaka mogą być: alkohol, ostre albo bogate w tyraminę potrawy (np. sery, czerwone wino, awokado, czekolada), stres emocjonalny, leki (inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny). Biegunka jest spowodowana przyśpieszoną motoryką jelit. Serotoninę uważa się za kluczowy mediator biegunki. Należy zwrócić uwagę, że zespół rakowiaka nie jest jedyną możliwą przyczyną biegunki u chorych z NENs i zawsze wskazana jest odpowiednia diagnostyka [19, 20].

Jedną z głównych przyczyn zgonu u pacjentów z zespołem rakowiaka jest CHD, która może dotyczyć 20–40% chorych [21, 22]. Jej rozwój wiąże się z nadmiernym wydzielaniem serotoniny [23, 24]. CHD charakteryzuje się głównie występowaniem płytkowych zgrubień tkanki włóknistej na zastawkach prawego serca, doprowadzając do niewydolności zastawki trójdzielnej (najczęstsza wada) i stenozы zastawki płucnej. Objawy kliniczne CHD są początkowo słabo zaznaczone, następnie pojawiają się objawy narastającej prawokomorowej niewydolności serca. Złotym standardem

w diagnostyce CHD jest echokardiografia, która powinna być wykonana u chorych ze zwiększonym dobowym wydalaniem kwasu 5-HIAA i zwiększonym stężeniem N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide*).

Przełom rakowiaka jest to bardzo rzadkie, zagrażające życiu ostre powikłanie, spowodowane nagłym uwolnieniem substancji biologicznie czynnych do krążenia ogólnego. Objawy obejmują: długotrwałe zaczerwienienie skóry, nasiloną biegunkę lub wymioty, świszczący oddech, niskie ciśnienie tętnicze krwi, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia czynności układu nerwowego, odwodnienie, wstrząs lub ostrą niewydolność nerek. Przełom może wystąpić samoistnie, w przebiegu infekcji, a w szczególności w następstwie takich procedur medycznych jak znieczulenie ogólne i operacje. Inne procedury, jak embolizacja wątroby, celowana terapia radioizotopowa znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*, aktualnie nazywaną celowaną terapią radiologandową, RLT, *targeted radioligand therapy*) mogą również wywoływać przełom zespołu rakowiaka, rzadziej endoskopia i chemioterapia.

## 2.2. Objawy hormonalnie nieczynnych SINENs

Najczęstszym objawem jest niecharakterystyczny dyskomfort lub ból w jamie brzusznej, utrzymujący się miesiącami, a nawet latami [25]. Ból jest spowodowany lokalnym, zwykle powolnym wzrostem guza, co może prowadzić do niedrożności jelit w wyniku powiększania jego wymiarów w świetle jelita lub poza nim. Ponadto przyczyną bólów brzucha może być reakcja desmoplastyczna obejmująca węzły chłonne krezki, zatory naczyniowe oraz naciekanie. Przerzuty do otrzewnej mogą powodować występowanie zrostów. Objawy te mogą występować także w przypadku czynnych hormonalnie NET. Perforacja i krwawienie z przewodu pokarmowego są rzadkimi objawami SINENs.

## 2.3. Objawy ANENs

ANENs w ponad połowie przypadków wykrywane są przypadkowo po appendektomii z powodu zapalenia wyrostka robaczkowego. Większość ANENs wykrywa się na wcześniejszym etapie zaawansowania (guzy < 1 cm, bez przerzutów do węzłów chłonnych), co wpływa na korzystne rokowanie [26].

## 3. Diagnostyka

### 3.1. Diagnostyka laboratoryjna

W diagnostyce biochemicznej SINENs i ANENs przydatne jest oznaczenie CgA w osoczu lub surowicy — jest to biomarker ogólnie dostępny i tani, ale z istotnymi ograniczeniami w zakresie czułości i specyficzności

(oznaczanie i interpretację wyników opisano w *Aktualizacji zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)* [27, 28]. Zwiększone stężenie CgA (6-krotnie > górnej granicy normy) jest wskaźnikiem niekorzystnego rokowania [12, 13, 29, 30]. Oznaczenie w surowicy neurospecyficznej enolazy (NSE, *neuron-specific enolase*) może być przydatne w diagnostyce i obserwacji SINETs G3 i SINECs. Wyniki badań dotyczących nowych biomarkerów wskazują na możliwość wykorzystania testów molekularnych w diagnostyce i monitorowaniu NENs [31, 32].

U chorych z zespołem rakowiaka czułym wskaźnikiem guza przydatnym w rozpoznaniu i monitorowaniu przebiegu choroby lub leczenia jest ocena wydalania 5-HIAA w moczu [33]. Czułość i specyficzność oznaczania 5-HIAA w celu potwierdzenia zespołu rakowiaka wynosi odpowiednio około 70–100% i 85–90%. Zwiększone wydalanie 5-HIAA jest wskaźnikiem niekorzystnego rokowania SINEN [12, 13, 29, 34]. Obecnie w diagnostyce zespołu rakowiaka nie zaleca się oznaczenia stężeń serotoniny we krwi, ale oznaczenia 5-HIAA w osoczu jest coraz częściej stosowane na całym świecie.

W diagnostyce i monitorowaniu przebiegu CHD przydatne jest oznaczenie 5-HIAA i NT-proBNP. U chorych z zespołem rakowiaka stężenie NT-proBNP większe niż 260 pg/mL (31 pmol/L) może wskazywać na CHD [22].

Możliwości wykorzystania innych badań w diagnostyce, monitorowaniu przebiegu choroby i efektów leczenia opisano we wspomnianym artykule omawiającym ogólne zasady diagnostyki nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego [28].

### Minimalny zakres badań biochemicznych

#### 1. Ocena stężenia:

- CgA u chorych z rozpoznaniem SINEN przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie dalszego monitorowania [II, 2A]♦;
- 5-HIAA — u chorych z rozpoznaniem SINEN i/lub chorych z podejrzeniem zespołu rakowiaka [II, 2A]♦;
- NT-proBNP — u chorych z rozpoznaniem zespołem rakowiaka i/lub CHD [III, 2A]♦.

### 3.2. Diagnostyka obrazowa i endoskopowa

#### 3.2.1. Lokalizacja ogniska pierwotnego

Diagnostyka NETs jelita cienkiego może obejmować enterografię/enteroklizę tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) lub enterografię/enteroklizę rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*), które pozwalają zlokalizować ognisko pierwotne w jelicie cienkim u około 90–97% chorych (tab. 1) [35–38]. W badaniach kontrolnych (*follow-up*) chorób jelita cienkiego powinno się wykonywać enterografię CT lub MRI, natomiast enteroklizę MRI należy stosować u pacjentów z klinicznym podejrzeniem guza

**Tabela 1. Badanie enterografii/enterokliza rezonansu magnetycznego (MRI) — sekwencje niezbędne dla oceny przewodu pokarmowego**

<b>Enterografia MRI: Badanie wykonuje się jest po przygotowaniu pacjenta: zapewnia ono wysoką rozdzielczość tkankową: (w sekwencjach T1-zależnych zmiany prezentują niską intensywność sygnału, w T2-zależnych — wysoką)</b>	
<b>Enterokliza CT: po zecewnikowaniu jelita czczego kontrast negatywny j.w. podawany z użyciem pompy automatycznej 80–120 ml/minutę — badanie wykonywane ewentualnie jako uzupełnienie enterografii</b>	
<b>Sekwencje i płaszczyzny konieczne dla badania jelit</b>	<b>Znaleziska</b>
T2-zależne w płaszczyźnie poprzecznej i czołowej, z saturacją tłuszczu i bez niej	Ocena światła i ściany jelita w obu płaszczyznach — korelacja obrazów ułatwia ocenę drobnych guzków śródściennych i/lub pogrubienia ściany jelita
3D T1 Fat Sat przed podaniem kontrastu w płaszczyźnie poprzecznej i czołowej	Obrazy wyjściowe do porównania z badaniem dynamicznym po podaniu kontrastu
3D T1 Fat Sat po dożylnym podaniu kontrastu (warstwa do 3 mm)	W fazie tętnicznej (30 s), jelitowej (45 s) i wrotnej (70–90 s) dla oceny stopnia wzmocnienia guzków śródściennych, przerzutów do lokalnych węzłów chłonnych i wątroby
DWI z mapami ADC, wykonane w płaszczyźnie poprzecznej, wartość b: 0,100,1000,	Różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych oraz ocena wczesnych zmian przerzutowych w wątrobie

Optymalne dla oceny przewodu pokarmowego jest badanie z aparatem 1,5 T z użyciem cewek fazowych. Badaniem należy objąć jelito cienkie i grube w całości wraz z tkankami miękkimi kroczka. Konieczne jak w CT rozciągnięcie badanego odcinka przewodu pokarmowego, dodatkowo dla uniknięcia artefaktów wynikających z perystaltyki jelitowej zaleca się podanie dożylnie lub domięśniowo spazmolityków (bromek N-butyloskopolaminy lub glukagon 1 mg). Dożylnie (z użyciem strzykawki automatycznej) podaje się kontrast gadolinowy w ilości 0,1–0,2 mmol/kg masy ciała, z prędkością 2 ml/s. Całość akwizycji danych nie powinna przekraczać 30 min [41, 44]. CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa; DWI (*diffusion-weighted imaging*) — obrazowanie międzykomórkowej dyfuzji cząsteczek wody; ADC (*apparent diffusion coefficient*) — pozorny współczynnik dyfuzji

jelita cienkiego i negatywnym wynikiem enterografii CT/MRI [6, 35, 39–44].

### Ultrasonografia

Ultrasonografia (US, *ultrasound*) ma ograniczone zastosowanie w wykrywaniu ogniska pierwotnego, jest badaniem subiektywnym, a jej wynik zależy od jakości aparatu. Jedynie w indywidualnych przypadkach US przezbrzuszne jelita cienkiego przy użyciu sond o wysokiej częstotliwości umożliwia wykrycie ogniska pierwotnego. Należy jednak zwrócić uwagę na możliwe wtórne zmiany w krezce, takie jak powiększone, hipochogeniczne węzły chłonne, zwłóknienie/pogrubienie krezki, które mogą być lepiej widoczne niż ukryte w ścianie jelita małe ognisko pierwotne. Ultrasonografia może znaleźć zastosowanie we wstępnej diagnostyce chorych podejrzanych o NENs [45]. W trakcie eksploracji struktur jelitowych w poszukiwaniu zmian rozrostowych przydatne jest wykorzystanie US śródoperacyjnej.

### Diagnostyka endoskopowa

Diagnostykę endoskopową jelita cienkiego zazwyczaj podejmuje się w poszukiwaniu ogniska pierwotnego w przypadku obecności przerzutów o nieznanym punkcie wyjścia (często znacznie większych niż punkt wyjścia), niecharakterystycznych objawów ze strony jamy brzusznej lub w poszukiwaniu przyczyny krwawienia do światła przewodu pokarmowego [39, 46]. Powszechne stosowanie kolonoskopii, w tym kolonoskopii przesiewowej, daje nadzieję na wczesne wykrywanie zmian jelita cienkiego. Bezpośrednie uwidocznienie NENs zlokalizowanego w jelicie cienkim jest możliwe podczas kolonoskopii, gdy zmiana guzowata wpukła się przez zastawkę krętniczo-kątniczą do światła kątnicy (są to sytuacje bardzo rzadkie), ale przede wszystkim w czasie rutynowej oceny dystalnego odcinka jelita cienkiego. Należy jednak przypomnieć, że zakres ileo-kolonoskopii jest ograniczony do dystalnego odcinka jelita krętego i nie daje pełnej odpowiedzi na temat całego jelita cienkiego. Kolonoskopia jest istotna dla wykluczenia synchronicznej choroby nowotworowej oraz daje możliwości leczenia endoskopowego [47]. Ultrasonografia endoskopowa (EUS, *endoscopic ultrasound*) nie ma zastosowania w diagnostyce zmian w jelicie cienkim w przeciwieństwie do innych lokalizacji zmian o charakterze nowotworów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NENs, *gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*) [39].

### Endoskopia kapsułkowa

Do bezpośredniej oceny błony śluzowej jelita czczego i krętego można wykorzystać endoskopię kapsułkową

(VCE, *video capsule endoscopy*) oraz enteroskopię wspomaganą balonem lub enteroskopię spiralną, jednak badania te nie są szeroko rozpowszechnione. Pełną ocenę jelita cienkiego uzyskuje się u około 80% pacjentów, a ogólna wydolność diagnostyczna badania wynosi około 55% [48–50]. Czulość VCE w rozpoznawaniu guzów neuroendokrynych jest stosunkowo niska i w porównaniu z enterografią CT wynosi 29–37,5% vs. 50–92% [49–51]. Należy podkreślić, że SINENs ze względu na wydzielane czynniki wzrostowe prowadzące do odczynów desmoplastycznych krezki często powodują istotne zwężenia jelita, co stanowi bezwzględne przeciwwskazanie do wykonania endoskopii kapsułkowej z powodu ryzyka uwięźnięcia kapsułki [52]. Nie zawsze jednak przed procedurą możliwe jest wykluczenie istnienia zwężenia jelita cienkiego. Ujemną stroną VCE jest również brak możliwości precyzyjnej lokalizacji zmiany [53], a także ryzyko fałszywie ujemnych wyników w przypadku małych guzków podśluzówkowych, niepełnej oceny u chorych z chorobą wielogniskową oraz wyników fałszywie dodatnich. Enteroskopia wspomaganą balonem czy enteroskopia spiralna są wprawdzie pozbawione tej wady, ale po pierwsze dostępność tych metod jest bardzo ograniczona poza ośrodkami referencyjnymi, po drugie zabieg trwa stosunkowo długo (do 2 godzin), jakość jest zależna od doświadczenia wykonawcy i związku z tym wydolność diagnostyczna również nie jest zbyt wysoka [54, 57]. Oczywiście, enteroskopia jeśli jest dostępna, daje nie tylko szanse na wykrywanie zmian jelita cienkiego, ale również możliwość w wybranych przypadkach leczenia endoskopowego [57, 58]. Zasadniczo jednak aktualnie oba ostatnio omówione badania (VCE i enteroskopia endoskopowa) odgrywają bardzo ograniczoną rolę w diagnostyce guzów neuroendokrynych jelita cienkiego [59–62].

### Diagnostyka radioizotopowa

Diagnostyka radioizotopowa z zastosowaniem znakowanych radioizotopowo analogów somatostatyny (SRI, *somatostatin receptor imaging*):

- przypadku zmian mniejszych niż 1 cm — preferuje się badanie z zastosowaniem znaczników pozytonowych [np. gallium-68 (<sup>68</sup>Ga)] [63]. W poszukiwaniu ogniska pierwotnego i oceny stopnia zaawansowania choroby zaleca się wykonanie SRI w korelacji z wielofazowym CT/MRI [64–66];
- w przypadku podejrzenia bardziej agresywnej postaci NEN wskazane jest wykonanie dodatkowo badania pozytonowej tomografii emisyjnej/tomografii komputerowej (PET/CT, *positron emission tomography/computed tomography*) ze znakowaną radioizotopowo <sup>18</sup>F-fluorodeoksyglukozą ([<sup>18</sup>F]FDG) [64–66].



### 3.2.2. Ocena zaawansowania choroby i odpowiedzi na leczenie

Wielo-, najczęściej trzyfazowe badania CT lub MRI po dożylnym podaniu środka kontrastowego z wypełnieniem światła jelita negatywnym środkiem kontrastowym i SRI umożliwiają monitorowanie przebiegu choroby oraz ocenę odpowiedzi na leczenie.

#### Minimalny zakres badań obrazowych i endoskopowych

1. W poszukiwaniu ogniska pierwotnego i oceny stopnia zaawansowania choroby zaleca się wykonanie SRI w korelacji z wielofazowym CT/MRI [V, 2A]♦.
2. Enterografia CT/MRI, enterokliza CT/MRI lub techniki endoskopowe mogą być wymagane w lokalizacji ogniska pierwotnego [V, 2A]♦.
3. Kolonoskopia z oceną końcowego odcinka jelita krętego w poszukiwaniu zmiany pierwotnej i celem wykluczenia współistniejącej choroby nowotworowej (rak jelita grubego) [V, 2A]♦.

### 3.3. Diagnostyka patomorfologiczna

#### 3.3.1. NENs jelita cienkiego

Klasyfikację SINEN według WHO z 2019 roku [67] przedstawiono w tabeli 2.

Zdecydowana większość SINENs to guzy neuroendokrynne. SINETs najczęściej występują w obrębie dystalnej części jelita krętego; NETs jelita czczego oraz NETs uchyłka Meckela stwierdza się rzadko [7, 68]. SINETs mogą rozwijać się jako zmiany mnogie (wielogniskowy SINETs). SINETs różnią się pod względem biologicznym oraz klinicznym od NETs dwunastnicy [67, 69, 70].

SINETs wykazują zwykle cechy zróżnicowania typu komórek enterochromafinowych. Objawy kliniczne mogą być konsekwencją wydzielania mediatorów (w tym serotoniny) przez komórki guza [67, 71]. Rzadkie przypadki SINETs bez cech różnicowania w kierunku komórek enterochromafinowych to guzy G1 jelita czczego produkujące gastrynę albo duże guzy

G2/G3 o wysokiej agresywności klinicznej, bez czynności wydzielniczej [72]. SINECs występują wyjątkowo rzadko [67].

Badanie histopatologiczne uwzględniające stopień złośliwości histologicznej oraz badania immunohistochemiczne (niezbędne do potwierdzenia zróżnicowania neuroendokrynne nowotworu oraz ustalenia stopnia złośliwości) są konieczne do jednoznacznego ustalenia rozpoznania nowotworu neuroendokrynne [68]. Stopień złośliwości histologicznej oraz stopień zaawansowania są niezależnymi czynnikami rokowniczymi w przypadkach nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego [68].

#### Czynniki prognostyczne w SINETs

Średnica nowotworu, stopień miejscowego zaawansowania oraz stopień złośliwości są czynnikami ryzyka rozwoju przerzutów odległych w przebiegu SINET. Wielogniskowość SINETs może być niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [73], ale nie wszyscy badacze potwierdzili zależność między liczbą ognisk pierwotnych nowotworu a rokowaniem odległym [74, 75]. Stopień zaawansowania nowotworu ma znaczenie rokownicze w SINETs [76]. Obecność depozytu nowotworowego w tkance tłuszczowej krezki jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w SINETs [77], podobnie jak obecność zmian przerzutowych w błonie surowiczej (otrzewnej) [78]. Nawet 50% chorych z SINETs może mieć przerzuty do wątroby w chwili rozpoznania nowotworu [67, 70].

Stopień zaawansowania SINET w materiale resekcyjnym powinien zostać opisany z wykorzystaniem klasyfikacji *American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC)* z 2017 roku (tab. 3) [69]. Należy zwrócić uwagę na fakt, że klasyfikacja ta nie jest przeznaczona do opisu NET dwunastnicy ani SINEC — przypadki takie należy opisać odpowiednio na podstawie odrębnych klasyfikacji dla NET dwunastnicy oraz dla raków jelita cienkiego.

W przypadkach SINETs zarówno indeks mitotyczny, jak i indeks proliferacyjny Ki-67 mają wartość rokowniczą. Stopień złośliwości powinien zostać określony na podstawie kryteriów WHO z 2019 roku [67, 70, 79]. W przypadkach guzów wielogniskowych ocenę indeksu proliferacyjnego Ki-67 należy przeprowadzić w utkaniu największego guza lub guza o największym stopniu miejscowego zaawansowania [74, 80, 81]. Zaleca się, aby wyznaczać wartość Ki-67 osobno w utkaniu guza pierwotnego, przerzutów regionalnych oraz przerzutów odległych (jeśli dotyczy) [80].

Włóknienie (desmoplastyczne) krezki występuje nawet w połowie przypadków SINETs [71]. Włóknienie krezki jest markerem agresywnego klinicznie SINET [70, 71].

**Tabela 2. Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) nowotworów neuroendokrynnych jelita cienkiego [67]**

<b>Guz neuroendokrynny (NET, neuroendocrine tumour) (8240/3)</b>
Guz neuroendokrynny G1 (8240/3)
Guz neuroendokrynny G2 (8249/3)
Guz neuroendokrynny G3 (8249/3)
<b>Rak neuroendokrynny (neuroendocrine carcinoma, NEC) (8246/3)</b>
Mieszany nowotwór neuroendokrynny — nieneuroendokrynny (MiNEN, mixed neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasm) (8154/3)

**Tabela 3. Klasyfikacja zaawansowania nowotworów neuroendokrynych jelita cienkiego (SINENs) według klasyfikacji *pathological tumor-node-metastasis (pTNM)* American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) 8. wydanie z 2017 roku [69, 84]**

Stopień zaawansowania	Kryterium diagnostyczne
<b>T — guz pierwotny*</b>	
pTX	Brak możliwości oceny
pT0	Nie wykryto guza
pT1	Guz nacieka błaskę właściwą błony śluzowej albo błonę podśluzową, a jego średnica nie przekracza 1 cm
pT2	Guz nacieka błonę mięśniową właściwą albo jego średnica przekracza 1 cm
pT3	Guz nacieka błonę mięśniową właściwą i sięga do tkanki podsukowiczkowej, bez nacieku błony surowiczej
pT4	Guz nacieka otrzewną, sąsiadujące narządy lub tkanki
<b>N — regionalne węzły chłonne</b>	
pNX	Brak możliwości oceny
pN0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
pN1	Przerzuty obecne w mniej niż 12 regionalnych węzłach chłonnych
pN2	Przerzuty w co najmniej 12 regionalnych węzłach chłonnych lub depozyt nowotworowy w tkance tłuszczowej krezki o średnicy większej niż 2 cm, w szczególności z objęciem naczyń krezki
<b>M — przerzuty odległe</b>	
cM0	Brak przerzutów odległych
pM1	Przerzuty odległe obecne
pM1a	Przerzuty odległe jedynie w wątrobie
pM1b	Przerzuty odległe jedynie w narządach innych niż wątroba (np. otrzewna, nieregionalny węzeł chłonny, płuco)
pM1c	Przerzuty odległe w wątrobie oraz w narządach innych niż wątroba

\*dopisek „(m)” w przypadkach zmian wieloogniskowych

Margines radialny w materiale resekcyjnym jelita cienkiego znajduje się w obrębie krezki. Utkanie nowotworowe może być obecne w tym marginesie w postaci nacieku guza pierwotnego, depozytu guza albo węzła chłonnego z przerzutem — sposób naciekania marginesu powinien być podany w wyniku badania [70].

W ostatnim czasie wykazano, że obecność zatorów nowotworowych w naczyniach krwionośnych poza ścianą jelita jest silnym czynnikiem ryzyka rozwoju metachronicznych przerzutów SINET do wątroby [82].

Obraz mikroskopowy często sugeruje rozpoznanie NET, ale rozpoznanie należy koniecznie potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi z przeciwciałami przeciwko CgA oraz synaptofizynie [81, 83].

Czynniki prognostyczne w SINETs przedstawiono w tabeli 4.

### Minimalny zakres badań patomorfologicznych

- Minimalny raport histopatologiczny SINEN powinien zawierać:
  - typ histologiczny nowotworu;
  - stopień złośliwości histologicznej nowotworu (grade);
  - stopień zaawansowania pTNM opisany na podstawie klasyfikacji AJCC/UICC (2017 r.);
  - ocenę marginesów chirurgicznych;
  - rozpoznanie histopatologiczne NEN należy obowiązkowo potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi, oceniając ekspresję markerów neuroendokrynych: synaptofizyny i CgA oraz indeks proliferacyjny Ki-67 przy użyciu przeciwciała MIB1 [III, 1]♦.

### 3.3.2. Nowotwory neuroendokryne wyrostka robaczkowego

Klasyfikację ANENs według WHO [90] przedstawiono w tabeli 5 [90].

ANETs są wielokrotnie częstsze od raków neuroendokrynych wyrostka robaczkowego. Wiele przypadków ANETs to znaleziska przypadkowe w materiale operacyjnym wyrostka usuniętego z powodu ostrego zapalenia albo z innych przyczyn. ANETs stwierdza się w mniej niż 2 % preparatów operacyjnych po appendektomii, ale mimo to są to najczęstsze nowotwory wyrostka robaczkowego [91, 92]. Większość przypadków ANETs to guzy małe (tj. poniżej 2 cm w największym wymiarze); większość ANETs (ale nie wszystkie) jest położona w wierzchołku wyrostka. ANETs mogą wystąpić w wieku dziecięcym. Rokowanie odległe w większości przypadków ANETs jest pomyślne, ale uzależnione od średnicy guza pierwotnego oraz obecności przerzutów [4, 26, 92–94].

Większość ANETs wykazuje cechy różnicowania w kierunku komórek enterochromafinowych (EC, *enterochromaffin cells*), rośnie w postaci gniazd (*nested pattern*) oraz wydziela serotoninę. Dziesięć do 20% przypadków ANETs jest zbudowanych z komórek typu L, tworzących struktury beleczkowe lub gruczołowe. ANETs z komórek L mogą produkować *glucagon-like peptide 1*, enteroglukagon, peptyd YY, polipeptyd trzustkowy oraz inne peptydy. W rzadkich przypadkach ANETs (w szczególności typu L) mogą być zbudowane z cewek (*tubular pattern*; w przeszłości zmiany takie określano mianem *tubular carcinoid*). Rokowanie odległe w ANETs

Tabela 4. Czynniki prognostyczne w guzach neuroendokrynych jelita cienkiego (SINETs) [3, 67–70, 79, 85–89]

Czynnik prognostyczny	Metoda badania	Oceniany w rutynowej diagnostyce?
Typ histopatologiczny nowotworu, ustalony w na podstawie kryteriów WHO z 2019 r.	Ocena mikroskopowa	Tak, obowiązkowo
Wielkość guza	Badanie makroskopowe, ocena w cm	Tak, obowiązkowo
Liczba ognisk pierwotnych nowotworu	Badanie makroskopowe	Tak, obowiązkowo
<b>Naciekanie:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>tkanki tłuszczowej krezki</li> <li>zatory nowotworowe w naczyniach limfatycznych i krwionośnych</li> <li>pni nerwowych</li> </ul>	Ocena mikroskopowa	Tak, obowiązkowo
Martwica	Ocena mikroskopowa	Nie jest wymagana
Stopień złośliwości histologicznej nowotworu ( <i>grade</i> )	Ocena mikroskopowa	Tak, obowiązkowo
Stopień zaawansowania ( <i>stage</i> )	Ocena mikroskopowa według klasyfikacji AJCC/UICC (2017 r.)	Tak, obowiązkowo
Liczba regionalnych węzłów chłonnych i obecność przerzutów w węzłach (w materiale operacyjnym)	Badanie makroskopowe i mikroskopowe	Tak, obowiązkowo
Depozyty nowotworu o średnicy większej niż 2 cm w tkance tłuszczowej krezki (w materiale operacyjnym)	Badanie makroskopowe i mikroskopowe	Tak, obowiązkowo
Stan marginesów chirurgicznych (margines bliższy jelita, margines dalszy jelita, margines radialny)	Badanie makroskopowe i mikroskopowe	Tak, obowiązkowo
Indeks mitotyczny	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>		
Cytokeratyny, INSM1, CDX2, somatostatyna, SSTR2A, SSTR5	Badanie immunohistochemiczne	Nie, warunkowo

WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia; AJCC/UICC — *American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control*; INSM1 — *Insulinoma associated protein 1*; SSTR2A (*somatostatin receptor type 2A*) — receptor somatostatynowy typ 2A; SSTR5 (*somatostatin receptor type 5*) — receptor somatostatynowy typ 5

Tabela 5. Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) nowotworów neuroendokrynych wyrostka robaczkowego [90]

<b>Guz neuroendokryny (NET, neuroendocrine tumour) (8240/3)</b>
Guz neuroendokryny G1 (8240/3)
Guz neuroendokryny G2 (8249/3)
Guz neuroendokryny G3 (8249/3)
Guz neuroendokryny z komórek L (8152/3)
Guz neuroendokryny produkujący peptyd glukagonopodobny (8152/3)
Guz neuroendokryny produkujący PP/PYY (8152/3)
Guz neuroendokryny zbudowany z komórek enterochromafinowych (8241/3)
Guz neuroendokryny produkujący serotoninę (8241/3)
<b>Rak neuroendokryny (NEC, neuroendocrine carcinoma) (8246/3)</b>
Wielkomórkowy rak neuroendokryny ( <i>large cell neuroendocrine carcinoma</i> ) (8013/3)
Drobnkomórkowy rak neuroendokryny ( <i>small cell neuroendocrine carcinoma</i> ) (8041/3)
Mieszany nowotwór neuroendokryny — nieneuroendokryny (MiNEN, <i>mixed neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasm</i> ) (8154/3)

o budowie cewkowej jest takie samo jak w ANETs z komórek EC. ANECs występują bardzo rzadko, w obrębie mikroskopowym przypominają NECs okrężnicy. Mieszane nowotwory neuroendokryne — nieneuroendokryne wyrostka robaczkowego (MiNEN, *mixed neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasm*) zwykle są zbudowane z utkania raka guczolowego oraz NEC (najczęściej wielkomórkowego) lub z utkania raka guczolowego i NET. Należy podkreślić, że nowotwór określane mianem *goblet cell adenocarcinoma* (wcześniej nazywany *goblet cell carcinoid*) obecnie jest klasyfikowany jako wariant kliniczno-patologiczny raka guczolowego, a nie jako nowotwór neuroendokryny [80, 87, 94–97].

#### Czynniki prognostyczne w ANET

Różnicowanie ANETs na typy EC oraz L dla celów diagnostycznych nie jest konieczne, ponieważ rokowanie odległe oraz sposób leczenia są bardzo podobne w obu typach histologicznych [90].

Stopień zaawansowania ANET w materiale resekcyjnym powinien zostać opisany z wykorzystaniem

**Tabela 6. Klasyfikacje zaawansowania nowotworów neuroendokrynnych wyrostka robaczkowego (ANENs) [klasyfikacje American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) 8. wydanie z 2017 roku oraz European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)] [69, 84, 95, 98]**

Stopień zaawansowania	Kryterium diagnostyczne AJCC/UICC	Kryterium diagnostyczne ENETS
<b>T — guz pierwotny</b>		
pTX	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
pT0	Nie wykryto guza	Nie wykryto guza
pT1	Guz o średnicy 2 cm lub mniejszej	Guz o średnicy do 1 cm, naciekający błonę podśluzową albo błonę mięśniową właściwą
pT2	Guz o średnicy większej niż 2 cm, ale nie większej niż 4 cm	Guz o średnicy do 2 cm, naciekający błonę podśluzową albo błonę mięśniową właściwą albo naciekający nieznacznie (głębokość nacieku do 3 mm) tkankę podsurowicówkową albo krezkę wyrostka
pT3	Guz o średnicy większej niż 4 cm albo guz naciekający tkankę podsurowicówkową albo krezkę wyrostka	Guz o średnicy większej niż 2 cm albo guz naciekający rozlegle (tj. głębokość nacieku ponad 3 mm) tkankę podsurowicówkową albo krezkę wyrostka
pT4	Guz z perforacją błony surowiczej albo naciekający inne narządy lub tkanki (bezpośredni naciek śródścienny do tkanki podsurowicówkowej przylegającej ściany jelita nie jest uwzględniany)	Guz naciekający błonę surowiczą albo naciekający inne narządy lub tkanki
<b>N — regionalne węzły chłonne</b>		
pNX	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
pN0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
pN1	Przerzut(y) w regionalnych węzłach chłonnych	Przerzut(y) w regionalnych węzłach chłonnych
<b>M — przerzuty odległe</b>		
cM0	Brak przerzutów odległych	Brak przerzutów odległych
pM1	Przerzut(y) odległe obecny	Przerzut(y) odległe obecny
pM1a	Przerzut(y) odległy jedynie w wątrobie	–
pM1b	Przerzut(y) odległy jedynie w narządach innych niż wątroba (np. otrzewna, nierregionalny węzeł chłonny, płuco)	–
pM1c	Przerzuty odległe w wątrobie oraz w narządach innych niż wątroba	–

klasyfikacji AJCC/UICC z 2017 roku oraz klasyfikacji *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) z 2007 roku (tab. 6) [69, 84, 95, 98]. Należy zwrócić uwagę na fakt, że klasyfikacje te nie są przeznaczone do opisu ANEC ani *goblet cell adenocarcinomas* — nowotwory tych typów należy opisać, korzystając z klasyfikacji AJCC/UICC z 2017 roku przeznaczonej do przypadków raków wyrostka robaczkowego. Należy zwrócić uwagę na fakt, że klasyfikacja AJCC/UICC z 2017 roku oraz klasyfikacja ENETS z 2007 roku różnią się [99].

Zarówno klasyfikacja AJCC/UICC z 2017 roku, jak i klasyfikacja ENETS z 2007 roku mają wartość rokowniczą w ANET [93, 94]. Stopień miejscowego zaawansowania określony z wykorzystaniem obu klasyfikacji jest czynnikiem ryzyka rozwoju przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych [94]. Kluczowym elementem opisu stopnia zaawansowania ANET jest średnica (największy wymiar) nowotworu.

Do innych czynników ryzyka przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych w przebiegu ANET można zaliczyć zatory nowotworowe w naczyniach oraz naciekanie pni nerwowych [94]. Znaczenia lokalizacji guza w obrębie wyrostka (bliższa albo dalsza część wyrostka) oraz naciekania tkanki tłuszczowej krezki jako czynników ryzyka przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych dotychczas jednoznacznie nie ustalono [27, 93]. Częstość przypadków ANETs z przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych jest mniejsza niż 10% [90], ale u chorych poddanych leczeniu chirurgicznemu w postaci prawostronnej hemikolektomii po uprzednio wykonanej appendektomii jest istotnie większa (do 32%) [100]. Niektórzy badacze wykazali, że obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest czynnikiem rokowniczym w ANET [101]. Przerzuty odległe w przebiegu ANET (zwykle do wątroby) występują rzadko [90, 91].

Tabela 7. Czynniki prognostyczne w guzach neuroendokrynych wyrostka robaczkowego (ANETs) [4, 26, 79, 80, 85, 87, 89–95, 97]

Czynnik prognostyczny	Metoda badania	Oceniany w rutynowej diagnostyce?
Typ histopatologiczny nowotworu, ustalony w oparciu o kryteria WHO z 2019 r.	Ocena mikroskopowa	Tak, obowiązkowo
Wielkość guza	Badanie makroskopowe, ocena w cm	Tak, obowiązkowo
Lokalizacja nowotworu (dystalna połowa wyrostka, proksymalna połowa wyrostka, rozlany naciek w obrębie wyrostka, inna lokalizacja)	Badanie makroskopowe	Tak, obowiązkowo
Naciekanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• tkanki tłuszczowej krezki</li> <li>• zatory nowotworowe w naczyniach limfatycznych i krwionośnych</li> <li>• pni nerwowych</li> </ul>	Ocena mikroskopowa	Tak, obowiązkowo
Martwica	Ocena mikroskopowa	Nie jest wymagana
Stopień złośliwości histologicznej nowotworu ( <i>grade</i> )	Ocena mikroskopowa	Tak, obowiązkowo
Stopień zaawansowania ( <i>stage</i> )	Ocena mikroskopowa według klasyfikacji AJCC/UICC (2017 r.) oraz klasyfikacji ENETS (2007 r.)	Tak, obowiązkowo
Liczba regionalnych węzłów chłonnych i obecność przerzutów w węzłach (w materiale operacyjnym)	Badanie makroskopowe i mikroskopowe	Tak, obowiązkowo
Stan marginesów chirurgicznych (margines wyrostka, margines radialny)	Badanie makroskopowe i mikroskopowe	Tak, obowiązkowo
Indeks mitotyczny	Ocena mikroskopowa	Tak, obowiązkowo
Indeks proliferacyjny Ki-67	Badanie immunohistochemiczne	Tak, obowiązkowo
Chromogranina A	Badanie immunohistochemiczne	Tak, obowiązkowo
Synaptofizyna	Badanie immunohistochemiczne	Tak, obowiązkowo
Markery: cytokeratyny, INSM1, CDX2, somatostatyna, glukagon, SOX10, S100, SATB2, SSTR2A, SSTR5	Badanie immunohistochemiczne	Nie, warunkowo

WHO (World Health Organization) — Światowa Organizacja Zdrowia; AJCC/UICC — American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control; ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) — Europejskie Towarzystwo Guzów Neuroendokrynych; INSM1 — insulinoma associated protein 1; SOX10 — SRY-related HMG-box gene 10; SATB2 — special AT-rich sequence-binding protein 2; SSTR2A (somatostatin receptor type 2A) — receptor somatostatynowy typu 2; SSTR5 (somatostatin receptor type 5) — receptor somatostatynowy typu 5

Stopień złośliwości ANET powinien zostać określony na podstawie kryteriów WHO z 2019 roku [79, 95]. Zaleca się, aby wyznaczać wartość indeksu proliferacyjnego Ki-67 osobno w utkaniu guza pierwotnego, przerzutów regionalnych oraz przerzutów odległych (jeśli dotyczy) [80]. Znaczenia klinicznego oceny stopnia złośliwości w przypadkach ANETs jednoznacznie nie ustalono [102]. Wydaje się, że stopień złośliwości jest czynnikiem rokowniczym w ANET [103]. Należy zaznaczyć, że ANETs w stopniu G2 są zwykle większe, a także częściej naciekają tkankę tłuszczową krezki, naczynia oraz pnie nerwowe [93].

Obraz mikroskopowy często sugeruje rozpoznanie ANET, ale rozpoznanie należy koniecznie potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi z przeciwciałami przeciwko chromograninie A oraz synaptofizynie [81, 83]. ANETs zbudowane z komórek typu L mogą cechować się ekspresją chromograniny B raczej niż CgA [90, 83].

Czynniki prognostyczne w przypadkach ANETs przedstawiono w tabeli 7.

#### Minimalny zakres badań patomorfologicznych

- Minimalny raport histopatologiczny nowotworu neuroendokrynnego wyrostka robaczkowego powinien zawierać:
  - typ histologiczny nowotworu;
  - stopień złośliwości histologicznej nowotworu (*grade*);
  - stopień zaawansowania pTNM opisany na podstawie klasyfikacji AJCC/UICC (2017 r.) oraz w oparciu o klasyfikację ENETS (2007 r.);
  - ocenę marginesów chirurgicznych.
- Rozpoznanie histopatologiczne NEN należy obowiązkowo potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi, oceniając ekspresję markerów neuroendokrynych synaptofizyny i CgA oraz indeks proliferacyjny Ki-67 przy użyciu przeciwciała MIB1 [III, 1]♦.

## 4. Leczenie

### 4.1. Leczenie chirurgiczne

Nowotwory neuroendokryne części przewodu pokarmowego określanej jako *midgut* lokalizują się najczęściej w końcowym odcinku jelita cienkiego lub w wyrostku robaczkowym. SINENs często są małe, występują w postaci wielogniskowej z równoczesnymi przerzutami do wątroby [3, 104, 105]. Przerzuty SINENs do węzłów chłonnych krezki są często znacznie większe niż guzy pierwotne i wiążą się z rozległym zwłóknieniem krezki i reakcją desmoplastyczną [104].

Resekcję guza pierwotnego, regionalnych węzłów chłonnych i towarzyszącego zwłóknienia krezki należy wykonać, jeżeli to możliwe, w każdym stadium zaawansowania guza (tab. 8) [3].

Aby zachować maksymalną długość pozostawionego jelita, należy bardzo dokładnie określić położenie

żyły i tętnicy krezkowej górnej oraz jej odgałęzień. Zaleca się regionalne usunięcie węzłów chłonnych wzdłuż naczyń segmentalnych do ich połączenia z głównym pniem żyły krezkowej górnej. Przerzutowe węzły chłonne często zlokalizowane są wokół naczyń krezkowych górnych i rozległe je otaczają, obejmując korzeń krezki. Poszczególne grupy węzłów chłonnych oraz zakres ich usuwania przedstawiono w tabeli 9.

Operacja paliatywna, cytoredukcyjna guza, jest celowa gdy zmniejsza się masę nowotworu przynajmniej o 90% [3]. W trakcie resekcji jelita i/lub przerzutów do wątroby (w sytuacji gdy możliwa jest cytoredukcja min. 70% masy przerzutów) zaleca się również wykonanie cholecystektomii, szczególnie u pacjentów, u których przewiduje się zastosowanie analogów somatostatyny [3, 104].

W przypadku SINET nie zaleca się operacji laparoskopowych ze względu na obecność zwykle małych

Tabela 8. Postępowanie terapeutyczne w guzach neuroendokrynych jelita cienkiego (SINETs) (zmodyfikowane wg [3])

Zaawansowanie	Miejscowe	Regionalne	Obecność przerzutów odległych	
Stopień	I/II	III	IV	
TNM	T1-3 N0 M0	T4 N0 M0 T1-4 N1 M0	TxNxM1	
Zabieg chirurgiczny	Resekcja radykalna	Resekcja radykalna z zamiarem wyleczenia	Resekcja paliatywna	Bez resekcji
Zakres zabiegu	Radykalny zabieg otwarty lub w wybranych przypadkach resekcja laparoskopowa  Usunięcie: • guza pierwotnego • węzłów chłonnych (wzdłuż naczyń krezkowych górnych, do korzenia krezki)	Radykalny zabieg otwarty  Usunięcie: • guza pierwotnego • węzłów chłonnych (wzdłuż naczyń krezkowych górnych, do korzenia krezki) • usunięcie przerzutów z wątroby	Radykalny zabieg otwarty lub w wybranych przypadkach resekcja laparoskopowa  Usunięcie: • guza pierwotnego • węzłów chłonnych (wzdłuż naczyń krezkowych górnych, do korzenia krezki)  Usunięcie częściowej masy nowotworu	Nieresekcyjność guza
Cel zabiegu		Usunięcie całej masy nowotworowej	Uniknięcie powikłań związanych z guzem  Możliwa poprawa rokowania	

Tabela 9. Grupy węzłów chłonnych w guzach neuroendokrynych jelita cienkiego (SINETs) oraz zalecenia dotyczące ich usuwania [104]

Grupa węzłów	Lokalizacja węzłów chłonnych	Zalecenia
1	Węzły chłonne położone w pobliżu SINET	Standardowo zalecane/wykonywane podczas resekcji segmentu jelita, usunięcie węzłów towarzyszących dystalnym odgałęzieniom tętnicy krezkowej górnej
2	Węzły położone wokół dystalnych odgałęzień tętnicy krezkowej górnej	Zakres usunięcia jak w grupie 1–2 oraz dodatkowo usunięcie węzłów wzdłuż gałęzi proksymalnych tętnicy aż do korzenia krezki
3	Węzły położone wokół proksymalnych odgałęzień tętnicy krezkowej górnej	Guz najczęściej nieresekcyjny, usunięcie grozi uszkodzeniem naczyń i niedokrwieniem jelit, wycięcie tylko w wyjątkowych przypadkach jako cytoredukcja masy w wyspecjalizowanych ośrodkach

i wieloogniskowych zmian, które trudno zidentyfikować w trakcie zabiegu laparoskopowego [3, 104]. Niezbędne jest staranne badanie palpacyjne jelita cienkiego od więzadła Treitza do zastawki krętniczo-kątniczej. Przerzuty do otrzewnej stwierdza się u 20% pacjentów, dlatego należy zwracać uwagę na ich poszukiwanie w miednicy, na esicy, krezce i przeponie [104]. Należy zbadać oba jajniki, aby wykluczyć przerzuty, które mogą powodować zespół rakowiaka.

Diagnostyczna laparotomia zwiadowcza ma zastosowanie w poszukiwaniu niezidentyfikowanych w badaniach przedoperacyjnych zmian ogniskowych w jelicie u chorych objawowych oraz z przerzutami w wątrobie [104].

ANENs są zwykle małych rozmiarów i ich rozpoznanie stawia się często po usunięciu wyrostka robaczkowego. W znacznej części przypadków chorzy nie wymagają dalszego leczenia. Appendektomia jest złotym standardem w stadium I (ENETS TNM) [4, 92, 106]. Leczenie ANENs zależy głównie od wielkości i stopnia naciekania guza pierwotnego oraz obecności czynników ryzyka [106, 107].

Wskazaniem do wykonania prawostronnej hemikolektomii są następujące cechy NET wyrostka robaczkowego (czynniki ryzyka) [4, 106]:

- średnica NET G1/G2 większa niż 2 cm (NETs zakwalifikowane jako co najmniej T3 według ENETS lub T2 wg UICC/AJCC);
- położenie guza u podstawy wyrostka;
- guz każdej wielkości naciekający krezkę wyrostka (MAI, *mesoappendiceal invasion*);
- obecność guza w marginesie cięcia (resekcja R1), brak możliwości oceny doszczętności wycięcia guza lub wątpliwości co do doszczętności jego wycięcia;
- NET G2/G3;
- neuro- i angioinwazja, naciekanie naczyń chłonnych.

Hemikolektomię należy rozważać jako leczenie z wyboru zwłaszcza u młodych pacjentów, a także w przypadku perforacji wyrostka jako możliwość zminimalizowania prawdopodobieństwa rozsiewu komórek guza [92].

W przypadku ANEN z przerzutami do wątroby rekomendowanym postępowaniem jest prawostronna hemikolektomia z usunięciem przerzutów (resekcje nieanatomiczne i anatomiczne) [108]. W przypadku przerzutów mnogich należy rozważyć paliatywne metody usunięcia przerzutów (wycięcie paliatywne, termoablacja, chemoembolizacja i in.) [4, 106].

W przypadku MiNEN i NEC (G3, Ki-67 > 20%) wyrostka robaczkowego zaleca się hemikolektomię, guzy powinny być traktowane i leczone według zaleceń dla gruczolakoraka [4, 69, 106].

### Minimalny zakres leczenia chirurgicznego:

1. Leczeniem chirurgicznym w guzach jelita cienkiego jest doszczętne usunięcie guza w granicach zdrowych tkanek wraz z węzłami chłonnymi [IV, 1]♦.
2. W leczeniu paliatywnym należy rozważyć postępowanie cytoredukcyjne w czynnych hormonalnie guzach [V, 2A]♦.
3. W guzach wyrostka robaczkowego mniejszych niż 2 cm, bez czynników ryzyka — wycięcie wyrostka robaczkowego. W guzach o średnicy ponad 2 cm oraz w guzach bardziej zaawansowanych powinno się leczyć za pomocą prawostronnej hemikolektomii [IV, 2A]♦ (ryc. 1).

### 4.2. Leczenie farmakologiczne objawowe

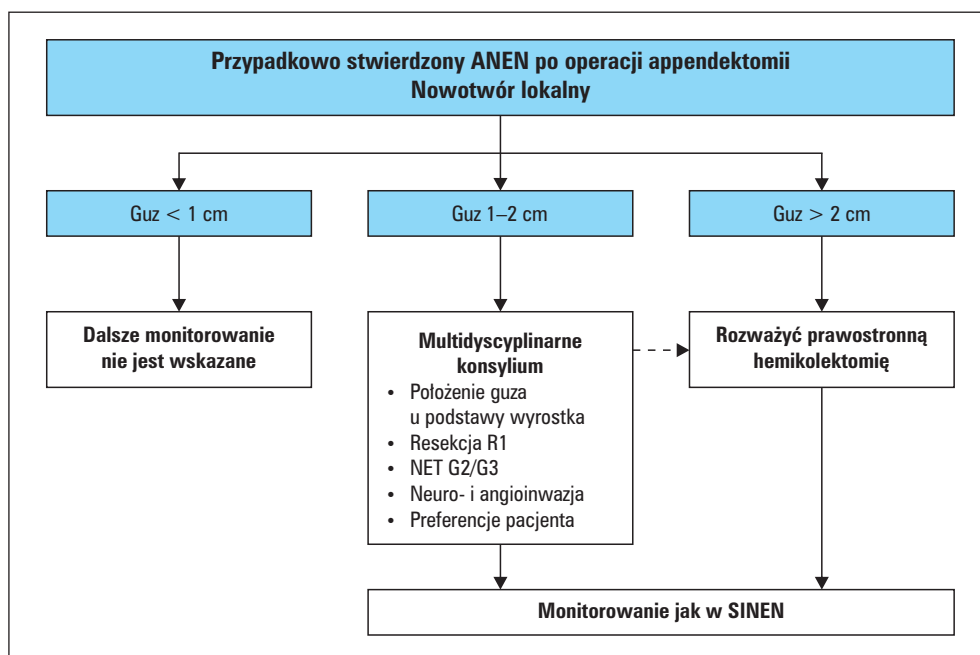
#### 4.2.1. Leczenie objawowe w zespole rakowiaka

Długodziałające analogi somatostatyny (SSAs, *somatostatin analogues*): oktreotyd LAR [10–30 mg domięśniowo (*i.m.*, *intramuscular*) co 4 tygodnie, ale najmniejsza dawka jest rzadko stosowana], lanreotyd Autogel [60–120 mg podskórnie (*s.c.*, *subcutaneous*) co 4 tygodnie, ale najmniejsza dawka jest rzadko stosowana] są złotym standardem leczenia zespołu rakowiaka (ryc. 2). U pacjentów, u których analog somatostatyny zapewnia dobrą kontrolę objawów w zespole rakowiaka, lanreotyd można wstrzykiwać w dawce 120 mg co 42 lub co 56 dni. Przed rozpoczęciem terapii SSAs wykonanie radioizotopowego SRI nie jest konieczne.

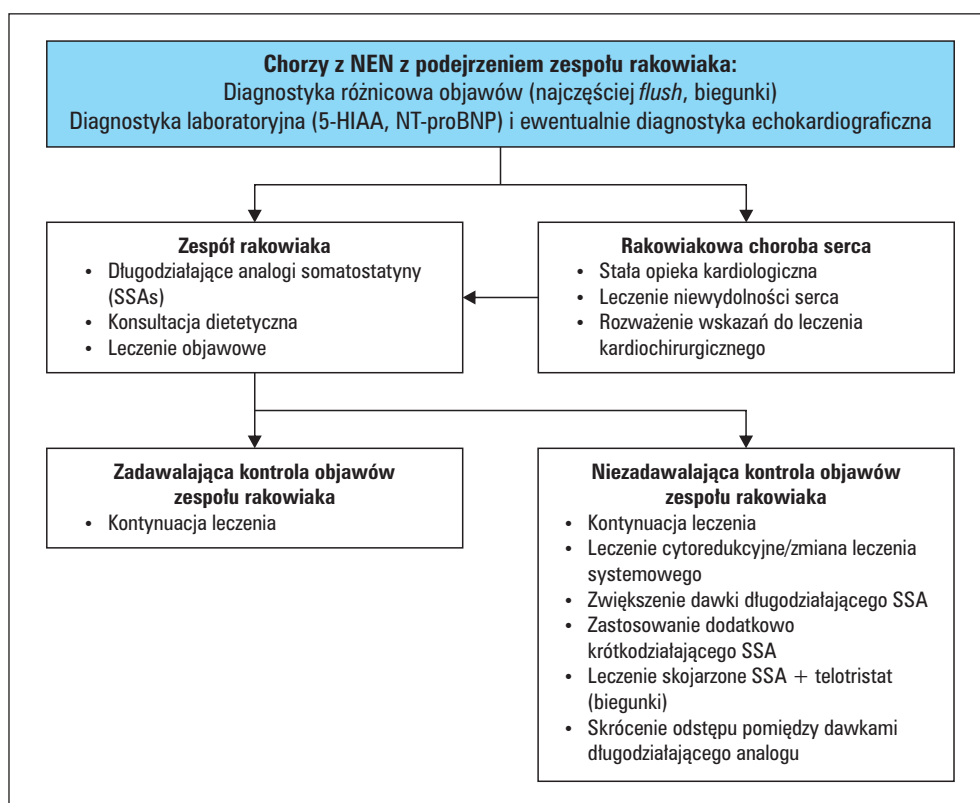
W przypadku braku zadowalającej kontroli objawów przy rutynowym leczeniu długodziałającymi SSAs należy rozważyć: skrócenie okresu pomiędzy podaniami, zwiększenie dawki SSA i/lub zastosowanie dodatkowo krótkodziałającego SSA (oktreotyd, roztwór do wstrzykiwań 100 µg/amp.).

W leczeniu biegunki w przebiegu zespołu rakowiaka zaleca się zastosowanie leku hamującego biosyntezę serotoniny — telotristatu etylowego w skojarzeniu z SSA, jeżeli użycie SSA w monoterapii nie zapewnia wystarczającego opanowania objawów [109–111]. Dotychczas telotristat etylowy nie jest refundowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia, co znacznie ogranicza zastosowanie tego leku.

Ponadto należy rozważyć zmianę leczenia systemowego (w tym zastosowanie celowanej terapii radioligandowej — *patrz niżej*) oraz leczenie cytoredukcyjne (głównie różne metody leczenia lokoregionalnego przerzutów do wątroby). W leczeniu objawowym chorych z zespołem rakowiaka stosuje się również terapie dietetyczne oraz farmakologiczne: loperamid, ondansetron oraz enzymy trzustkowe i witaminy z grupy B przy ich niedoborach [112, 113].



**Rycina 1.** Postępowanie w przypadkowo stwierdzonym nowotworze neuroendokrynnym wyrostka robaczkowego (ANEN, neuroendocrine neoplasm of the appendix) po operacji usunięcia wyrostka robaczkowego. R1 — obecność guza w marginesie cięcia; NET G2/G3 (neuroendocrine tumor G2/G3) — guz neuroendokrynnny G2/G3; SINEN (small intestine neuroendocrine neoplasm) — nowotwór neuroendokrynnny jelita cienkiego



**Rycina 2.** Diagnostyka i leczenie zespołu rakowiaka. NEN (neuroendocrine neoplasm) — nowotwór neuroendokrynnny; 5-HIAA (5-hydroxyindoleacetic acid) — kwas 5-hydroksyindoloctowy; NT-proBNP (N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide) — N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B; SSAs (long-acting somatostatin analogues) — długodziałające analogi somatostatyny



Chorzy z CHD wymagają stałej opieki w referencyjnych ośrodkach kardiologicznych i kardiochirurgicznych.

#### 4.2.2. Leczenie przełomu rakowiaka

Nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących postępowania w trakcie przełomu rakowiaka na podstawie medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM, *evidence-based medicine*). Podstawowe znaczenie ma jak najszybsza terapia z zastosowaniem SSA; najczęściej stosuje się krótkodziałający SSA w dużej dawce dożylnie (oktreotydy: od 25–500  $\mu\text{g/h}$ ; średnio 100–200  $\mu\text{g/h}$ ). W przełomie rakowiaka (zwłaszcza w przebiegu NET typu *foregut*) można również rozważyć stosowanie glikokortykosteroidów oraz leków przeciwhistaminowych. Ponadto konieczne jest intensywne leczenie objawowe: odwodnienia, ostrej niewydolności nerek, hiperkalcemii, nadciśnienia tętniczego lub hipotonii, niewydolności serca, infekcji.

#### 4.2.3. Profilaktyka rozwoju przełomu rakowiaka przed procedurami medycznymi

Nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących przygotowania chorych z SINENs i ANENs do różnych procedur

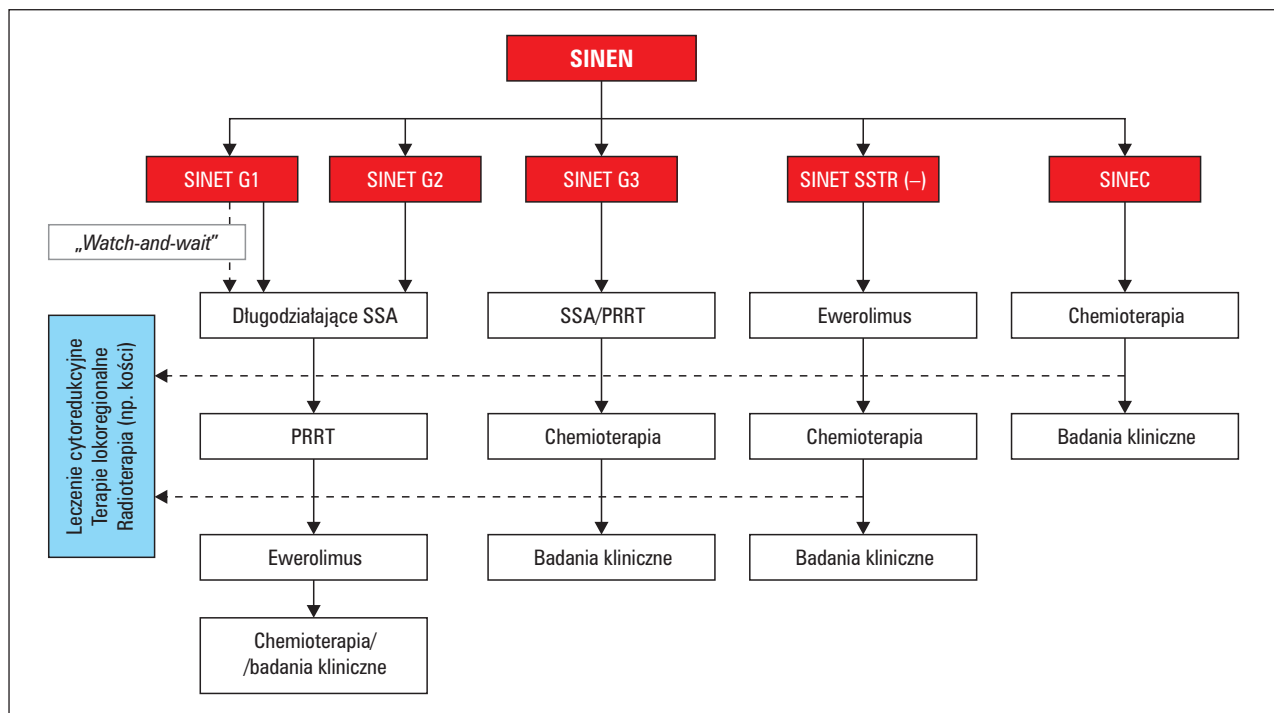
medycznych, w tym operacji, biopsji, endoskopii czy PRRT [88, 114, 115].

U chorych z zespołem rakowiaka należy rozważyć przedoperacyjne zastosowanie krótkodziałających SSAs bez względu na terapię długodziałającymi SSAs (np. oktreotydy 200–300  $\mu\text{g s.c.}$  przed operacją i/lub ciągły wlew 50–100  $\mu\text{g/h}$  w trakcie operacji i/lub 24–48 h po niej). U chorych z CHD wskazana jest konsultacja kardiologiczna. U chorych z nieczynnymi hormonalnie NENs zaleca się, aby podczas operacji był dostępny krótkodziałający SSA, który będzie można podać w niestabilnej sytuacji hemodynamicznej.

#### 4.3. Leczenie systemowe w SINEN w okresie uogólnienia

##### 4.3.1. Długodziałające analogi somatostatyny

Długodziałające SSAs: oktreotydy LAR (30 mg *i.m.* co 4 tygodnie), lanreotydy Autogel (120 mg *s.c.* co 4 tygodnie) są lekami pierwszego rzutu stosowanymi w celu stabilizacji choroby nowotworowej u chorych z wysoko-różnicowanym SINET G1/G2 w okresie uogólnienia [68, 116] (ryc. 3).



**Rycina 3.** Leczenie nowotworów neuroendokrynnych jelita cienkiego (SINENs, small intestine neuroendocrine neoplasms) w okresie uogólnienia. SINET (small intestine neuroendocrine tumour) — guz neuroendokrynny jelita cienkiego; SINET G1 — guz neuroendokrynny jelita cienkiego G1; SINET G2 — guz neuroendokrynny jelita cienkiego G2; SINET G3 — guz neuroendokrynny jelita cienkiego G3; SSTR (somatostatin receptor) — receptor somatostatynowy; SSTR (-) — brak ekspresji receptorów somatostatynowych; SINEC (small intestine neuroendocrine carcinoma) — rak neuroendokrynny jelita cienkiego; SSA (somatostatin analogue) — długodziałający analog somatostatyny; PRRT (peptide receptor radionuclide therapy) — terapia radioizotopowa znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny

### 4.3.2. Terapia radioizotopowa znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny

U chorych z SINET w okresie uogólnienia z progresją w trakcie leczenia SSA, z wysoką ekspresją receptorów somatostatynowych należy rozważyć w pierwszej kolejności leczenie znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny [117]. Kwalifikacja oraz przebieg leczenia odbywa się zgodnie z zasadami opisanymi w *Aktualizacji zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)* [28].

U chorych, u których wynik badania SRI jest ujemny, a stwierdza się gromadzenie [<sup>131</sup>I]mIBG w guzie lub przerzutach, można rozważyć leczenie [<sup>131</sup>I]mIBG [118].

### 4.3.3. Terapie celowane — ewerolimus

Terapia ewerolimusem jest skuteczna u chorych z nieczynnymi hormonalnie wysokozróżnicowanymi NETs przewodu pokarmowego, w tym SINET, w okresie uogólnienia [119]. Terapię ewerolimusem można rozważyć na podstawie wyników badania RADIANT 4 u chorych z uogólnionym SINET w okresie progresji po nieskutecznym leczeniu SSA i nieskuteczności lub niemożności zastosowania innych metod leczenia (w tym PRRT). Jest to również leczenie z wyboru w przypadku braku ekspresji SSTR. W Polsce terapia ewerolimusem w tym wskazaniu nadal nie jest refundowana, co znacząco ogranicza możliwości skutecznego leczenia w tej grupie chorych.

### 4.3.4. Chemioterapia

Z powodu małej skuteczności u chorych z SINEN z przerzutami nie zaleca się chemioterapii. Stosuje się ją wyłącznie w przypadkach zaawansowanych, agresywnie przebiegających z zagrożeniem wydolności narządowej i/lub cechami odróżnicowania się SINET przy nieskuteczności innych metod leczenia. Można rozważyć chemioterapię metronomiczną według schematu CAPTEM (kapecytabina + temozolomid) oparta na niewielkich prospektywnych badaniach II fazy obejmujących niezbyt liczebne grupy chorych [120–122]. W przypadku rzadko występujących NETs G3 jest jedną z preferowanych opcji terapeutycznych.

Szczególną formę ANENs stanowią *goblet cell adenocarcinomas*, które obecnie traktuje się jako formę raków gruczołowych przewodu pokarmowego. Powinno się je leczyć według zasad terapii raków gruczołowych.

Pozostałe informacje dotyczące leczenia systemowego GEP-NENs zawarto w artykule *Aktualizacja zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)* [28].

### Minimalny zakres leczenia farmakologicznego i radioizotopowego SINEN i ANEN

1. Długodziałające SSAs stanowią leczenie z wyboru w przypadku hormonalnie czynnych SINENs (zespołu rakowiaka i przełomu rakowiaka) [II, 1]♦.
2. W przypadku SINET w okresie uogólnienia (hormonalnie czynne i nieczynne) należy zastosować długodziałające SSAs (działanie antyproliferacyjne) [II, 1]♦.
3. U chorych z SINETs w okresie uogólnienia z progresją w trakcie leczenia SSA, z wysoką ekspresją receptorów somatostatynowych, należy rozważyć w pierwszej kolejności terapię radioizotopową, a następnie terapie celowane — ewerolimus [I, 1]♦. U pacjentów z niską ekspresją receptorów somatostatynowych lub jej brakiem wskazana jest terapia celowana.
4. Po wyczerpaniu powyższych dostępnych terapii w wybranych przypadkach można rozważyć chemioterapię jak również w przypadkach zaawansowanych, agresywnie przebiegających z zagrożeniem wydolności narządowej i/lub cechami odróżnicowania się [III, 2B]♦.

## 5. Monitorowanie

Częstość kontrolnych badań obrazowych (trójfazowe badanie CT lub MRI jamy brzusznej oraz SRI) oraz badań laboratoryjnych (CgA i 5-HIAA) zależy od stopnia zróżnicowania i zaawansowania NEN oraz zastosowanego leczenia (tab. 10) [88, 123, 124]. W ocenie przebiegu i skuteczności leczenia chorych z zespołem rakowiaka najważniejsza jest ocena objawów klinicznych. U chorych z CHD badanie echokardiograficzne i ocenę stężenia NT-proBNP należy powtarzać co najmniej co 12 miesięcy. W przypadku progresji choroby serca kontrolne badania obrazowe i biochemiczne należy wykonywać częściej — co 3 miesiące.

### Minimalny zakres badań do monitorowania leczenia i przebiegu choroby:

1. Monitorowanie przebiegu choroby i leczenia powinno być indywidualne dla każdego pacjenta.
2. Należy wziąć pod uwagę przebieg kliniczny, stopień zaawansowania histologicznego i klinicznego choroby oraz zastosowane leczenie [III, 2A]♦.
3. W przypadku wysokozróżnicowanych ANETs o maksymalnej średnicy guza nowotworowego poniżej 1 cm i statusie resekcji (R0) dalsza obserwacja nie jest konieczna [III, 2A]♦.

### Jakość materiału dowodowego i siła zaleceń

♦Jakość materiału dowodowego i siłę zaleceń podano według ESMO i NCCN [125, 126] (Materiały Dodatkowe — tab. S1 i tab. S2).

Tabela 10. Uproszczony schemat badań kontrolnych w nowotworach neuroendokrynych jelita cienkiego (SINENs)

SINEN	CT/MRI jamy brzusznej	SRI/inne badania obrazowe	Badania laboratoryjne	Komentarz
<b>Nowotwór SINEN lokalny i regionalny po doszczętnym leczeniu chirurgicznym</b>				
SINET G1	Początkowo po OP — co 6 m-cy Następnie co 12–24 m-ce	SRI — przed OP, przy podejrzeniu wznowy	CgA, 5-HIAA co 12 m-cy i/lub przy podejrzeniu wznowy	Po 10 latach — rozważyć wskazania do dalszego monitorowania
SINET G2	Początkowo po OP — co 3–6 m-cy Następnie co 12 m-cy	Inne badania (np. CT klatki piersiowej, MRI kręgosłupa) — przy podejrzeniu przerzutów	NSE w przypadku NET G3 co 3 m-ce	
SINET G3	Początkowo po OP — co 2–3 m-ce Następnie co 3–4 m-ce			
<b>Nowotwór SINEN uogólniony po doszczętnym leczeniu chirurgicznym</b>				
SINET G1	Początkowo po OP — co 3–6 m-cy Następnie co 6–12 m-cy			
SINET G2	Początkowo po OP — co 3 m-ce Następnie co 3–6 m-cy	j.w.	j.w.	j.w.
SINET G3	Początkowo po OP — co 2–3 m-ce Następnie co 3–4 m-ce			
<b>Nowotwór SINEN uogólniony nieleczonej chirurgicznie albo po niedoszczętnym leczeniu chirurgicznym</b>				
SINET G1	Początkowo po OP — co 3–6 m-cy Następnie co 6 m-cy	SRI co 12–24 m-ce w przypadku SSTR+ i/lub przy podejrzeniu progresji	CgA, 5-HIAA co 12 m-cy i/lub przy podejrzeniu wznowy	Wskazane ciągle monitorowanie
SINET G2	Początkowo po OP — co 3 m-ce Następnie co 3–6 m-cy	Inne badania (np. CT klatki piersiowej, MRI kręgosłupa) — przy podejrzeniu przerzutów	NT-proBNP co 6–12 m-cy w zespole rakowiaka	
SINET G3	Początkowo po OP — co 2–3 m-ce Następnie co 3–4 m-ce		NSE w NET G3/NEC	
SINEC	Co 2–3 m-ce			

CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa; MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny; SRI (*somatostatin receptor imaging*) — diagnostyka radioizotopowa z zastosowaniem znakowanych radioizotopowo analogów somatostatynowych; SINET (*small intestine neuroendocrine tumour*) — guz neuroendokryny jelita cienkiego; SINET G1 — guz neuroendokryny jelita cienkiego G1; SINET G2 — guz neuroendokryny jelita cienkiego G2; SINET G3 — guz neuroendokryny jelita cienkiego G3; OP — leczenie chirurgiczne; CgA (*chromogranin A*) — chromogranina A; 5-HIAA (*5-hydroxyindoleacetic acid*) — kwas 5-hydroksyindolooctowy; NT-proBNP (*N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide*) — N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B; NSE (*neuron-specific enolase*) — neuroswoista enolaza; SINEC (*small intestine neuroendocrine carcinoma*) — rak neuroendokryny jelita cienkiego

### Konflikt interesów

Oświadczenie o konflikcie interesów można znaleźć w Materiałach Dodatkowych.

### Udział autorów

Wszyscy autorzy przyczynili się do powstania pomysłu, zebrali informacje, zinterpretowali dane, napisali i zaakceptowali ostateczną wersję rękopisu.