



Submitted: 24.04.2022  
Accepted: 25.04.2022  
Early publication date: 30.06.2022

Endokrynologia Polska  
DOI: 10.5603/EPa2022.0053  
ISSN 0423-104X, e-ISSN 2299-8306  
Volume/Tom 73; Number/Numer 3/2022

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

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

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, Medical Pomeranian University in Szczecin, Szczecin, Poland; <sup>2</sup>Department of Endocrinology and Neuroendocrine Tumours, Department of Pathophysiology and Endocrinology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; <sup>3</sup>Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; <sup>4</sup>Chair and Department of Endocrinology, Diabetes and Isotope Therapy, Medical University of Wrocław, Wrocław, Poland; <sup>5</sup>Department of Endocrinology and Neuroendocrine Tumours, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; <sup>6</sup>Tumor Pathology Department, Maria Skłodowska-Curie Memorial National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland; <sup>7</sup>Department of Cardiology and Internal Medicine, Collegium Medicum, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland; <sup>8</sup>Chair of Oncology and Radiotherapy, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; <sup>9</sup>Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland; <sup>10</sup>Chair and Department of Endocrinology, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland; <sup>11</sup>Breast Unit, Maria Skłodowska-Curie Memorial National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland; <sup>12</sup>Department of Endocrinology and Diabetology, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Torun, Bydgoszcz, Poland; <sup>13</sup>Division of Pathophysiology, Department of Pathophysiology and Endocrinology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; <sup>14</sup>Department of Endocrinology and Radioisotope Therapy, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland; <sup>15</sup>Department of Oncology and Radiotherapy, Maria Skłodowska-Curie Memorial National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland; <sup>16</sup>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 Radiology and Nuclear Medicine, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; <sup>25</sup>Department of Oncological Gastroenterology, Maria Skłodowska-Curie Memorial National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland; <sup>26</sup>Department of Endocrinology, Metabolism, and Internal Diseases, Medical University in Poznan, Poznan, Poland; <sup>27</sup>Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior and Administration, Warsaw, 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, Metabolism, and Internal Diseases, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland; <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



Teresa Starzyńska, MD PhD, Professor of Medicine, Department of Gastroenterology, Medical Pomeranian University in Szczecin, ul. Uni Lubelskiej St. 1, 71-252 Szczecin, Poland, tel/fax: (+48) 91 425 32 11; e-mail: testa@pum.edu.pl

**Abstract**

Colorectal neuroendocrine neoplasms (CRNENs), especially rectal tumours, are diagnosed with increased frequency due to the widespread use of colonoscopy, including screening examinations. It is important to constantly update and promote the principles of optimal diagnostics and treatment of these neoplasms. Based on the latest literature and arrangements made at the working meeting of the Polish Network of Neuroendocrine Tumours (June 2021), this paper includes updated and supplemented data and guidelines for the management of CRNENs originally published in *Endokrynologia Polska* 2017; 68: 250–260. (*Endokrynol Pol* 2022; 73 (3): 584–611)

**Key words:** colorectal neuroendocrine neoplasms; diagnosis; treatment; monitoring

Colorectal neuroendocrine neoplasms (CRNENs) are diagnosed with increasing frequency, mainly due to the widespread use of colonoscopy, including screening examinations [1–9]. Most of these lesions are located in the rectum. An increasing body of evidence suggests that rectal neuroendocrine neoplasms (RNENs) and colon neuroendocrine neoplasms (CNENs) are separate diseases. RNENs are characterised with a low to moderate degree of malignancy, good prognosis, and most of the lesions can be treated endoscopically. On the other hand, CNENs are often aggressive, poorly differentiated neoplasms with a higher degree of malignancy, and unfavourable prognosis, and surgery is the treatment of choice [5, 10].

**1. Epidemiology**

CNENs and RNENs constitute 17.6% and 26.3%, respectively, of all neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract [11, 12].

According to the 2015 Surveillance, Epidemiology and End Result (SEER) register, the incidence of CNEN is 0.35/100,000/year [13]. The mean age of CNEN onset is the seventh decade of life. Women suffer twice as often [14]. The most common location of colon tumours is the caecum [15].

There has been a ten-fold increase in the incidence of RNEN over the past 30 years, and it now amounts to 1.5 cases per 100,000 per year [13]. They are detected once in every 1000–2000 endoscopic examinations [1, 5, 6, 8, 16]. The average age of a patient diagnosed with RNEN is 56 years, and they are predominantly men [17].

**2. Clinical characteristics**

The clinical picture of a CRNEN case is related to its location and stage. These tumours are characterised by the lack of specific hormone secretion [8].

If the neuroendocrine neoplasm (NEN) is located in the colon, the main symptoms include a change in the nature of bowel movements (most often diarrhoea), and in advanced disease, abdominal pain and weight loss [7]. Abdominal pain is caused by the effect of the tumour mass or overgrowth of the connective tissue

(desmoplastic effect). Weakness and decreased exercise tolerance related to blood loss through the gastrointestinal tract may also occur. Gastrointestinal obstruction is possible. At diagnosis, the mean CNEN size is approximately 5 cm. Distant metastases occur in 16–40% of patients [18]. In the case of CNEN, the five-year survival is the lowest among all gastrointestinal neuroendocrine neoplasms and refers to 33–42% of patients after surgical treatment [18].

Most RNENs are asymptomatic and are diagnosed incidentally during colonoscopy [5, 19–21].

Symptoms may include rectal bleeding, itching and discomfort in the area, change in bowel movements, and painful faecal urgency. The vast majority (75–85%) of the lesions are local at diagnosis. Five-year survival is 75–100% depending on the grade of histological maturity, the proliferation index, and the stage of clinical advancement [22]. Most RNENs do not exceed 10 mm at diagnosis. The tumours of this size have a low metastatic potential, but it should be kept in mind that metastases to regional lymph nodes and distant metastases occur in 3% and 1.6% of patients, respectively [23]. The risk of metastasis increases with the lesion size. In tumours of 11–19 mm in size, regional metastases occur in 66% and distant metastases in 50% of patients. However, in tumours of  $\geq 20$  mm in size, the risk of distant metastases is almost 100% [23].

Carcinoid syndrome in RNEN is almost unheard of due to the very rare occurrence of serotonin-secreting cells in this location (0.1%) [2, 24].

A second neoplasm develops in 13% of patients with CNEN [2, 4, 5, 25]. The gastrointestinal system, including the colon, is the most common location for synchronous tumours, while metachronous neoplasms mainly affect the lungs, prostate, and urinary system.

**3. Diagnostics****3.1. Biochemical diagnostics**

We do not have a biochemical marker specific for CRNEN. Determination of serum chromogranin A (CgA) is still the most valuable method of monitoring the disease treatment and prognosis. The CgA concentration may increase and correlate with the severity of the neoplastic disease [26].

Because tumours located in this part of the gastrointestinal tract rarely secrete serotonin, the concentration of 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) in the 24-hour urine collection usually remains within the normal range.

The possibility of using other tests in the diagnosis and monitoring the course of the disease and treatment effects is described in the article *Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)* [27].

#### The minimal consensus statement on biochemical tests:

1. If CRNEN is diagnosed, CgA remains a biochemical marker before the initiation of treatment and during further monitoring [II, 2A]♦.

### 3.2. Pathomorphological diagnosis

Similarly to other gastrointestinal NENs, CRNENs include neoplasms, the common element of which is the ability to produce neuroendocrine markers. These properties are most often confirmed by immunohistochemical tests, demonstrating mainly the presence of synaptophysin and CgA in neoplastic cells. The ability to produce neuroendocrine markers is not a factor determining the biology of these tumours, but only their common property. Based on their clinical course and the response to treatment, they can be divided into two main groups. These are neuroendocrine tumours (NETs) and neuroendocrine carcinomas (NECs). This division of pancreatic neuroendocrine neoplasms (PanNENs), initially proposed in 2017, is based on the assessment of two factors: proliferative activity determined by the Ki-67 proliferation index and the mitotic index, as well as by the histoformative features of neoplastic cells [28, 29]. This division effectively reflects the biological differences stemming from various genetic disorders in these groups. For example, in the NET group there are no mutations in the TP53 and RB genes, which are observed in the NEC group. Moreover, NECs, unlike NETs, respond well to platinum-based chemotherapy [30].

The group of well-differentiated NETs, due to proliferative activity defined by the Ki-67 proliferation index and the mitotic index, is divided into three subcategories: NETs G1 with the Ki-67 proliferation index < 3% and the mitotic index < 2/2 mm<sup>2</sup>, NETs G2 with the Ki-67 proliferation index in the range 3–20% and the mitotic index in the range 2–20/2 mm<sup>2</sup>, and NETs G3 with higher parameters of proliferative activity. It should be noted that we are not grading the group of poorly differentiated NENs, or NECs, previously graded as NENs G3 [30]. This has led to confusion in the interpretation of NETs G3. It is also worth noting that currently the group

of NETs G3 and NECs has the same lower limit of the Ki-67 proliferation index (above 20%) and no upper limit of the Ki-67 proliferation index. Very rarely, neoplasms with the Ki-67 index of, e.g., 80% can be classified into the NET G3 group, and neoplasms with the Ki-67 index of, e.g., 30% can be classified into the NEC group. The differences between these two groups of neoplasms, which are important from the point of view of treatment and prognosis, are based on cytological and histoformative features.

There are two groups of NECs classified according to their cytological and histological structure: small cell carcinoma (SCC) and large cell neuroendocrine carcinoma (LCNC). The nomenclature suggests significant morphological differences, while in practice this distinction is sometimes difficult, sometimes even impossible, especially when we are dealing with a small biopsy specimen. Due to the currently used treatment regimen, which is the same for both types of carcinomas, the appropriate procedure in difficult cases and the availability of only a small specimen is the diagnosis of poorly differentiated neuroendocrine carcinoma (without taking into account the division into two groups).

The Ki-67 proliferation index in neuroendocrine tumours is often uneven; therefore, the assessment is performed in the areas of the highest intensity, the so-called hot spots. For this reason, when we are dealing with a small section of neoplastic tissue, and not the entire tumour, the degree of differentiation may change after assessing the entire tumour in the postoperative material. The method of assessment of the mitotic index and Ki-67 proliferation index is presented in the pathomorphological part of the *Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)* [27].

As in other parts of the gastrointestinal tract, there also occur tumours in the large intestine with a mixed histological structure, including neuroendocrine and non-neuroendocrine tissues. Such tumours are classified as mixed neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasms (MiNENs). In the large intestine, these neoplasms occur mainly as tumours composed of components of adenocarcinoma and neuroendocrine carcinoma. For this reason, they were formerly referred to as mixed adenoneuroendocrine carcinomas (MANECs). To classify the neoplasm to the MiNEN group, it is assumed that each component should constitute at least 30% of the tumour tissue. In cases that do not meet the quantitative criteria, the presence of a minority component should be considered in the diagnosis, especially when it is a neuroendocrine carcinoma component. In MiNEN, both components

must be invasive. Thus, the presence of NEN tissue within the adenoma does not classify it as mixed tumour. There are rare cases when both neoplastic tissues do not constitute a single tumour with two components, but two independent tumours. Such tumours are not classified as MiNEN; they are referred to as “collision tumours”, and each component is described and graded separately. Neuroendocrine differentiation sometimes occurs in relapses of non-neuroendocrine cancers after treatment. These tumours also do not belong to the MiNEN group.

The presence of cells with neuroendocrine properties can be confirmed in immunohistochemical tests in 50% of cancers typical for the gastrointestinal system, but they do not constitute a basis for the diagnosis of NET. The histopathological structure, confirmed in immunohistochemical tests, is of decisive importance. Colon NETs are most often composed of serotonin-producing cells (EC-cells), which, histologically, form nest structures with peripheral nuclear palisades, similarly to tumours composed of histamine-producing cells (ECL-cell). These cells with eosinophilic cytoplasm demonstrate a strong positive reaction with the presence of CgA and synaptophysin. More rarely, NETs are composed of L-cells forming trabecular structures that are characterised with a positive immunohistochemical reaction to the presence of synaptophysin and, only focally, a weakly positive reaction to the presence of CgA, similarly to NEC. Tumours composed of these cells are more common in the rectum; therefore, synaptophysin is a more sensitive marker of immunohistochemical neuroendocrine differentiation for tumours located in this area.

CRNETs often demonstrate the presence of CDX2 in immunohistochemical tests, which is sometimes useful in the search for a primary tumour in the presence of metastases of a neuroendocrine tumour from an unknown primary site. Unfortunately, some of these tumours also demonstrate the presence of TTF1, an antigen associated mainly with lung and thyroid cancers.

The 2019 World Health Organization (WHO) histopathological classification of colorectal neuroendocrine neoplasms is presented in Table 1 [32].

The final postoperative histopathological report must include an assessment of the tumour–node–metastasis (TNM) staging. In the case of neuroendocrine tumours, due to biological differences in relation to carcinomas, separate staging classification is used. Currently, the 2019 WHO TNM classification of gastrointestinal tumours is accepted, which in the case of colon tumours coincides with the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and Union for International Cancer Control (UICC)

**Table 1. 2019 World Health Organization (WHO) classification of colorectal neuroendocrine neoplasms [32]**

<b>Neuroendocrine tumour NOS (8240/3)</b>
Neuroendocrine tumours, grade 1 (G1) (8240/3)
Neuroendocrine tumours, grade 2 (G2) (8249/3)
Neuroendocrine tumours, grade 3 (G3) (8249/3)
L-cell tumour (8152/3)
Glucagon-like peptide-producing tumour (98152/3)
PP/PYY-producing tumour (8241/3)
Enterochromaffin-cell carcinoid (8241/3)
Serotonin-producing tumour (8241/3)
<b>Neuroendocrine carcinoma (8246/3)</b>
Large cell neuroendocrine carcinoma (8013/3)
Small cell neuroendocrine carcinoma (8041/3)
<b>Mixed neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN) (8154/3)</b>

classifications [32–34] (Tab. 2). NEC and MiNEN are graded as non-neuroendocrine carcinomas.

An important parameter in the CRNEN histopathological report is the assessment of the proximal, distal, and peripheral margins. The peripheral margin is assessed in the parts of the gastrointestinal tract not covered with serosa. It must be emphasised that during the macroscopic assessment of the surgical specimen, it should be marked with ink. It is recommended that the distance from the most deeply infiltrating tumour foci to the peripheral margin line is specified. The presence of residual neoplastic tissue following treatment, denoted by the letter R, is not a necessary factor for the assessment of pTNM and clinical advancement. However, this assessment is very important for further therapeutic decisions, especially in patients with rectal tumours. Due to doubts regarding the minimum width of the surgical margin relative to the tumour, in order to determine the lack of residual tissue at the tumour resection border, this assessment can be characterised according to the scheme proposed by Wittekind [35] (Tab. 3).

#### **Statement on pathomorphological examinations**

The macroscopic assessment method and the principles of collecting specimens for histopathological examination are the same as in the case of other neoplasms. It is included in the standards for the postoperative material processing published by the Polish Society of Pathologists. It is recommended that the final pathology report be a synaptic report, which includes the following:

- name of the procedure during which the specimen was collected;

**Table 2.** The stage of colorectal neuroendocrine tumour 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 [32–34]

<b>T — primary tumour</b>	
pTX	The main tumour has not been assessed
pT1	The tumour is confined to the mucosa and submucosa and does not exceed 2 cm in diameter
pT1a	The tumour is confined to the mucosa and submucosa and does not exceed 1 cm in diameter
pT1b	The tumour is confined to the mucosa and submucosa and its diameter is 1–2 cm
pT2	The tumour infiltrates the muscularis propria or is larger than 2 cm in diameter
pT3	The tumour infiltrates the subserous tissue or the pericolonic and perirectal tissues not covered by the peritoneum
pT4	The tumour infiltrates the peritoneum and other organs
<b>N — regional lymph nodes</b>	
pNX	Regional lymph nodes have not been assessed
pN0	No regional lymph node involvement
pN1	Regional lymph node involvement
<b>M — distant metastases</b>	
pM0	No distant metastases
pM1	The presence of distant metastases <ul style="list-style-type: none"> <li>• M1a — metastases limited to the liver</li> <li>• M1b — metastases to at least one non-hepatic region (e.g. lungs, ovaries, distant lymph nodes, peritoneum, bones)</li> <li>• M1c — metastases both to the liver and to non-hepatic regions</li> </ul>

- macroscopic description of the specimen;
- histopathological diagnosis with International Classification of Disease (ICD) code.

This way of result reporting is transparent, first of all, to clinicians and oncologists. At the same time, because laboratories use various numbering systems for blocks and organs from which the specimens were collected, it is necessary for the report to include information on the labelling of preparations collected from a specific area. This avoids any ambiguity in the case of pathomorphological consultations.

#### Minimal consensus statement on pathomorphological examinations

1. The minimum histopathological report regarding CRNENs should include:
  - histological type of the neoplasm divided into NET, NEC, SCC, LCNC, MiNEN;
  - grade of histological maturity (G) relating to well-differentiated neoplasms (G1, G2, G3) and NECs with the division into large and small cell neuroendocrine carcinoma;
  - pTNM staging according to the TNM, AJCC/UICC classification, 8<sup>th</sup> edition of 2017 (in each case, it is important to provide information on the specific classification used);
  - the assessment of the tumour purity of the surgical margins and their location relative to the tumour;
  - the histopathological diagnosis of NEN must be confirmed by immunohistochemical examinations, assessment of the expression of neuroendocrine markers: synaptophysin and CgA, and Ki-67 proliferation activity using the mindbomb homolog 1 (MIB1) antibody [III, 1]♦.

### 3.3. Location diagnostics

#### 3.3.1. Endoscopic diagnostics

“Classic” white light colonoscopy combined with biopsy for morphological assessment is an essential tool in the diagnosis of CRNENs.

**Table 3.** Assessment of residual neoplastic tissue in the postoperative material according to Wittekind [35]

Assessment of residual tumour tissue (R) after treatment	Presence of tumour tissue
Rx	Presence of residual neoplastic tissue cannot be assessed
R0 > 1 mm	No neoplastic tissue in the resection margin located at a distance larger than 1 mm from the tumour
R0 ≤ 1 mm	No neoplastic tissue in the resection margin located at a distance smaller than or equal to 1 mm from the tumour
R1-dir	Neoplastic tissue present in the resection margin — the resection line runs through the neoplastic infiltration
R2a	Neoplastic tissue visible in macroscopic picture at the site of tumour resection (locally)
R2b	Neoplastic tissue visible in macroscopic picture at a site distant from the tumour (e.g. in a metastatic lymph node cut within the margin of resection)
R2c	Neoplastic tissue visible in macroscopic picture at both sites

Diagnostic efficiency is increased by the use of next-generation image-enhanced endoscopy (IEE), including narrow-band imaging (NBI) and magnifying endoscopy (ME). Image enhancement endoscopy increases the sensitivity of early lesion detection. Additionally, it helps in the differential diagnosis (distinguishing NENs from epithelial lesions), which in turn determines the selection of the optimal treatment method [36]. The most accessible and most frequently used is endoscopic image enhancement with the use of a narrow light band.

In recent years, artificial intelligence has been a significant achievement. Equipping the devices with this type of software significantly increases the sensitivity and specificity of endoscopy [37, 38].

Imaging of the large intestine is also possible with the use of capsule endoscopy; however, in the diagnostics of CRNENs, this method has no practical application at present [39].

In most patients (83%) with CRNEN (compared to other subepithelial lesions), the biopsy is positive because NENs originate from the muscularis mucosae [40]. In patients qualified for endoscopic treatment, biopsy is not recommended, because fibrosis occurring after collecting the specimens may make the procedure more difficult and increase the risk of complications. The collection of material for pathological examinations is necessary before surgical treatment.

The characteristic endoscopic morphological features of CRNEN include polyps growing from a broad base, with a smooth surface, covered with unchanged or injected mucosa with dilated vessels, often yellow/white (in the case of rectal lesions). CNENs are most often advanced lesions macroscopically resembling cancer infiltration, diagnosed early in the form of a polyp/subepithelial tumour. Most RNENs (80%) have the above-described characteristic morphological features [5–8]. The atypical features, occurring in about 20% of cases, include the following: a semi-pedunculated shape, a form resembling a mushroom cap with a central depression, a flat lesion, reddening of the mucosa, and the presence of erosions or ulcerations on the surface. Atypical features occur mainly in lesions larger than 1 cm. Minor NEN lesions (up to 5–7 mm) may resemble a hyperplastic polyp. The use of endoscopy with NBI and/or magnification is helpful in differentiating between both lesions due to the different pit pattern and microvessel image [36]. RNENs are usually single, most often occurring in the middle part. The majority of RNENs (70–80%) are up to 10 mm in size at diagnosis [24]. In 2020, Chen et al. described a new RNEN endoscopic assessment system [41]. The size, shape and surface of the mucosa

**Table 4.** Endoscopic scale of rectal neuroendocrine neoplasms prognosis assessment according to Chen et al. [41]

Endoscopic picture	Number of points
<b>Lesion size</b>	
< 1 cm	0
≥ 1 cm	76
≥ 2 cm	100
<b>Lesion shape</b>	
Non-pedunculated	0
Semi-pedunculated	34
Flat/mushroom-shaped	75
<b>Surface of the mucosa</b>	
Smooth/unchanged	0
With a depression	21
With erosion/ulceration	86

are considered in the scale. The division of individual features is as follows: size < 1 cm, ≥ 1 cm, ≥ 2 cm; shape — sessile, semi-pedunculated, flat/mushroom-shaped; mucosa — smooth, with a depression, erosion/ulceration (Tab. 4). The individual features are assigned points, with a cut-off value of 110. The accuracy of the scale in identifying poor NEN prognosis is high and reaches 95% (change ≥ 110 points).

In the case of NENs located in the rectum, endoscopic ultrasound (EUS) is an important complement to colonoscopy. The latest ENETS (European Neuroendocrine Tumour Society) guidelines recommend EUS in RNENs starting from 5 mm [9]. EUS is recommended in three main clinical situations: at diagnosis — before planned treatment, in the case of incomplete lesion removal — before selecting “rescue” therapy, and as a follow-up examination. The examination is primarily used to determine the degree of local advancement (depth of infiltration of the intestinal wall, assessment of regional lymph nodes for metastases) and is useful in the differential diagnosis [8, 9, 42]. The sensitivity and specificity of this examination in determining the depth of infiltration are 87% and 93%, respectively [6]. A typical picture of NEN in EUS is a well-limited, hypoechoic, homogeneous lesion originating from the muscularis mucosa [43, 44]. After NEN removal, EUS is of little use in assessing the completeness of the procedure or looking for recurrence in the intestinal wall; it is mainly used to assess regional lymph nodes [45].

#### Minimal consensus statement on endoscopic examinations

1. “Classic” colonoscopy with the use of white light with biopsy for morphological evaluation (\* I, 1) (we

do not collect specimens when planning endoscopic treatment).

2. EUS in RNEN  $\geq 5$  mm [IV/V, 2B]♦.
3. colonoscopy using image enhancement techniques — narrow-band imaging and/or magnification (differential diagnosis of NENs and epithelial polyps) [II, 2A]♦.

### 3.3.2. Imaging diagnostics

Imaging diagnostics in patients with CRNEN is primarily used to determine the stage of the disease, and to assess and monitor the effects of treatment. Assessment of the primary lesion in the large intestine is usually based on endoscopic examinations. The following methods are used in imaging diagnostics.

#### *Computed tomography (CT) before and after intravenous administration of a contrast agent*

Multiphase CT examination (native, usually involving the abdominal cavity, in particular the liver) before and after the intravenous administration of a contrast agent, involving the abdominal cavity and pelvis in the arterial phase (approx. 25–30 s) and portal venous phase (approx. 55–75 s), because some highly vascularised NENs are only visible in one phase or the other after intravenous (*i.v.*) administration of the contrast agent. This examination is performed to detect metastatic lesions to regional lymph nodes and distant metastases, as well as in the assessment of NEN infiltration of the neighbouring organs [46, 47].

If there is a suspicion of dissemination of the neoplastic process (in particular, when the primary feature of the primary tumour — pT is assessed as T3–4, and/or N1, Mx), CT of the chest and base of the neck is performed to assess potential metastases.

In the case of lung parenchyma assessment, the examination is performed without administering a contrast agent, in the case of mediastinal assessment, examination before and after the *i.v.* administration of a contrast agent is preferable. Generally, the CT scan of the CNEN is performed in the same way as a standard CT scan for colorectal cancer. In the case of therapy, the standard examination description must include a summary of the effectiveness of therapy based on the Respons Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.0 or RECIST 1.1 criteria [48].

#### *Magnetic resonance imaging (MRI) before and after intravenous administration of a contrast agent*

In patients with CRNETs, MRI mainly concerns the assessment of the pelvis and the abdominal cavity. In selected cases, MRI of the spine, central nervous system (CNS), or whole body should be performed. MRI is very

helpful in the case of suspected metastases in the course of CRNENs due to the excellent contrast resolution, which is superior to that of CT.

MRI is the preferred examination in the assessment of local advancement in the case of RNENs that do not meet the size criterion of the primary lesion as T1a, size  $< 1$  cm with R0  $> 1$  mm or R0  $\leq 1$  mm. Rectal MRI includes all other T1 resections with R1 and R2, and at least T1 moderately differentiated NETs G2. MRI should be performed before and after intravenous administration of a contrast agent (DCE — dynamic contrast enhancement) along with diffusion-weighted imaging (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC) maps.

MRI is the optimal examination to assess the degree of local advancement, it is preferable to CT, it is more easily accessible, and it has a broader scope than EUS in the assessment of pelvic structures. Pelvic MRI should be performed according to a dedicated protocol to assess the rectum, mesorectum, and mesorectal fascia and the presence of regional lymph node metastases.

MRI is more sensitive and specific than CT in detecting metastases to the liver, pelvic lymph nodes, bones, and the CNS.

It is also recommended that MRI of the abdominal cavity be performed alongside chest CT in order to obtain a comprehensive assessment of possible distant metastases, especially small lesions in the liver. If liver metastases can be detected only by MRI, MRI should be used to assess their presence and continued as the main follow-up examination [46].

In patients with liver metastases, additional MRI of the spine or MRI of the whole body may be performed. Whole body MRI is less sensitive in assessing potential metastasis, so segmented MRI is preferred. After the identification of liver metastases, extended MRI is used to identify other potential distant metastases, especially to bone or peritoneal implants. In the case of the latter, the preferred examination is CT with *i.v.* administration of a contrast agent, without filling the loops of the intestine with the contrast agent. In every case, a neutral contrast medium is administered orally (water). The sensitivity of MRI in the detection of focal (metastatic) lesions seems to be similar to that of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) with the use of  $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DOTATATE/TOC (91% vs. 92%), except for the liver, for which MRI sensitivity is higher, 99% vs. 92% and bone 96% vs. 82%, respectively [49].

CNS MRI is recommended in patients with symptoms suggesting metastases to the CNS, which, however, are rare even in gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas (GEP-NECs) (in 4% of patients) [50]. The exception is advanced RNEN, in which metastases

to the CNS should be ruled out each time, in almost every patient.

There is currently no consensus on the need for systematic performance of MRI of the CNS at first diagnosis in patients with advanced CNEC and distant metastases [51].

#### Minimal consensus statement on CT and MRI examinations

1. Multiphase CT examination performed to detect metastatic lesions to regional lymph nodes and distant metastases as well as in the assessment of NEN infiltration of the neighbouring organs [III, 2B]♦.
2. MRI is more sensitive and specific than CT in detecting metastases to the liver, pelvic lymph nodes, bones, and the CNS [III, 2B]♦.

#### 3.3.3. Radioisotope diagnostics

Somatostatin receptor imaging (SRI) is performed by means of scintigraphy (planar, single photon emission computed tomography (SPECT) or single photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT), or PET/CT.

PET/CT imaging with [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-SSA (somatostatin analogue) demonstrates higher sensitivity than scintigraphic examination and should be performed in cases of doubtful or negative results of scintigraphy as a conclusive examination, especially in the case of lesions < 1 cm in size [52, 53]

To assess the stage of advancement, SRI may be considered, especially in patients with T2 or higher clinical progression. In the case of radical surgery, there are no indications for patient follow-up using SRI.

SRI should be performed in all patients qualified for treatment with somatostatin analogues (SSAs) and peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) [54].

Additionally, in the case of negative [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-SSA PET/CT and rapidly growing NETs and NECs, 2-deoxy-2-[fluorine-18]fluoro-D-glucose ([<sup>18</sup>F]FDG) PET/CT is indicated.

High accumulation of [<sup>18</sup>F]FDG is considered a hallmark of malignant neoplasms with high metabolism and proliferation. It correlates with higher stage of advancement and is an independent negative prognostic factor [53, 55, 56].

#### Minimal consensus statement of radioisotope examinations

1. SRI is required to qualify patients for antiproliferative treatment with SSA and PRRT [III, 2B]♦.
2. [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT is indicated in patients with NEC [III, 2B]♦.

## 4. Treatment

### 4.1. Surgical treatment of CNENs

Recommendations for the surgical treatment of CNENs are analogous to the recommendations for the treatment of colon adenocarcinoma [8]. It is recommended that a resection procedure (open or laparoscopic approach) with lymphadenectomy be performed in patients with tumours without distant metastases. In the case of CNENs G1 and G2 with distant metastases (usually to the liver), palliative resection with regional lymphadenectomy or, if possible, cytoreduction of the tumour are recommended, even if complete resection cannot be achieved.

In the case of infiltration of adjacent organs, if technically possible, multi-organ excision combined with left or right hemicolectomy or extension of the procedure according to the extent of the lymphatic drainage is also proposed [8].

#### 4.1.1. Surgical treatment of RNENs

Most RNENs are detected early and can be treated endoscopically.

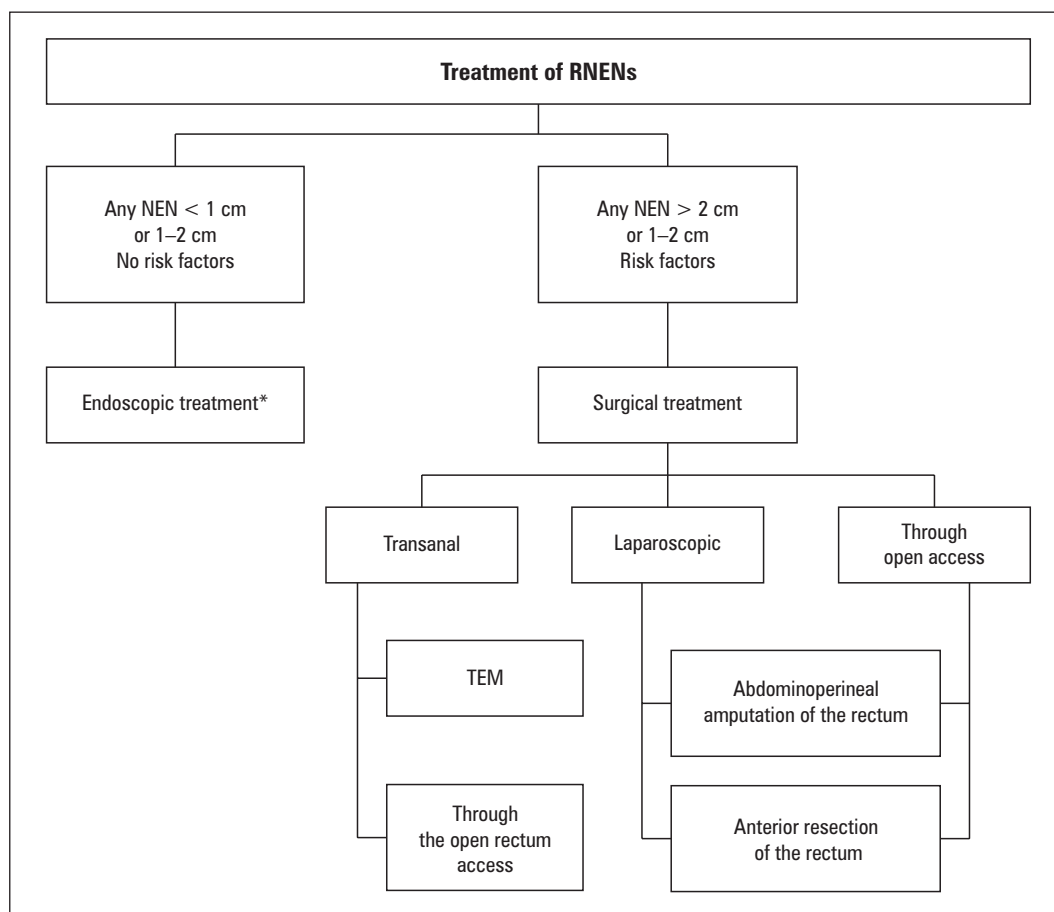
In the case of lesions that do not qualify for endoscopic treatment, the method of choice is local full-thickness resection using transanal endoscopic microsurgery (TEM) or resection of the rectum with the mesorectum using a classic (open) approach or with the use of minimally invasive techniques. The recommended treatment algorithm for rectal neuroendocrine neoplasms is presented in Figure 1 [8].

TEM is mainly used in so-called salvage therapy [57–60]. This treatment is used in the event of failure to achieve radical resection confirmed in pathomorphological examination or uncertainty regarding radical resection following an endoscopic procedure or in the case of local recurrence. Recent data show that endoscopic full-thickness resection (EFTR) is as effective as TEM in these patients [61].

In tumours larger than 2 cm in diameter (and according to some authors even > 1.5 cm), the muscularis mucosa is frequently infiltrated. In these cases, resection is recommended, preserving the sphincters if possible. The procedure of choice is anterior rectal resection with total mesorectal excision (TME) and the possible creation of a protective stoma [8, 62].

Radical resection is also recommended in the presence of other risk factors, including metastases to regional lymph nodes, such as the following: high mitotic index of the tumour (G2, G3, Ki-67 > 2%), infiltration of lymphatic and blood vessels, and positive HES77 expression [23, 63].





**Figure 1.** Modified algorithm for the treatment of rectal neuroendocrine neoplasms (RNENs) in individual cases [8]; NEN — neuroendocrine neoplasm; TEM — transanal endoscopic microsurgery; \*look at Figure 2

In the case of T3 and T4 tumours with local lymph node involvement, it is possible to achieve oncological radicality if there are no distant metastases.

If the tumour is located in the lower part or infiltrates the sphincters, it is advisable to perform abdomino-sacral or abdomino-perineal amputation.

In special situations, especially when the patient does not consent to radical surgery, the optimal solution is to use the TEM technique. However, the patient should be informed that radical rectal resection may be necessary in the event of an unfavourable histopathological examination result of the tumour resected using TEM.

One work has questioned the advantage of radical resection over local excision in the case of RNENs of 10–20 mm in diameter with and without lymph node involvement, because radical excision may have a negative impact on the quality of life [64].

In locally and systemically advanced tumours with distant metastases, radical resection surgeries are not recommended because in this group the survival is 6–9 months from diagnosis [9].

The indication for palliative surgery is tumour bleeding with ineffective local haemostasis or bowel obstruction. In RNETs G1 and G2 with metastases confined to the liver, local tumour excision followed by liver parenchyma resection (metastasectomy) may be considered or, in selected cases, liver transplantation [65].

#### The minimal consensus statement on surgical treatment

1. CNENs, in most cases, require surgery [IV, 2A]♦.
2. RNENs with unfavourable prognostic factors (regardless of size) and tumours 2 cm in diameter or larger require surgical treatment [IV, 2A]♦.

#### 4.2. Endoscopic treatment of CRNENs

Patients with negligible risk of metastasis are eligible for endoscopic treatment of CRNEN. Surgical treatment is recommended in CNEN, even in the case of small/early diagnosed lesions, due to the high risk of metastases [66, 67]. In contrast, most RNENs can be treated endoscopically. At diagnosis, most of these lesions are up to 1 cm in size, which is associated with a very good prognosis [68, 69].

According to the latest reports, the highest R0 resection rates (over 90%) are provided by three main groups of endoscopic methods: modified endoscopic mucosal resection (mEMR), endoscopic submucosal dissection (ESD), and EFTR [61, 70–80]. RNEN removal cannot be performed using classic polypectomy or biopsy forceps due to the very low rate of R0 resections (approximately 30%). Classic endoscopic mucosal resection (EMR), consisting only of injecting fluid under the lesion followed by excision with a standard diathermy loop, should not be performed either, because comparative studies have shown that the modified EMR (mEMR) allows for significantly better results [81].

In rescue therapy (incomplete/uncertain radicality), ESD or EFTR is recommended — with the optimal procedure being full-thickness resection.

Indications for endoscopic treatment of RNENs should primarily take into account the size, stage (T and N), and proliferation index of the tumour (G). The optimal situation assumed by most guidelines is that the physician performing the colonoscopy correctly recognises the neuroendocrine lesion and refers the patient for EUS examination, and then for optimal treatment. However, in clinical practice, the correct diagnosis of RNENs at the time of the first endoscopy concerns only 18–30% of patients. Most lesions are removed incorrectly and non-radically, using a diathermy loop or biopsy forceps — the R0 resection rate is 24–30% [24, 82]. It may also occur that the correct endoscopic method of NEN treatment is used but R0 resection is not achieved.

In the case of RNENs of 5 mm in size and above, EUS should be performed before the planned endoscopic treatment, with assessment of the depth of infiltration and the condition of regional lymph nodes.

Patients with RNEN lesions up to 10 mm in size without risk factors are eligible for endoscopic treatment [74, 75]. The risk factors are as follows: infiltration of the muscular membrane proper, involvement of regional lymph nodes, infiltration of lymphatic and/or blood vessels, and a proliferation index above 2%. In the case of lesions of 10–20 mm in diameter, without muscularis propria infiltration and without metastases to regional lymph nodes, the tumour can be removed endoscopically, and after histopathological evaluation it is possible to decide on further treatment, taking into account (as well as the pathomorphological examination result) the patient's age, general condition, and comorbidities. RNENs greater than 20 mm in size, all NENs G3, and lesions with markers of poor prognosis should undergo radical surgical treatment.

The scale developed by Chen et al. [41] may be useful in the initial endoscopic assessment of RNEN prognosis (Tab. 4).

One of the recommended methods of endoscopic treatment of RNENs is the above-mentioned ESD [75–78]. Considering the fact that ESD is a technically difficult and time-consuming procedure, recent reports on the very good effectiveness of the modified EMR (mEMR) method, achieving R0 resection in over 93% of cases, facilitate the use of this easier procedure, especially in the case of lesions with a diameter of up to 10 mm. There are three main types of mEMR: cap-assisted endoscopic mucosal resection (EMR-C), endoscopic mucosal resection with ligation (EMR-L), and endoscopic mucosal resection with pre-cut of the mucosa around the lesion (EMR-precut) [70–74].

The highest R0 resection rate was achieved using EMR-L.

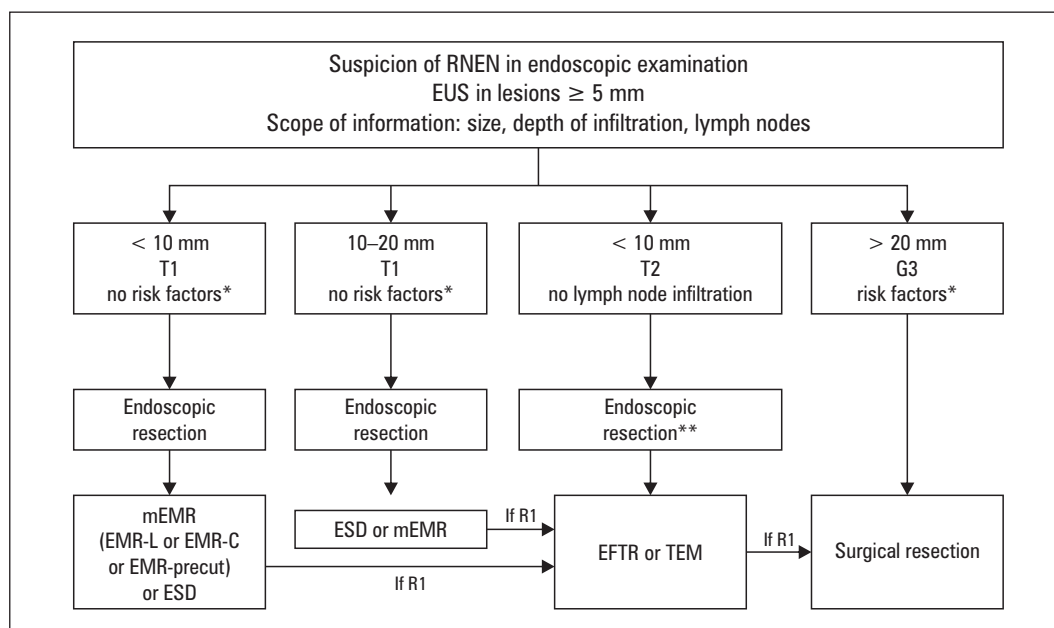
According to the latest publications, EFTR may become the method of choice in the treatment of RNEN due to its high efficiency (100% of R0 resection) and its safety [61, 79, 80].

In a situation where the rectal neuroendocrine lesion has been removed endoscopically and the histopathologist identifies the lack of radicality or cannot confirm the radicality following resection, the patient should be referred for a “rescue” procedure. A rescue endoscopic procedure is possible if there is a visible scar after NEN removal.

The rescue endoscopic procedures include ESD and EFTR. The use of EFTR provides a higher rate of R0 resection (100%) than ESD (90%) [61]. The effectiveness of EFTR is comparable to that of TEM, with a shorter procedure time (18 minutes on average), without the need for general anaesthesia or the use of an operating room [79]. It is worth emphasising that even in the case of small (up to 5 mm) RNENs that had been incorrectly removed with a diathermy loop, neoplastic infiltration was found in the material obtained during rescue treatment in more than 20% of patients [83]. The RNEN endoscopic treatment algorithm is presented in Figure 2 [84].

#### Minimal consensus statement on endoscopic treatment

1. Endoscopic treatment of CRNEN concerns only rectal lesions [IV, 2A]♦.
2. RNENs up to 1 cm in diameter, without invasion of the muscularis propria, and without metastases to regional lymph nodes identified in the EUS constitute the optimal indication for endoscopic treatment [II, 1]♦.
3. RNENs of 1–2 cm in diameter can be removed endoscopically, and after pathomorphological assessment (risk factors) it is possible to decide on further treatment [IV, 2A]♦.
4. mEMR, ESD, and EFTR are the preferred methods [IV, 2A]♦.



**Figure 2.** Algorithm for the endoscopic treatment of rectal neuroendocrine neoplasm (RNEN) [84]. EUS — endoscopic ultrasound; mEMR — modified endoscopic mucosal resection; EMR-L — endoscopic mucosal resection with ligation; EMR-C — cap-assisted endoscopic mucosal resection; EMR-precut — endoscopic mucosal resection with precut of the mucosa around the lesion; ESD — endoscopic submucosal dissection; EFTR — endoscopic full-thickness resection; TEM — transanal endoscopic microsurgery. \*Invasion of the muscularis propria, blood, or lymph vessels; \*\*individual decision based on the patient's condition (age, comorbidities) and preferences

5. EFTR is the most effective endoscopic rescue procedure in the case of the lack of radicality or unconfirmed radicality of endoscopic treatment [IV, 2A]♦.

### 4.3. Pharmacological treatment

#### 4.3.1. Biotherapy

##### Somatostatin analogues

SSAs are used in NENs of the ascending colon. The CLARINET study demonstrated the antiproliferative activity of SSAs in all non-functional, highly or moderately differentiated GEP-NENs (Ki-67 < 10%). Hence, SSAs are the first-line treatment in NETs G1 and G2 [85, 86].

Both octreotide and lanreotide are effective in controlling the hormonal symptoms associated with NETs and inhibiting tumour growth. In clinical trials of the use of SSAs in the treatment of tumours located in the hindgut, there has been little evidence of their efficacy, among others, due to the size of the study group being too small. However, in the case of lesions with exposed somatostatin receptors, the use of SSA should be considered.

##### Targeted therapy — m-TOR inhibitors (everolimus)

Analysis of the subgroup of patients with advanced functional CRNETs (G1/G2) in the RADIANT-2 study demonstrated that the combination of everolimus and octreotide

resulted in a significant increase in progression-free survival [87]. Additionally, the data from the RADIANT-4 study, including patients with non-functional CRNETs G1 and G2, confirmed the effectiveness of m-TOR inhibitors in this group of patients [88].

The m-TOR inhibitors are effective in the treatment of unresectable, locally advanced, and/or metastatic neoplasms that demonstrate progression during active follow-up or SSA therapy, and are recommended by scientific societies. The drug is approved in G1/G2 neoplasms, but currently it is not reimbursed in this indication [89].

#### 4.3.2. Chemotherapy and immunotherapy

The importance of chemotherapy (ChT) in neoplasms with well- and intermediate grade of differentiation (G1/G2) is limited, and its application should apply to neoplasms resistant to other forms of systemic treatment, radioisotope therapy, or radiotherapy (NET G2 with Ki-67 > 10 %, aggressive — progression according to RECIST within 3–6 months, or without SSTR expression).

ChT is primarily indicated in the treatment of patients diagnosed with NEC, as well as those who show features of NET G3 progression. In the case of NECs, the use of platinum derivatives should be standard practice [89].

As well as the combination of cisplatin and etoposide (important especially in small cell neoplasms with high

Ki-67), the use of oxaliplatin (FOLFOX, XELOX) or irinotecan (FOLFIRI, IP) regimens can be considered [90–94]. Temozolomide- and/or capecitabine-based regimens are justified especially in patients with NETs G2/G3 [95, 96].

In some patients with neuroendocrine colorectal neoplasms with a higher degree of biological aggressiveness (including NEC, NET G3), DNA repair disorders, including microsatellite instability (MSI), are identified [97, 98]. Despite many reports on the possibility of using PD-1 inhibitors in this population and the site-agnostic approval of pembrolizumab in this indication, it is argued that the effectiveness of therapy is not equal in every organ location. Considering that the large intestine location is associated with potentially higher efficacy in the treatment of adenocarcinomas, the MSI assessment is indicated in situations where it is necessary to seek effective systemic treatment of advanced disease. Due to the approval of pembrolizumab as monotherapy for metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability (MSI-H) or deficient DNA mismatch repair (dMMR), with very limited data in the population of patients with neuroendocrine neoplasms, consideration of this therapy must include a comprehensive patient assessment and evaluation of the tumour's histoclinical and molecular features. The presence of the MSI-H phenotype in patients after radical treatment may indicate a potentially better prognosis and speak against the considered NEC/NET G3 adjuvant treatment.

#### Minimal consensus statement on pharmacological treatment:

1. In patients with CRNET with symptoms of carcinoid syndrome, SSAs are the drugs of choice [II, 2A]♦.
2. In patients with inoperable, locally advanced, and/or metastatic CRNETs G1/G2 after assessing the disease dynamics, everolimus (currently without direct reimbursement in Poland), PRRT, or independent use of SSA (off-label treatment) should be considered. In patients with Ki-67 > 10% or in the case of further dynamic progression, an attempt at chemotherapy with temozolomide and/or capecitabine is justified [IV, 2A]♦.
3. In patients with NEC or patients with dynamic disease progression, chemotherapy with platinum derivatives is the treatment of choice [II, 2A]♦.

#### 4.4. Radioisotope therapy — PRRT

There are no prospective randomised clinical trials in patients with CRNENs. Few reports come from retrospective studies [99–102]. The observed survival parameters in a Polish multicentre study in this group of patients amounted to PFS 40.6 months and OS 131.2 months and were longer than those previously observed in the literature [100–104].

Qualification for treatment takes place according to 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)* [27].

#### Minimal consensus statement on radioisotope therapy

1. PRRT should be considered in patients with disseminated or unresectable NETs G1/G2 with increased expression of somatostatin receptors confirmed in SRI [III, 2B]♦.

#### 4.5. Treatment monitoring

An endoscopic and imaging follow-up after R0 resection in patients with RNENs is presented in Table 5 [105]. Serum CgA provides additional information: if the elevated concentration observed before tumour resection normalises after surgery and then increases, it may suggest NET recurrence. According to the SEER Norwegian Register Cancer database, RNENs are associated with the best prognosis of all gastrointestinal tumours, with a five-year survival rate of 74–88% [106]. GEP-NENs are typically slow-growing tumours, so tumour marker determination should be performed infrequently, i.e. at intervals ranging from 4 to 12 months; and after radical surgery, every 6 months up to 2 years [20]. According to 2020 NANETS GUIDELINES, monitoring of CgA levels and 5-HIAA excretion should be considered if these results were abnormal at the onset of the disease [107].

#### 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 [108, 109] (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. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med.* 2006; 355(18): 1863–1872, doi: [10.1056/NEJMoa054967](https://doi.org/10.1056/NEJMoa054967), indexed in Pubmed: [17079760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17079760/).
2. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003; 97(4): 934–959, doi: [10.1002/cncr.11105](https://doi.org/10.1002/cncr.11105), indexed in Pubmed: [12569593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12569593/).
3. Modlin IM, Kidd M, Latich I, et al. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology.* 2005; 128(6): 1717–1751, doi: [10.1053/j.gastro.2005.03.038](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.03.038), indexed in Pubmed: [15887161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15887161/).
4. Tichansky DS, Cagir B, Borrazzo E, et al. Risk of second cancers in patients with colorectal carcinoids. *Dis Colon Rectum.* 2002; 45(1): 91–97, doi: [10.1007/s10350-004-6119-y](https://doi.org/10.1007/s10350-004-6119-y), indexed in Pubmed: [11786770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11786770/).

Table 5. Rectal neuroendocrine neoplasm (RNEN) follow-up after R0 resection [105]

Tumour size	Grading	Examination	Incidence	Duration
< 1 cm	1 or 2	No need for follow-up		
< 1 cm	3	Colonoscopy	Annual	For 5 years
1–2 cm	Regardless of grade	Colonoscopy	After 12 months then every 5 months	For 5 years
		EUS	After 12 months	
		MRI	After 12 months	
> 2 cm	1 or 2	Colonoscopy	Every year	For 5 years
		EUS	Every year	For 5 years
		MRI	Every year	For 5 years
> 2 cm	3	Colonoscopy	Every 4–6 months for a year, then every year	For 5 years
		EUS		For 5 years
		MRI		For 5 years

EUS — endoscopic ultrasound; MRI — magnetic resonance imaging

- Bogacka B, Marlicz W, Bialek A, et al. Trends in colorectal neuroendocrine tumors: A 10 years review. *Gut*. 2009; 58: A296.
- Kamiński MF, Polkowski M, Regula J, et al. Prevalence and endoscopic features of rectal neuro-endocrine tumours among 50 148 participants of the Polish Colorectal-Cancer Screening Programme. *Gut*. 2007; 56: A310.
- Caplin M, Sundin A, Nillson O, et al. Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012; 95(2): 88–97, doi: [10.1159/000335594](https://doi.org/10.1159/000335594), indexed in Pubmed: [22261972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22261972/).
- Starzyńska T, Londzin-Olesik M, Baldys-Waligórska A, et al. Colorectal neuroendocrine neoplasms — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol*. 2017; 68(2): 250–260, doi: [10.5603/EP.2017.0019](https://doi.org/10.5603/EP.2017.0019), indexed in Pubmed: [28540975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28540975/).
- Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, et al. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(2): 139–143, doi: [10.1159/000443166](https://doi.org/10.1159/000443166), indexed in Pubmed: [26730835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26730835/).
- Zhang Yu, Chen HY, Zhou XL, et al. Diagnostic efficacy of the Japan Narrow-band-imaging Expert Team and Pit pattern classifications for colorectal lesions: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2020; 26(40): 6279–6294, doi: [10.3748/wjg.v26.i40.6279](https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i40.6279), indexed in Pubmed: [33177800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33177800/).
- 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32151355/).
- Federspiel B, Burke A, Sobin L, et al. Rectal and colonic carcinoids. A clinicopathologic study of 84 cases. *Cancer*. 1990; 65(1): 135–140, doi: [10.1002/1097-0142\(19900101\)65:1<135::aid-cnrc2820650127>3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900101)65:1<135::aid-cnrc2820650127>3.0.co;2-a), indexed in Pubmed: [2293859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2293859/).
- 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34554237/).
- Rosenberg J, Welch J. Carcinoid tumors of the colon. *Am J Surg*. 1985; 149(6): 775–779, doi: [10.1016/s0002-9610\(85\)80184-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(85)80184-7), indexed in Pubmed: [2409828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2409828/).
- Anthony LB, Strosberg JR, Klimstra DS, et al. North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors (nets): well-differentiated nets of the distal colon and rectum. *Pancreas*. 2010; 39(6): 767–774, doi: [10.1097/MPA.0b013e3181ec1261](https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181ec1261), indexed in Pubmed: [20664474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20664474/).
- Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. *Cancer*. 2005; 103(8): 1587–1595, doi: [10.1002/cncr.20939](https://doi.org/10.1002/cncr.20939), indexed in Pubmed: [15742328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15742328/).
- Yoon SN, Yu CS, Shin UiS, et al. Clinicopathological characteristics of rectal carcinoids. *Int J Colorectal Dis*. 2010; 25(9): 1087–1092, doi: [10.1007/s00384-010-0949-y](https://doi.org/10.1007/s00384-010-0949-y), indexed in Pubmed: [20397020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20397020/).
- Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008; 26(18): 3063–3072, doi: [10.1200/JCO.2007.15.4377](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4377), indexed in Pubmed: [18565894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18565894/).
- Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. *World J Gastrointest Oncol*. 2020; 12(8): 791–807, doi: [10.4251/wjgo.v12.i8.791](https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i8.791), indexed in Pubmed: [32879660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32879660/).
- Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6): 471–487, doi: [10.3322/caac.21493](https://doi.org/10.3322/caac.21493), indexed in Pubmed: [30295930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30295930/).
- Modlin I, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer*. 2000; 79(4): 813–829, doi: [10.1002/\(sici\)1097-0142\(19970215\)79:4<813::aid-cnrc19>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19970215)79:4<813::aid-cnrc19>3.0.co;2-2), indexed in Pubmed: [9024720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9024720/).
- Jetmore AB, Ray JE, Gathright JB, et al. Rectal carcinoids: the most frequent carcinoid tumor. *Dis Colon Rectum*. 1992; 35(8): 717–725, doi: [10.1007/BF02050318](https://doi.org/10.1007/BF02050318), indexed in Pubmed: [1643994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1643994/).
- Gleeson FC, Levy MJ, Dozois EJ, et al. Endoscopically identified well-differentiated rectal carcinoid tumors: impact of tumor size on the natural history and outcomes. *Gastrointest Endosc*. 2014; 80(1): 144–151, doi: [10.1016/j.gie.2013.11.031](https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.11.031), indexed in Pubmed: [24462168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24462168/).
- Fine C, Roquin G, Terrebbonne E, et al. Endoscopic management of 345 small rectal neuroendocrine tumours: A national study from the French group of endocrine tumours (GTE). *United European Gastroenterol J*. 2019; 7(8): 1102–1112, doi: [10.1177/2050640619861883](https://doi.org/10.1177/2050640619861883), indexed in Pubmed: [31662867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31662867/).
- Melen-Mucha G, Mucha S, Komorowski J. Early detection of gastric GIST tumor in a patient with rectal neuroendocrine cancer — a case report. 8th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease, 9–11 March 2011, Lisbon, Portugal. *Neuroendocrinology*. 2011; 94(Suppl 1): 36–37.
- Kölby L, Bernhardt P, Swärd C, et al. Chromogranin A as a determinant of midgut carcinoid tumour volume. *Regul Pept*. 2004; 120(1–3): 269–273, doi: [10.1016/j.regpep.2004.03.017](https://doi.org/10.1016/j.regpep.2004.03.017), indexed in Pubmed: [15177946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15177946/).
- Kos-Kudła B, Foltyn W, Malczewska A, et al. Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol*. 2022; 73(3): 387–423, doi: [10.5603/EPa.2022.0049](https://doi.org/10.5603/EPa.2022.0049).
- Klöppel G, Couvelard A, Hruban RH, et al. Tumours of the endocrine pancreas. In: Lloyd RV, Hruban RH, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, eds WHO. ed. *Classification of the Tumours of Endocrine Organs*. 4th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2017: 175–207.
- Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH, et al. other Knowledge Network members. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. 2015; 22(4): 657–664, doi: [10.1530/ERC-15-0119](https://doi.org/10.1530/ERC-15-0119), indexed in Pubmed: [26113608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26113608/).
- Fazio N, Milione M. Heterogeneity of grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas: New insights and treatment implications. *Cancer Treat Rev*. 2016; 50: 61–67, doi: [10.1016/j.ctrv.2016.08.006](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.08.006), indexed in Pubmed: [27636009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27636009/).
- Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol*. 2018; 31(12): 1770–1786, doi: [10.1038/s41379-018-0110-y](https://doi.org/10.1038/s41379-018-0110-y), indexed in Pubmed: [30140036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30140036/).
- WHO Classification of Tumours Editorial Boards. Digestive system tumours. In: WHO classification of tumours series. 5th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019.

33. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. TNM classification of malignant tumours. 8th ed. Wiley Blackwell, Oxford 2017: Wiley.
34. Woltering EA, Bergsland EK, Beyer DT, et al. Neuroendocrine tumors of the jejunum and ileum. American Joint Committee on Cancer 2017. In: Amin MB, ed. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Springer, New York 2017: 375–387.
35. Wittekind C, Compton C, Quirke P, et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer*. 2009; 115(15): 3483–3488, doi: [10.1002/cncr.24320](https://doi.org/10.1002/cncr.24320), indexed in Pubmed: [19536900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19536900/).
36. Lin CK, Chung CS, Huang WC. Rectal carcinoid tumour observed by magnifying colonoscopy with narrow band imaging. *Dig Liver Dis*. 2014; 46(7): e7, doi: [10.1016/j.dld.2013.12.003](https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.12.003), indexed in Pubmed: [24411486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24411486/).
37. Mori Y, Kudo SE, Misawa M, et al. Simultaneous detection and characterization of diminutive polyps with the use of artificial intelligence during colonoscopy. *VideoGIE*. 2019; 4(1): 7–10, doi: [10.1016/j.vgie.2018.10.006](https://doi.org/10.1016/j.vgie.2018.10.006), indexed in Pubmed: [30623149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30623149/).
38. Mori Y, Kudo SE, East JE, et al. Cost savings in colonoscopy with artificial intelligence-aided polyp diagnosis: an add-on analysis of a clinical trial (with video). *Gastrointest Endosc*. 2020; 92(4): 905–911.e1, doi: [10.1016/j.gie.2020.03.3759](https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.03.3759), indexed in Pubmed: [32240683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32240683/).
39. Hosoe N, Limpias Kamiya KJL, Hayashi Y, et al. Current status of colon capsule endoscopy. *Dig Endosc*. 2021; 33(4): 529–537, doi: [10.1111/den.13769](https://doi.org/10.1111/den.13769), indexed in Pubmed: [32542702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32542702/).
40. Hawes RH, Fockens P, Varadarajulu S. Endosonography. Saunders Elsevier 2015.
41. Chen L, Guo Yu, Zhang Y, et al. Development of a novel scoring system based on endoscopic appearance for management of rectal neuroendocrine tumors. *Endoscopy*. 2021; 53(7): 702–709, doi: [10.1055/a-1274-0161](https://doi.org/10.1055/a-1274-0161), indexed in Pubmed: [32992347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32992347/).
42. Fu KI, Mashimo Y, Matsuda T, et al. Is endoscopic ultrasonography necessary for depth evaluation of rectal carcinoid tumors [10.1007/s10350-006-0589-z](https://doi.org/10.1007/s10350-006-0589-z), indexed in Pubmed: [16752204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16752204/).
43. Gu Q, Lin YM, Cen Li, et al. Endoscopic ultrasonography is useful in the diagnosis and treatment of rectal neuroendocrine neoplasms: a case series. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2019; 20(10): 861–864, doi: [10.1631/jzus.B1900168](https://doi.org/10.1631/jzus.B1900168), indexed in Pubmed: [31489805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31489805/).
44. Hamada Y, Tanaka K, Hattori A, et al. Clinical utility of endoscopic submucosal dissection using the pocket-creation method with a Hook-Knife and preoperative evaluation by endoscopic ultrasonography for the treatment of rectal neuroendocrine tumors. *Surg Endosc*. 2022; 36(1): 375–384, doi: [10.1007/s00464-021-08292-6](https://doi.org/10.1007/s00464-021-08292-6), indexed in Pubmed: [33492506](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33492506/).
45. Stier MW, Chapman CG, Shamah S, et al. Endoscopic resection is more effective than biopsy or EUS to detect residual rectal neuroendocrine tumor. *Endosc Int Open*. 2021; 9(1): E4–E8, doi: [10.1055/a-1300-1017](https://doi.org/10.1055/a-1300-1017), indexed in Pubmed: [33403229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33403229/).
46. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology*. 2017; 105(3): 212–244, doi: [10.1159/000471879](https://doi.org/10.1159/000471879), indexed in Pubmed: [28355596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28355596/).
47. Ronot M, Cuccioli F, Dioguardi Burgio M, et al. Neuroendocrine liver metastases: Vascular patterns on triple-phase MDCT are indicative of primary tumour location. *Eur J Radiol*. 2017; 89: 156–162, doi: [10.1016/j.ejrad.2017.02.007](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.02.007), indexed in Pubmed: [28267533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28267533/).
48. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45(2): 228–247, doi: [10.1016/j.ejca.2008.10.026](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026), indexed in Pubmed: [19097774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/).
49. Schraml C, Schwenzler NE, Sperling O, et al. Staging of neuroendocrine tumours: comparison of [Ga]DOTATOC multiphase PET/CT and whole-body MRI. *Cancer Imaging*. 2013; 13: 63–72, doi: [10.1102/1470-7330.2013.0007](https://doi.org/10.1102/1470-7330.2013.0007), indexed in Pubmed: [23466785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23466785/).
50. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol*. 2013; 24(1): 152–160, doi: [10.1093/annonc/mds276](https://doi.org/10.1093/annonc/mds276), indexed in Pubmed: [22967994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22967994/).
51. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(2): 186–194, doi: [10.1159/000443172](https://doi.org/10.1159/000443172), indexed in Pubmed: [26731334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26731334/).
52. Kunikowska J, Lewington V, Krolcicki L. Optimizing Somatostatin Receptor Imaging in Patients With Neuroendocrine Tumors: The Impact of 99mTc-HYNICTOC SPECT/SPECT/CT Versus 68Ga-DOTATATE PET/CT Upon Clinical Management. *Clin Nucl Med*. 2017; 42(12): 905–911, doi: [10.1097/RLU.0000000000001877](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001877), indexed in Pubmed: [29076910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29076910/).
53. Ambrosini V, Kunikowska J, Baudin E, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms. *Eur J Cancer*. 2021; 146: 56–73, doi: [10.1016/j.ejca.2021.01.008](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.01.008), indexed in Pubmed: [33588146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33588146/).
54. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, et al. Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogues. *Neuroendocrinology*. 2017; 105(3): 295–309, doi: [10.1159/000475526](https://doi.org/10.1159/000475526), indexed in Pubmed: [28402980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28402980/).
55. Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2010; 16(3): 978–985, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-09-1759](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1759), indexed in Pubmed: [20103666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20103666/).
56. Bahri H, Laurence L, Edeline J, et al. High prognostic value of 18F-FDG PET for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a long-term evaluation. *J Nucl Med*. 2014; 55(11): 1786–1790, doi: [10.2967/jnumed.114.144386](https://doi.org/10.2967/jnumed.114.144386), indexed in Pubmed: [25286923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25286923/).
57. Dąbkowski K, Szczepkowski M, Kos-Kudła B, et al. Endoscopic management of rectal neuroendocrine tumours. How to avoid a mistake and what to do when one is made? *Endokrynol Pol*. 2020; 71(4): 343–349, doi: [10.5603/EPa2020.0045](https://doi.org/10.5603/EPa2020.0045), indexed in Pubmed: [32852049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32852049/).
58. Chen WJ, Wu N, Zhou JL, et al. Full-thickness excision using transanal endoscopic microsurgery for treatment of rectal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(30): 9142–9149, doi: [10.3748/wjg.v21.i30.9142](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i30.9142), indexed in Pubmed: [26290641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26290641/).
59. Shao Q, Lin G, Qiu H. [Transanal endoscopic microsurgery for treatment of rectal neuroendocrine tumors]. *Zhonghua Wei Chang Wei Ke Za Zhi*. 2017; 20(9): 1009–1014, indexed in Pubmed: [28900991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28900991/).
60. Kumar AS, Sidani SM, Kolli K, et al. Transanal endoscopic microsurgery for rectal carcinoids: the largest reported United States experience. *Colorectal Dis*. 2012; 14(5): 562–566, doi: [10.1111/j.1463-1318.2011.02726.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2011.02726.x), indexed in Pubmed: [21831099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21831099/).
61. Meier B, Albrecht H, Wiedbrauck T, et al. Full-thickness resection of neuroendocrine tumors in the rectum. *Endoscopy*. 2020; 52(1): 68–72, doi: [10.1055/a-1008-9077](https://doi.org/10.1055/a-1008-9077), indexed in Pubmed: [31614372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31614372/).
62. Szczepkowski M, Banasiewicz T, Krokowicz P, et al. et al. Polski konsensus w sprawie stomii protekcyjnej. *Przeg Chir*. 2014; 86: 717–741.
63. Jernman J, Hagström J, Mäenpää H, et al. Expression of Stem Cell-associated Marker HES77 in Rectal Neuroendocrine Tumors. *Anticancer Res*. 2015; 35(7): 3767–3772, indexed in Pubmed: [26124320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26124320/).
64. Al-Jiffry BO, Al-Malki O. Neuroendocrine small cell rectal cancer metastasizing to the liver: a unique treatment strategy, case report, and review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2013; 11: 153, doi: [10.1186/1477-7819-11-153](https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-153), indexed in Pubmed: [23844568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23844568/).
65. Ringe B, Lorf T, Döpkens K, et al. Treatment of hepatic metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of liver transplantation. *World J Surg*. 2001; 25(6): 697–699, doi: [10.1007/s00268-001-0016-5](https://doi.org/10.1007/s00268-001-0016-5), indexed in Pubmed: [11376400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11376400/).
66. Pavel M, O’Toole D, Costa F, et al. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(2): 172–185, doi: [10.1159/000443167](https://doi.org/10.1159/000443167), indexed in Pubmed: [26731013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26731013/).
67. Al-Natour RH, Saund MS, Sanchez VM, et al. Tumor size and depth predict rate of lymph node metastasis in colon carcinoids and can be used to select patients for endoscopic resection. *J Gastrointest Surg*. 2012; 16(3): 595–602, doi: [10.1007/s11605-011-1786-1](https://doi.org/10.1007/s11605-011-1786-1), indexed in Pubmed: [22143420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22143420/).
68. Zhao B, Hollandsworth HM, Lopez NE, et al. Outcomes for a Large Cohort of Patients with Rectal Neuroendocrine Tumors: an Analysis of the National Cancer Database. *J Gastrointest Surg*. 2021; 25(2): 484–491, doi: [10.1007/s11605-020-04525-6](https://doi.org/10.1007/s11605-020-04525-6), indexed in Pubmed: [32016672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32016672/).
69. Ngamruengphong S, Kamal A, Akshintala V, et al. Prevalence of metastasis and survival of 788 patients with T1 rectal carcinoid tumors. *Gastrointest Endosc*. 2019; 89(3): 602–606, doi: [10.1016/j.gie.2018.11.010](https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.11.010), indexed in Pubmed: [30447216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30447216/).
70. Gu MG, Lee SiH. [Endoscopic Treatment Outcome of Rectal Neuroendocrine Tumors Removed by Ligation-assisted Endoscopic Submucosal Resection]. *Korean J Gastroenterol*. 2018; 72(3): 128–134, doi: [10.4166/kjg.2018.72.3.128](https://doi.org/10.4166/kjg.2018.72.3.128), indexed in Pubmed: [30270594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30270594/).
71. Lim HK, Lee SJ, Baek DH, et al. Resectability of Rectal Neuroendocrine Tumors Using Endoscopic Mucosal Resection with a Ligation Band Device and Endoscopic Submucosal Dissection. *Gastroenterol Res Pract*. 2019; 2019: 8425157, doi: [10.1155/2019/8425157](https://doi.org/10.1155/2019/8425157), indexed in Pubmed: [31687016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31687016/).
72. Wang XY, Chai NL, Linghu EQ, et al. The outcomes of modified endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for the treatment of rectal neuroendocrine tumors and the value of endoscopic morphology classification in endoscopic resection. *BMC Gastroenterol*. 2020; 20(1): 200, doi: [10.1186/s12876-020-01340-w](https://doi.org/10.1186/s12876-020-01340-w), indexed in Pubmed: [32586282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32586282/).
73. Lee J, Park YE, Choi JH, et al. Comparison between cap-assisted and ligation-assisted endoscopic mucosal resection for rectal neuroendocrine tumors. *Ann Gastroenterol*. 2020; 33(4): 385–390, doi: [10.20524/aog.2020.0485](https://doi.org/10.20524/aog.2020.0485), indexed in Pubmed: [32624659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32624659/).

74. So H, Yoo SuH, Han S, et al. Efficacy of Precut Endoscopic Mucosal Resection for Treatment of Rectal Neuroendocrine Tumors. *Clin Endosc.* 2017; 50(6): 585–591, doi: [10.5946/ce.2017.039](https://doi.org/10.5946/ce.2017.039), indexed in Pubmed: 29020763.
75. Wang XY, Chai NL, Linghu EQ, et al. Efficacy and safety of hybrid endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic submucosal dissection for rectal neuroendocrine tumors and risk factors associated with incomplete endoscopic resection. *Ann Transl Med.* 2020; 8(6): 368, doi: [10.21037/atm.2020.02.25](https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.25), indexed in Pubmed: 32355812.
76. Suzuki S, Ishii N, Uemura M, et al. Endoscopic submucosal dissection (ESD) for gastrointestinal carcinoid tumors. *Surg Endosc.* 2012; 26(3): 759–763, doi: [10.1007/s00464-011-1948-y](https://doi.org/10.1007/s00464-011-1948-y), indexed in Pubmed: 21993939.
77. Lee EJ, Lee JB, Lee SH, et al. Endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors — 1,000 colorectal ESD cases: one specialized institute's experiences. *Surg Endosc.* 2013; 27(1): 31–39, doi: [10.1007/s00464-012-2403-4](https://doi.org/10.1007/s00464-012-2403-4), indexed in Pubmed: 22729707.
78. Kim JiH, Baek IH, Kim KO, et al. Usefulness and feasibility of endoscopic submucosal dissection for colorectal tumor: a nationwide multicenter retrospective study in Korea. *J Gastrointest Oncol.* 2016; 7(6): 924–930, doi: [10.21037/jgo.2016.06.08](https://doi.org/10.21037/jgo.2016.06.08), indexed in Pubmed: 28078115.
79. Brand M, Reimer S, Reibetanz J, et al. Endoscopic full thickness resection vs. transanal endoscopic microsurgery for local treatment of rectal neuroendocrine tumors - a retrospective analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2021; 36(5): 971–976, doi: [10.1007/s00384-020-03800-x](https://doi.org/10.1007/s00384-020-03800-x), indexed in Pubmed: 33215239.
80. Aeppli P, Cribblez D, Baumeler S, et al. Endoscopic full thickness resection (EFTR) of colorectal neoplasms with the Full Thickness Resection Device (FTRD): Clinical experience from two tertiary referral centers in Switzerland. *United European Gastroenterol J.* 2018; 6(3): 463–470, doi: [10.1177/2050640617728001](https://doi.org/10.1177/2050640617728001), indexed in Pubmed: 29774161.
81. Kim J, Kim JH, Lee JY, et al. Clinical outcomes of endoscopic mucosal resection for rectal neuroendocrine tumor. *BMC Gastroenterol.* 2018; 18(1): 77, doi: [10.1186/s12876-018-0806-y](https://doi.org/10.1186/s12876-018-0806-y), indexed in Pubmed: 29866049.
82. Dąbkowski K, Rusiniak-Rosińska N, Michalska K, et al. Endoscopic treatment of rectal neuroendocrine tumors in a 13-year retrospective single-center study: are we following the guidelines? *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131(3): 241–248, doi: [10.20452/pamw.15823](https://doi.org/10.20452/pamw.15823), indexed in Pubmed: 33620189.
83. Pagano N, Ricci C, Brighi N, et al. Incidental diagnosis of very small rectal neuroendocrine neoplasms: when should endoscopic submucosal dissection be performed? A single ENETS centre experience. *Endocrine.* 2019; 65(1): 207–212, doi: [10.1007/s12020-019-01907-y](https://doi.org/10.1007/s12020-019-01907-y), indexed in Pubmed: 30919286.
84. Frei R. ENOSWISS 2021.
85. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014; 371(3): 224–233, doi: [10.1056/NEJMoa1316158](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1316158), indexed in Pubmed: 25014687.
86. Berardi R, Rinaldi S, Torniai M, et al. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Searching the optimal treatment strategy--A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016; 98: 264–274, doi: [10.1016/j.critrevonc.2015.11.003](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.11.003), indexed in Pubmed: 26643525.
87. Pavel M, Hainsworth J, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2011; 378(9808): 2005–2012, doi: [10.1016/s0140-6736\(11\)61742-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61742-x), indexed in Pubmed: 22119496.
88. 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.
89. 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.
90. Bajetta E, Catena L, Procopio G, et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007; 59(5): 637–642, doi: [10.1007/s00280-006-0306-6](https://doi.org/10.1007/s00280-006-0306-6), indexed in Pubmed: 16937105.
91. Hentic O, Hammel P, Couvelard A, et al. FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. *Endocr Relat Cancer.* 2012; 19(6): 751–757, doi: [10.1530/ERC-12-0002](https://doi.org/10.1530/ERC-12-0002), indexed in Pubmed: 22940375.
92. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, et al. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer.* 2011; 117(20): 4617–4622, doi: [10.1002/cncr.26124](https://doi.org/10.1002/cncr.26124), indexed in Pubmed: 21456005.
93. Olsen IH, Sørensen JB, Federspiel B, et al. Temozolomide as second or third line treatment of patients with neuroendocrine carcinomas. *ScientificWorldJournal.* 2012; 2012: 170496, doi: [10.1100/2012/170496](https://doi.org/10.1100/2012/170496), indexed in Pubmed: 22973169.
94. Koumarianou 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.
95. Mitry E, Walter T, Baudin E, et al. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial)-a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer.* 2014; 50(18): 3107–3115, doi: [10.1016/j.ejca.2014.10.001](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.10.001), indexed in Pubmed: 25454413.
96. Sahu A, Jefford M, Lai-Kwon J, et al. CAPTEM in Metastatic Well-Differentiated Intermediate to High Grade Neuroendocrine Tumors: A Single Centre Experience. *J Oncol.* 2019; 2019: 9032753, doi: [10.1155/2019/9032753](https://doi.org/10.1155/2019/9032753), indexed in Pubmed: 30915122.
97. Luong Tu V, Nisa Z, Watkins J, et al. Should immunohistochemical expression of mismatch repair (MMR) proteins and microsatellite instability (MSI) analysis be routinely performed for poorly differentiated colorectal neuroendocrine carcinomas? *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2020 [Epub ahead of print]; 2020, doi: [10.1530/EDM-20-0058](https://doi.org/10.1530/EDM-20-0058), indexed in Pubmed: 32729847.
98. Fraune C, Simon R, Hube-Magg C, et al. Homogeneous MMR Deficiency Throughout the Entire Tumor Mass Occurs in a Subset of Colorectal Neuroendocrine Carcinomas. *Endocr Pathol.* 2020; 31(2): 182–189, doi: [10.1007/s12022-020-09612-7](https://doi.org/10.1007/s12022-020-09612-7), indexed in Pubmed: 32144630.
99. Kong G, Grozinsky-Glasberg S, Hofman MS, et al. Highly favourable outcomes with peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) for metastatic rectal neuroendocrine neoplasia (NEN). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 46(3): 718–727, doi: [10.1007/s00259-018-4196-8](https://doi.org/10.1007/s00259-018-4196-8), indexed in Pubmed: 30343432.
100. Kunikowska J, Pawlak D, Bąk MI, et al. Long-term results and tolerability of tandem peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE in neuroendocrine tumors with respect to the primary location: a 10-year study. *Ann Nucl Med.* 2017; 31(5): 347–356, doi: [10.1007/s12149-017-1163-6](https://doi.org/10.1007/s12149-017-1163-6), indexed in Pubmed: 28316066.
101. Kunikowska J, Zemczak A, Kołodziej M, et al. Tandem peptide receptor radionuclide therapy using Y/Lu-DOTATATE for neuroendocrine tumors efficacy and side-effects - polish multicenter experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020; 47(4): 922–933, doi: [10.1007/s00259-020-04690-5](https://doi.org/10.1007/s00259-020-04690-5), indexed in Pubmed: 31980909.
102. Zemczak A, Kołodziej M, Gut P, et al. Effect of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with tandem isotopes - [<sup>90</sup>Y]/[<sup>177</sup>Lu] Lu-DOTATATE in patients with disseminated neuroendocrine tumours depending on [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT qualification in Polish multicentre experience - do we need [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT for qualification to PRRT? *Endokrynol Pol.* 2020; 71(3): 240–248, doi: [10.5603/EPa2020.0014](https://doi.org/10.5603/EPa2020.0014), indexed in Pubmed: 32293704.
103. Hörsch D, Ezziddin S, Haug A, et al. Effectiveness and side-effects of peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine neoplasms in Germany: A multi-institutional registry study with prospective follow-up. *Eur J Cancer.* 2016; 58: 41–51, doi: [10.1016/j.ejca.2016.01.009](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.01.009), indexed in Pubmed: 26943056.
104. Baum RP, Kulkarni HR, Singh A, et al. Results and adverse events of personalized peptide receptor radionuclide therapy with Yttrium and Lutetium in 1048 patients with neuroendocrine neoplasms. *Oncotarget.* 2018; 9(24): 16932–16950, doi: [10.18632/oncotarget.24524](https://doi.org/10.18632/oncotarget.24524), indexed in Pubmed: 29682195.
105. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology.* 2016; 103(2): 186–194, doi: [10.1159/000443172](https://doi.org/10.1159/000443172), indexed in Pubmed: 26731334.
106. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer.* 2008; 113(10): 2655–2664, doi: [10.1002/cncr.23883](https://doi.org/10.1002/cncr.23883), indexed in Pubmed: 18853416.
107. Halfdanarson TR, Strosberg JR, Tang L, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas.* 2020; 49(7): 863–881, doi: [10.1097/MPA.0000000000001597](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001597), indexed in Pubmed: 32675783.
108. 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>.
109. 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 grubego — uaktualnione zasady diagnostyki i leczenia (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Teresa Starzyńska i wsp. *Colorectal neuroendocrine neoplasms — update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)*. Endokrynol. Pol. 2022; 73(3): 584–598; doi: 10.5603/EPa.2022.0053. Należy cytować wersję pierwotną. Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej.

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

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin; <sup>2</sup>Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice;

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa;

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław;

<sup>5</sup>Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice; <sup>6</sup>Zakład Patologii Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach, Gliwice;

<sup>7</sup>Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn; <sup>8</sup>Katedra Onkologii i Radioterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice; <sup>9</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach, Gliwice;

<sup>10</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków; <sup>11</sup>Oddział Piersi, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach, Gliwice; <sup>12</sup>Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Bydgoszcz;

<sup>13</sup>Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice;

<sup>14</sup>Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa; <sup>15</sup>Klinika Onkologii i Radioterapii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa;

<sup>16</sup>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-Nürnberg, Erlangen, Niemcy; <sup>24</sup>Zakład Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice;

<sup>25</sup>Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa;

<sup>26</sup>Klinika Endokrynologii, Metabolizmu i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań;

<sup>27</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa;

<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 Kolorektalnej, 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. n. med. Teresa Starzyńska, Katedra i Klinika Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, ul. Uni Lubelskiej 1, 71–252 Szczecin, Polska, tel./faks: (+48) 91 425 32 11; e-mail: testa@pum.edu.pl



## Streszczenie

Nowotwory neuroendokrynne jelita grubego (CRNENs, *colorectal neuroendocrine neoplasms*), szczególnie guzy odbytnicy, rozpoznaje się coraz częściej z powodu powszechnego wykonywania kolonoskopii, w tym badań przesiewowych. Stałe uaktualnianie i upowszechnianie zasad optymalnej diagnostyki i leczenia tych nowotworów jest ważnym zadaniem. Na podstawie danych z najnowszego piśmiennictwa oraz ustaleń wypracowanych podczas spotkania roboczego Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych (czerwiec 2021 r.) w pracy uzupełniono i uaktualniono dane i wytyczne postępowania dotyczące CRNENs, opublikowane w czasopiśmie *Endokrynologia Polska* 2017; 68: 250–260.

**Słowa kluczowe:** nowotwory neuroendokrynne jelita grubego; diagnostyka; leczenie; monitorowanie

Nowotwory neuroendokrynne jelita grubego (CRNENs, *colorectal neuroendocrine neoplasms*) wykrywa się coraz częściej, przede wszystkim z powodu powszechności stosowania kolonoskopii, w tym badań przesiewowych [1–9]. Większość tych zmian ma lokalizację w odbytnicy. Coraz więcej danych przemawia za tym, że nowotwory neuroendokrynne odbytnicy (RNENs, *rectal neuroendocrine neoplasms*) i nowotwory neuroendokrynne okrężnicy (CNENs, *colon neuroendocrine neoplasms*) to dwie odrębne choroby. RNENs cechują się niskim lub umiarkowanym stopniem złośliwości, dobrym rokowaniem, a większość zmian można leczyć endoskopowo. Natomiast CNENs to często nowotwory agresywne, niskozróżnicowane, o wyższym stopniu złośliwości, niepomyślnym rokowaniu, w których leczeniem z wyboru jest leczenie operacyjne [5, 10].

## 1. Epidemiologia

CNENs stanowią 17,6%, a RNENs 26,3% wszystkich nowotworów neuroendokrynnych (NENs, *neuroendocrine neoplasms*) przewodu pokarmowego [11,12].

Zgodnie zdanymi z rejestru *Surveillance, Epidemiology, and End Result* (SEER) z 2015 roku zachorowalność na CNEN wynosi 0,35/100 000/rok [13]. Średni wiek zachorowania na CNEN to 7 dekada życia. Dwa razy częściej chorują kobiety [14]. Najczęstszą lokalizacją guzów okrężnicy jest kątnica [15].

W ciągu ostatnich trzydziestu lat odnotowano dziesięciokrotny wzrost występowania RNEN i obecnie jest to rocznie 1,5 przypadku na 100 000 [13]. Nowotwory te wykrywa się raz na 1000–2000 badań endoskopowych [1, 5, 6, 8, 16]. Średnia wieku chorego, u którego rozpoznaje się RNEN, wynosi 56 lat. Częściej chorują mężczyźni [17].

## 2. Charakterystyka kliniczna

Obraz kliniczny CRNENs wiąże się z ich umiejscowieniem i stopniem zaawansowania. Guzy te cechuje brak wydzielania specyficznych hormonów [8].

Przy lokalizacji NEN w okrężnicy główne objawy to zmiana charakteru wypróżnień (najczęściej biegunka), a w chorobie zaawansowanej — bóle brzucha i spadek masy ciała [7]. Ból w jamie brzusznej spowodowany

jest efektem masy guza lub rozrostem tkanki łącznej (efekt desmoplastyczny). Dołączyć się mogą osłabienie i spadek tolerancji wysiłku związane z utratą krwi przez przewód pokarmowy. Możliwe jest wystąpienie niedrożności przewodu pokarmowego. W chwili rozpoznania rozmiar CNEN wynosi średnio 5 cm. Przerzuty odległe występują u 16–40% chorych [18]. Przeżycie 5-letnie w przypadku CNEN jest najgorsze spośród wszystkich NENs przewodu pokarmowego i dotyczy 33–42% chorych po leczeniu chirurgicznym [18].

Większość RNENs nie daje objawów i jest rozpoznawana przypadkowo podczas kolonoskopii [5, 19–21].

Jeżeli występują objawy, obejmują one krwawienia z odbytu, dyskomfort i świąd w tej okolicy, zmianę charakteru wypróżnień czy bolesne parcie na stolec. Zdecydowana większość (75–85%) zmian ma charakter miejscowy w momencie rozpoznania. Przeżycie 5-letnie wynosi 75–100% w zależności od stopnia dojrzałości histologicznej, indeksu proliferacyjnego i stopnia zaawansowania klinicznego [22]. Większość rozpoznawanych RNENs nie przekracza 10 mm. Przy tym rozmiarze guzy mają niski potencjał do tworzenia przerzutów, ale należy pamiętać, że przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych i przerzuty odległe dotyczą odpowiednio 3% i 1,6% pacjentów [23]. Ryzyko przerzutów rośnie wraz z wielkością zmiany. W guzach o rozmiarze 11–19 mm przerzuty regionalne występują u 66%, a odległe u 50% pacjentów. Natomiast w guzach  $\geq 20$  mm ryzyko przerzutów odległych dotyczy prawie 100% chorych [23].

Zespół rakowiaka w RNENs jest prawie niespotykany z uwagi na bardzo rzadkie występowanie komórek wydzielających serotoninę w tej lokalizacji (0,1%) [2, 24].

U 13% chorych z CNENs dochodzi do rozwoju drugiego nowotworu [2, 4, 5, 25]. Przewód pokarmowy, w tym jelito grube, jest najczęstszą lokalizacją guzów synchronicznych, natomiast nowotwory metachroniczne dotyczą głównie płuc, prostaty i układu moczowego.

## 3. Diagnostyka

### 3.1. Diagnostyka biochemiczna

Nie istnieje biochemiczny marker specyficzny dla CRNENs. Oznaczanie stężenia chromograniny A (CgA, *chromogranin A*) w surowicy krwi nadal pozostaje naj-

cenniejszą metodą monitorowania leczenia i prognozowania przebiegu choroby. Stężenie CgA może być podwyższone i może korelować ze stopniem nasilenia choroby nowotworowej [26].

Z uwagi na to, że guzy tej części przewodu pokarmowego rzadko wydzielają serotoninę, stężenie kwasu 5-hydroksyindoloocetowego (5-HIAA, *5-hydroxyindoleacetic acid*) w dobowej zbiórce moczu najczęściej pozostaje w granicach normy.

Możliwości wykorzystania innych badań w diagnostyce, monitorowaniu przebiegu choroby i efektów leczenia opisano w artykule pt. *Aktualizacja zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)* [27].

### Minimalny zakres badań biochemicznych

1. CgA w surowicy krwi pozostaje markerem biochemicznym w rozpoznanym CRNENs przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie dalszego monitorowania [II, 2A]♦.

### 3.2. Diagnostyka patomorfologiczna

Podobnie jak NENs w innych lokalizacjach przewodu pokarmowego CRNENs obejmują nowotwory, których wspólnym elementem jest zdolność do produkcji markerów neuroendokrynnych. Właściwości te najczęściej potwierdza się w badaniach immunohistochemicznych, wykazując obecność głównie synaptofizyny i CgA w komórkach nowotworowych. Zdolność do produkcji markerów neuroendokrynnych nie jest czynnikiem określającym biologię tych nowotworów, a jedynie jest ich wspólną właściwością. Z uwagi na przebieg kliniczny i odpowiedź na leczenie nowotwory te dzielą się na dwie zasadnicze grupy: guzy neuroendokrynne (NETs, *neuroendocrine tumours*) oraz raki neuroendokrynne (NECs, *neuroendocrine carcinomas*). Podział ten, zaproponowany początkowo w 2017 roku dla NENs trzustki, oparty jest na ocenie dwóch czynników: aktywności proliferacyjnej określanej indeksem proliferacyjnym Ki-67 i indeksem mitotycznym oraz na zdolnościach histoformatywnych komórek nowotworowych [28, 29]. Podział ten dobrze odzwierciedla różnice biologiczne, których podłożem są inne zaburzenia genetyczne w każdej z tych grup. Na przykład w grupie NETs nie stwierdza się mutacji w zakresie genów *TP53* i *RB* obecnych z kolei w grupie NECs. Ponadto NECs w przeciwieństwie do NETs dobrze reagują na leczenie chemiczne oparte na platynie [30].

Grupa wysokozróżnicowanych NENs, z uwagi na aktywność proliferacyjną ocenianą za pomocą Ki-67 i indeksu mitotycznego, dzieli się na trzy podkategorie: NETs G1 z Ki-67 < 3% i indeksem mitotycz-

nym < 2/2 mm<sup>2</sup>, NETs G2 z Ki-67 w granicach 3–20% i indeksem mitotycznym w granicach 2–20/2 mm<sup>2</sup> oraz guzy G3 z wyższymi parametrami aktywności proliferacyjnej. Należy zwrócić uwagę, że nie stopniuje się grupy niskozróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych, czyli NECs, którą wcześniej stopniowano jako nowotwory G3 [31]. Prowadziło do nieporozumień w interpretacji guzów ze stopniem zróżnicowania G3. Warto także zwrócić uwagę, że obecnie w grupie nowotworów NETs G3 i NECs istnieje ta sama dolna granica indeksu proliferacyjnego Ki-67 (powyżej 20%) i brak górnej granicy Ki-67. Chociaż bardzo rzadko to do grupy NET G3 można zaklasyfikować nowotwory z indeksem Ki-67 na przykład 80%, a do grupy NEC nowotwory z Ki-67 na przykład 30%. Różnice pomiędzy tymi dwiema istotnymi z punktu widzenia leczenia i prognozy grupami nowotworów oparte są, jak już wspomniano, na cechach cytologicznych i histoformatywnych.

Wśród NECs wyróżnia się dwie grupy z uwagi na budowę cytologiczną i histologiczną. Są to: rak drobno-komórkowy (SCC, *small cell carcinoma*) i wielkokomórkowy rak neuroendokrynny (LCNC, *large cell neuroendocrine carcinoma*). Nomenklatura sugeruje duże różnice morfologiczne, natomiast w praktyce różnicowanie bywa trudne, czasami wręcz niemożliwe, szczególnie gdy badaniu poddany jest drobny wycinek. Z uwagi na stosowany obecnie ten sam schemat leczenia w trudnych przypadkach rozpoznanie niskozróżnicowanego NEC (bez uwzględnienia podziału na dwie grupy) w drobnym materiale jest właściwym postępowaniem.

Indeks proliferacyjny Ki-67 w obrębie NETs często jest nierównomierny, dlatego oceny dokonuje się w obszarach o największym natężeniu (tzw. *hot spot*). Z tego też powodu w przypadku niewielkiego wycinku tkanki nowotworowej, a nie całego guza, stopień zróżnicowania może ulec zmianie po ocenie całości guza w materiale pooperacyjnym. Metodę oceny indeksu mitotycznego i Ki-67 podano w części patomorfologicznej zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NENs układu pokarmowego [27].

Podobnie jak w innych odcinkach przewodu pokarmowego również z jelicie grubym stwierdza się nowotwory o mieszanej budowie histologicznej, zawierające utkania neuroendokrynne i nieneuroendokrynne. Guzy takie klasyfikowane są jako mieszane nowotwory neuroendokrynne — nieneuroendokrynne (MiNENs, *mixed neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasms*). W jelicie grubym nowotwory te występują głównie jako guzy zbudowane z komponenty gruczolakoraka i raka neuroendokrynego. Z tego powodu dawniej określano je niestosowną już obecnie nazwą „mieszane raki gruczolowo-neuroendokrynne” (MANECs, *mixed*

*adenoneuroendocrine carcinomas*). Przyjęto, że aby zaklasyfikować nowotwór do grupy MiNEN, każda komponenta powinna stanowić minimum 30% utkania guza. W przypadkach niespełniających kryteriów ilościowych obecność komponenty mniejszościowej powinna być uwzględniona w rozpoznaniu, szczególnie gdy jest to komponenta raka neuroendokrynnego. W MiNEN obie składowe muszą mieć charakter inwazyjny. Tak więc obecność w obrębie gruczolaka utkania NEN nie klasyfikuje guza do grupy guzów mieszanych. Rzadko oba utkania nowotworowe nie stanowią jednego guza z dwiema komponentami, a dwa niezależne guzy nowotworowe. Takie guzy również nie są klasyfikowane jako MiNEN, a jako „*collison tumor*”, a każda komponenta jest opisywana i stopniowana oddzielnie. Różnicowanie neuroendokrynnie pojawia się czasami we wznowach raków nieneuroendokrynnych po leczeniu. Również takie guzy nie należą do grupy MiNEN.

Obecność komórek o właściwościach neuroendokrynnych można potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi w 50% raków typowych dla przewodu pokarmowego co nie stanowi podstawy od rozpoznania NET. Decydujące znaczenie ma bowiem budowa histopatologiczna potwierdzona następnie badaniami immunohistochemicznymi. NETs jelita grubego zbudowane są najczęściej z komórek produkujących serotoninę (EC-cell) tworzących histologicznie struktury gniazdowate z palisadowanym układem jąder na obwodzie, podobnie jak guzy zbudowane z komórek produkujących histaminę (ECL-cell). Komórki te, o eozynochłonnej cytoplazmie, dają silnie dodatnie reakcje na obecność chromograniny i synaptofizyny. Rzadziej NETs zbudowane są z komórek L-cell, leżących w strukturach beleczkowych, które dają dodatnią reakcję immunohistochemiczną na obecność synaptofizyny i tylko ogniskowo słabo dodatnią reakcję na obecność chromograniny podobnie jak NEC. Guzy zbudowane z tych komórek częściej lokalizują się w odbytnicy, dlatego synaptofizyna jest czulszym markerem immunohistochemicznego różnicowania neuroendokrynnego dla nowotworów w tej okolicy.

CRNETs często wykazują immunohistochemicznie obecność CDX2, co bywa przydatne w poszukiwaniu ogniska pierwotnego, w przypadku obecności przerzutów NEN z nieznanego ogniska. Niestety część z tych guzów wykazuje również obecność TTF1 (*thyroid transcription factor type 1*) — antygenu kojarzonego głównie z nowotworami płuca i tarczycy.

Klasyfikację histopatologiczną nowotworów neuroendokrynnych jelita grubego Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2019 roku przedstawiono w tabeli 1 [32].

Końcowy raport histopatologiczny z materiału pooperacyjnego musi zawierać ocenę stopnia zaawan-

**Tabela 1. Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) nowotworów neuroendokrynnych jelita grubego [32]**

<b>Guz neuroendokrynnny (8240/3)</b>
Guzy neuroendokrynnne, stopień 1 (G1) (8240/3)
Guzy neuroendokrynnne, stopień 2 (G2) (8249/3)
Guzy neuroendokrynnne, stopień 3 (G3) (8249/3)
Guz z komórek L (8152/3)
Guz produkujący peptyd glukagonopodobny (98152/3)
Guz produkujący PP/PYY (8241/3)
Rakowiak z komórek enterochromafinowych (8241/3)
Guz produkujący serotoninę (8241/3)
<b>Rak neuroendokrynnny (8246/3)</b>
Rak neuroendokrynnny wielkokomórkowy (8013/3)
Rak neuroendokrynnny drobnokomórkowy (8041/3)
<b>Mieszany nowotwór neuroendokrynnny — nieneuroendokrynnny (MiNEN) (8154/3)</b>

sowania węglug klasyfikacji *tumor–node–metastasis* (TNM). Dla NETs z uwagi na różnice biologiczne w stosunku do raków stosuje się osobną klasyfikację stopnia zaawansowania. Obecnie przyjęta jest klasyfikacja TNM WHO guzów przewodu pokarmowego z 2019 roku, która w przypadku guzów jelita grubego pokrywa się z klasyfikacją *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) i *Union for International Cancer Control* (UICC) wydanie 8. [32–34] (tab. 2). NEC i MiNEN stopniuje się jak raki nieneuroendokrynnne.

Istotnym parametrem w raporcie histopatologicznym CRNEN jest ocena marginesów: proksymalnego, dystalnego i obwodowego. Margines obwodowy ocenia się w odcinkach przewodu pokarmowego niepokrytych surowicówką. Podkreślenia wymaga, że w trakcie oceny makroskopowej preparatu operacyjnego należy oznaczyć go tuszem. Zaleca się podanie odległości od najgłębiej naciekających ognisk nowotworu do linii marginesu obwodowego. Obecność resztkowego utkania nowotworowego po leczeniu, oznaczana literą R, nie jest czynnikiem koniecznym do oceny stopnia zaawansowania pTNM i stopnia zaawansowania klinicznego. Ocena ta ma jednakże bardzo istotne znaczenia dla dalszych decyzji w postępowaniu terapeutycznym, szczególnie u pacjentów z guzami odbytnicy. Z uwagi na wątpliwości dotyczące minimalnej szerokości marginesu od guza dla uznania braku resztkowego utkania w granicy cięcia nowotworowego ocenę tę można scharakteryzować według schematu zaproponowanego przez Wittekinda [35] (tab. 3).

#### Zakres badań patomorfologicznych

Sposób oceny makroskopowej i zasady pobierania wycinków dla badania histopatologicznego jest ana-

**Tabela 2.** Stopień zaawansowania patomorfologicznego *pathological tumor–node–metastasis (pTNM)* nowotworów neuroendokrynnych jelita grubego według klasyfikacji American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) 8. Wydanie z 2017 roku [32–34]

<b>T — guz pierwotny</b>	
pTX	Guz nie został zbadany
pT1	Guz ograniczony do śluzówki i podśluzówki i nie przekracza średnicy 2 cm
pT1a	Guz ograniczony do śluzówki i podśluzówki i nie przekracza średnicy 1 cm
pT1b	Guz ograniczony do śluzówki i podśluzówki o średnicy 1–2 cm
pT2	Guz nacieka błonę mięśniową lub ma większą średnicę niż 2 cm
pT3	Guz nacieka tkankę podsurowiczkową lub nie pokryte otrzewną tkanki okołookrężnicze i okołodbytnicze
pT4	Guz nacieka otrzewną lub inne narządy
<b>N — regionalne węzły chłonne</b>	
pNX	Regionalne węzły chłonne nie zostały zbadane
pN0	Brak zajęcia regionalnych węzłów chłonnych
pN1	Zajęcie regionalnych węzłów chłonnych
<b>M — przerzuty odległe</b>	
pM0	Brak odległych przerzutów
	Obecność odległych przerzutów
pM1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• M1a — przerzuty ograniczone do wątroby</li> <li>• M1b — przerzuty do co najmniej jednego poza wątrobowego regionu (np. płuca, jajniki, odległe węzły chłonne, otrzewna, kości)</li> <li>• M1c — przerzuty zarówno do wątroby, jak i do regionów poza wątrobowych</li> </ul>

logiczny jak w przypadkach innych nowotworów. Został on zawarty w standardach opracowywania materiału pooperacyjnego opublikowanego przez Pol-

skie Towarzystwo Patologów. Zaleca się, aby końcowy raport patomorfologiczny był raportem synaptycznym zawierającym:

- nazwę procedury, z której pochodzi materiał;
- opis makroskopowy materiału;
- rozpoznanie histopatologiczne z podaniem kodu Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD, *International Classification of Diseases*).

Taki sposób formułowania wyniku jest przejrzysty przede wszystkim dla klinicystów i onkologów. Jednocześnie z uwagi na stosowanie w pracowniach różnych systemów numeracji bloczków i narządów, z których pobrano wycinki do badań, konieczne jest zawarcie w raporcie informacji o oznaczeniu preparatów pobranych z określonej okolicy. Pozwala to uniknąć niejednoznaczności w przypadkach konsultacji patomorfologicznych.

### Minimalny zakres badań patomorfologicznych

1. Minimalny raport histopatologiczny NEN jelita grubego powinien zawierać:
  - typ histologiczny nowotworu z podziałem na NET, NEC, SCC, LCNC i MiNEN;
  - stopień histologicznej dojrzałości G odnoszący się do nowotworów wysokozróżnicowanych (G1, G2, G3) i NEC z podziałem na LCNC i SCC;
  - stopień zaawansowania pTNM według klasyfikacji TNM, AJCC/UICC wyd. 8 z 2017 roku (ważne jest, aby w każdym przypadku podać afiliację klasyfikacji);
  - ocenę czystości onkologicznej marginesów chirurgicznych i ich położenie od guza;
2. Rozpoznanie histopatologiczne NEN należy obowiązkowo potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi, oceniając ekspresję markerów neuroendokrynnych synaptofizyny i CgA oraz aktywność proliferacyjną Ki-67 przy użyciu przeciwciała MIB1 (*mindbomb homolog 1*) [III, 1]♦.

**Tabela 3.** Ocena resztkowego utkania nowotworowego w materiale pooperacyjnym według Wittekinda [35]

Ocena resztkowego utkania nowotworowego (R) po leczeniu	Obecność utkania nowotworowego
Rx	Nie można ocenić obecności resztkowego utkania nowotworowego
R0 > 1 mm	Brak utkania nowotworowego w marginesie resekcji położonym w odległości większej niż 1 mm od guza
R0 ≤ 1 mm	Brak utkania nowotworowego w marginesie resekcji położonym w odległości mniejszej lub równej niż 1 mm od guza
R1-dir	Utkanie nowotworowe obecne w marginesie resekcji — linia cięcia biegnie przez naciek nowotworowy
R2a	Utkanie nowotworowe widoczne makroskopowo w miejscu usunięcia guza (lokalnie)
R2b	Utkanie nowotworowe widoczne makroskopowo w miejscu odległym od guza (np. w przerzutowo zmienionym węźle chłonnym przeciętym w marginesie resekcji)
R2c	Utkanie nowotworowe widoczne makroskopowo w obu miejscach

### 3.3. Diagnostyka lokalizacyjna

#### 3.3.1. Diagnostyka endoskopowa

Kolonoskopia „klasyczna” z użyciem światła białego połączona z pobraniem wycinków do oceny morfologicznej jest podstawowym narzędziem w rozpoznawaniu CRNENs jelita grubego.

Wydolność diagnostyczną zwiększa użycie endoskopów nowej generacji z zastosowaniem technik wzmocnienia obrazu (IEE, *image-enhanced endoscopy*), w tym endoskopów z obrazowaniem w wąskim paśmie światła (NBI, *narrow band imaging*) i aparatów z powiększeniem (ME, *magnifying endoscopy*). Endoskopia ze wzmocnieniem obrazu zwiększa czułość wczesnego wykrywania zmian. Dodatkowo pomagają w diagnostyce różnicowej (odróżnienie NEN od zmiany nabłonkowej), co z kolei warunkuje wybór optymalnej metody leczenia [36]. Najbardziej dostępnym i najczęściej stosowanym badaniem jest wzmocnienie obrazu endoskopowego z użyciem wąskiego pasma światła.

Zdobyczą ostatnich lat jest sztuczna inteligencja. Wyposażenie aparatów w ten typ oprogramowania istotnie zwiększa czułość i swoistość endoskopii [37, 38].

Obrazowanie jelita grubego jest także możliwe przy użyciu endoskopii kapsułkowej, jednak w diagnostyce CRNEN jelita grubego metoda ta nie ma aktualnie praktycznego zastosowania [39].

U większości chorych (83%) z CRNENs (w porównaniu z innymi zmianami podnabłonkowymi) biopsja wypada dodatkowo, bowiem NENs wyrastają z błony śluzowej (mięśniówka śluzówki) [40]. U pacjentów zakwalifikowanych do leczenia endoskopowego nie zaleca się wykonywania biopsji, bowiem proces włóknienia po pobraniu wycinków może utrudnić zabieg i zwiększać ryzyko powikłań. Pobranie materiału do badań patomorfologicznych jest konieczne przed leczeniem operacyjnym.

Charakterystyczne endoskopowe cechy morfologiczne CRNEN to polip na szerokiej podstawie, o gładkiej powierzchni, pokryty niezmienną lub nastrzykniętą z poszerzonymi naczyniami błoną śluzową, często (zmiany w odbytnicy) o żółtym/białym zabarwieniu. CNENs to najczęściej zmiany zaawansowane, przypominające makroskopowo nacieki raka, wcześniej rozpoznane mają formę polipa/guza podnabłonkowego. Większość RNENs (80%) ma opisane powyżej charakterystyczne cechy morfologiczne [5–8]. Do cech nietypowych, występujących w około 20% należą: półszypułkowy kształt, forma przypominająca kapelusz grzyba z centralnym zagłębieniem, zmiana płaska, zaczerwienie błony śluzowej, obecność nadżerki lub owrzodzenia na powierzchni. Nietypowe cechy występują przede wszystkim w zmianach powyżej 1 cm. Drobne zmiany NENs (do 5–7 mm) mogą przypominać wyglądem

Tabela 4. Endoskopowa skala oceny rokowania w nowotworach neuroendokrynnych odbytnicy (RNEN) według Chen i wsp. [41]

Obraz endoskopowy	Liczba punktów
<b>Wielkość zmiany</b>	
< 1 cm	0
≥ 1 cm	76
≥ 2 cm	100
<b>Kształt zmiany</b>	
Nieszypułowana	0
Półszypułowana	34
Płaska/grzybiasta	75
<b>Powierzchnia śluzówki</b>	
Gładka/niezmienną	0
Z zagłębieniem	21
Z nadżerką/owrzodzeniem	86

polip hiperplastyczny. Użycie endoskopu z NBI i/lub z powiększeniem jest pomocne w różnicowaniu obu zmian z uwagi na odmienny układ dołeczkowy (*pit pattern*) oraz obraz mikronaczyń [36]. RNENs są zwykle pojedyncze, występują najczęściej w środkowej jej części. Większość RNENs (70–80%) w momencie rozpoznania ma wielkość do 10 mm [24]. W 2020 roku Chen i wsp. opisali nowy, oparty na obrazie endoskopowym, system oceny rokowania dla RNENs [41]. Skala uwzględnia wielkość, kształt oraz powierzchnię błony śluzowej. Podział poszczególnych cech jest następujący: wielkość < 1 cm, ≥ 1 cm, ≥ 2 cm; kształt — siedzący, półszypułkowy, płaski/grzybiasty; błona śluzowa — gładka, z zagłębieniem, nadżerka/owrzodzeniem (tab. 4). Poszczególnym cechom są przypisane punkty, z miejscem odjęcia 110. Dokładność skali w identyfikacji NEN złej prognozy jest wysoka i sięga 95% (zmiana ≥ 110 punktów).

W przypadku NEN z lokalizacją w odbytnicy ważnym uzupełnieniem kolonoskopii jest ultrasonografia endoskopowa (EUS, *endoscopic ultrasound*). W najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynnych (ENETS, *European Neuroendocrine Tumor Society*) rekomenduje się EUS w RNEN wielkości od 5 mm [9]. Badanie to zaleca się w trzech głównych sytuacjach klinicznych: przy rozpoznaniu — przed planowanym leczeniem, w przypadku niedoszczętnego usunięcia zmiany — przed wyborem terapii „ratunkowej” oraz jako badanie kontrolne. Służy ono przede wszystkim do określenia stopnia miejscowego zaawansowania (głębokość naciekania ściany jelita, ocena regionalnych węzłów chłonnych pod kątem przerzutów), jest także przydatne w diagnostyce różnicowej [8, 9, 41]. Czułość i specyficzność tego badania

w określaniu głębokości nacieku wynosi odpowiednio 87% i 93% [6]. Typowy obraz NEN w badaniu EUS to zmiana dobrze ograniczona, hipoechogeniczna, homogenna, wywodząca się z warstwy mięśniowej błony śluzowej [43, 44]. Po usunięciu NEN EUS jest mało przydatna w ocenie doszczętności zabiegu czy poszukiwaniu wznowy w ścianie jelita, służy głównie do oceny regionalnych węzłów chłonnych [45].

#### Minimalny zakres badań endoskopowych

1. Kolonoskopia „klasyczną” z użyciem światła białego z pobraniem wycinków do oceny morfologicznej [I, 1]♦ (należy zrezygnować z pobierania materiału przy planowaniu leczenia endoskopowego).
2. EUS w RNET  $\geq 5$  mm [IV/V, 2B]♦.
3. Kolonoskopia z zastosowaniem technik wzmocnienia obrazu — NBI lub/i ME (diagnostyka różnicowa NENs i polipów nabłonkowych) [II, 2A]♦.

#### 3.3.2. Diagnostyka obrazowa

Diagnostyka obrazowa u pacjentów z CRNENs służy przede wszystkim do określenia stopnia zaawansowania choroby, oceny efektów leczenia i do monitorowania. Oceny zmiany pierwotnej w jelicie grubym zwykle dokonuje się na podstawie badań endoskopowych. W diagnostyce obrazowej stosuje się techniki omówione poniżej.

#### *Badanie tomografii komputerowej (CT) przed dożylnym podaniem środka kontrastującego i po jego zastosowaniu*

Badanie wielofazowe tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) przed dożylnym (*i.v. intravenous*) podaniem środka kontrastującego (badanie natywne zwykle obejmujące jamę brzuszną, w szczególności wątroby) i następnie po obejmujące jamę brzuszną i miednicę w fazie tętnicznej (ok. 25–30 s) oraz żylnowrotnej (ok. 55–75 s) jest zalecane ponieważ niektóre silnie unaczynione NENs są widoczne tylko w jednej lub drugiej fazie badania po podaniu *i.v.* środka kontrastującego. Badanie to wykonuje się w celu detekcji zmian przerzutowych do regionalnych węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych, dodatkowo w ocenie infiltracji przez NEN sąsiednich narządów [46, 47].

Jeśli zachodzi podejrzenie rozsiewu procesu nowotworowego (w szczególności, gdy wyjściowa cecha guza pierwotnego — T, jako T3–4, i/lub N1, Mx) wykonuje się CT klatki piersiowej i podstawy szyi w celu oceny potencjalnych przerzutów. W przypadku oceny miąższu płuc badanie przeprowadza się bez podawania środka kontrastującego, w przypadku oceny śródpiersia preferuje się badanie przed podaniem *i.v.* środka kontrastującego i po nim. Zasadniczo badanie CT w CNEN wykonuje się jak standardowe badanie CT

w przypadku raka jelita grubego. U chorych będących w trakcie leczenia standardowe opisy badania muszą uwzględniać podsumowanie skuteczności terapii na podstawie kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST 1.0 lub RECIST 1.1) [48].

#### *Badanie rezonansu magnetycznego (MRI) przed dożylnym podaniem środka kontrastującego i po nim*

U pacjentów z CRNEN badanie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) dotyczy przede wszystkim oceny miednicy oraz jamy brzusznej. W wybranych przypadkach należy wykonać MRI kręgosłupa, ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub MRI całego ciała. Badania MRI są wysoce pomocne w przypadku podejrzenia przerzutów w przebiegu CRNEN z racji doskonałej rozdzielczości kontrastowej przewyższającej CT.

MRI jest preferowanym badaniem w ocenie lokalnego zaawansowania w przypadku RNEN, które nie spełniają kryterium wielkości zmiany pierwotnej jako T1a, wielkość  $< 1$  cm z resekcją R0  $> 1$  mm lub R0  $\leq 1$  mm. W zakres badania MRI odbytnicy wchodzi wszystkie inne guzy T1 z resekcją R1 i R2 oraz przynajmniej guzy z cechą T1, ale NET G2. Badanie MRI wykonuje się przed podaniem *i.v.* środka kontrastującego i po jego zastosowaniu (DCE, *dynamic contrast enhancement*) wraz z obrazowaniem dyfuzji (DWI, *diffusion-weighted imaging*) oraz mapami rzeczywistego współczynnika dyfuzji (ADC, *apparent diffusion coefficient*).

MRI jest optymalnym badaniem w ocenie stopnia lokalnego zaawansowania, preferowanym w stosunku do CT. Jest ono łatwiej dostępne i ma szerszy zakres niż badanie EUS w ocenie struktur miednicy. Badanie MR miednicy powinno być wykonane według odpowiedniego protokołu, służącego do oceny odbytnicy, mezorectum, powięzi mezorektalnej i obecności przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych.

MRI jest bardziej czułe i swoisty niż CT w wykrywaniu przerzutów do wątroby, węzłów chłonnych miednicy, kości i OUN.

Zalecane jest wykonanie także MRI jamy brzusznej wraz z CT klatki piersiowej w celu uzyskania kompleksowej oceny ewentualnych przerzutów odległych, zwłaszcza drobnych zmian w wątrobie. Jeśli przerzuty do wątroby można wykryć tylko za pomocą MRI, należy zastosować MRI w ocenie ich obecności i kontynuować jako główne badanie kontrolne w dalszej obserwacji [46].

U chorych z obecnymi przerzutami do wątroby można wykonać dodatkowo MRI kręgosłupa lub MRI całego ciała. MRI całego ciała jest metodą mniej czułą w ocenie potencjalnych przerzutów, preferuje się badanie MRI segmentami ciała. Poszerzone badanie MRI, po wykazaniu przerzutów

do wątroby, służy identyfikacji potencjalnych innych przerzutów odległych, zwłaszcza do kości lub wszczepów otrzewnowych. W przypadku tych ostatnich preferowanym badaniem jest CT po podaniu *i.v.* środka kontrastującego, bez wypełnienia środkiem kontrastującym pętli jelitowych. Każdorazowo używany jest neutralny kontrast podawany doustnie (woda). Czulość MRI w detekcji zmian ogniskowych (przerzutowych) wydaje się podobna do czulości pozytonowej tomografii emisyjnej/tomografii komputerowej (PET/CT, *positron emission tomography/computed tomography*) z użyciem [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTATATE/TOC (odpowiednio 91% *vs.* 92%), z wyjątkiem wątroby i kości, w przypadku których stwierdzono wyższą czulość MRI (odpowiednio 99% *vs.* 92% i 96% *vs.* 82%) [49].

Badanie MRI OUN zaleca się u chorych z objawami sugerującymi przerzuty do OUN, które jednak występują rzadko nawet w rakach neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NECs, *gastro-entero-pancreatic neuroendocrine carcinomas*) (4% pacjentów) [50]. Wyjątkiem jest zaawansowany RNENs, w którym przerzuty do OUN należy każdorazowo wykluczyć, praktycznie u każdego chorego.

Obecnie brakuje konsensusu dotyczącego systematycznego wykonywania MRI OUN przy pierwszym rozpoznaniu u pacjentów w zaawansowanym CNEC oraz z obecnymi przerzutami odległymi [51].

### Minimalny zakres badań obrazowych

1. Badanie wielofazowe CT wykonywane w celu detekcji zmian przerzutowych do regionalnych węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych, dodatkowo w ocenie infiltracji przez NEN sąsiednich organów [III, 2B]♦.
2. W wykrywaniu przerzutów do wątroby, węzłów chłonnych miednicy, kości i OUN MRI jest badaniem bardziej czułym i swoistym niż CT [III, 2B]♦.

### 3.3.3. Diagnostyka radioizotopowa

Obrazowanie receptorów somatostatynowych (SRI, *somatostatin receptor imaging*) wykonywane jest techniką scyntygraficzną [badanie planarne, emisyjna tomografia pojedynczego fotonu (SPECT, *single photon emission computed tomography*) lub emisyjna tomografia pojedynczego fotonu/tomografia komputerowa (SPECT/CT, *single photon emission computed tomography/computed tomography*) lub techniką PET/CT.

Obrazowanie PET/CT z [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-SSA (*somatostatin analogue*) wykazuje wyższą czulość niż badanie scyntygraficzne i powinno być wykonywane w przypadkach wątpliwych bądź ujemnych wyników badania scyntygraficznego jako badanie rozstrzygające, szczególnie w przypadku zmian o wielkości < 1 cm [52,53]

W celu oceny stopnia zaawansowania badanie SRI można rozważyć szczególnie u chorych z zaawansowaniem klinicznym T2 lub wyższym. W przypadku operacji radykalnej brakuje wskazań do monitorowania chorego z zastosowaniem SRI.

Badanie SRI powinno być wykonywane u wszystkich chorych kwalifikowanych do SSAs i leczenia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*) [54].

Dodatkowo w przypadku negatywnego badania [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-SSA PET/CT oraz szybko rosnących NET i NEC wskazane jest badanie [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT.

Wysokie gromadzenie [<sup>18</sup>F]FDG uważa się za cechę charakterystyczną nowotworów złośliwych o wysokim metabolizmie i wysokiej proliferacji, koreluje ono z wyższym stopniem zaawansowania i jest niezależnym, negatywnym czynnikiem prognostycznym [53, 55, 56].

### Minimalny zakres badań radioizotopowych

1. SRI jest wymagane w celu kwalifikacji chorych do leczenia antyproliferacyjnego SSA oraz PRRT [III, 2B]♦.
2. Badanie [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT jest wskazane u chorych na NEC [III, 2B]♦.

## 4. Leczenie

### 4.1. Leczenie chirurgiczne CNENs

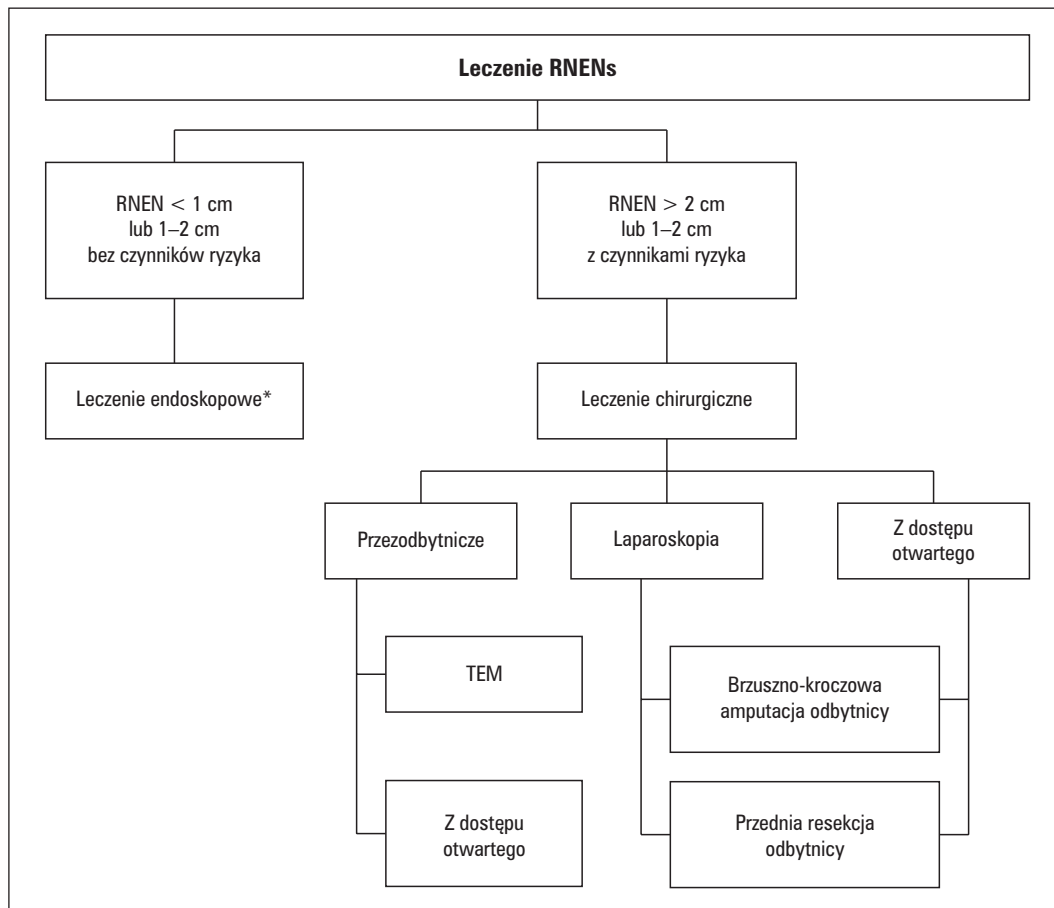
Rekomendacje leczenia chirurgicznego CNENs są analogiczne do rekomendacji leczenia gruczolakoraka okrężnicy [8]. Wskazane jest wykonanie operacji resekcyjnej (z dostępu otwartego lub laparoskopowego) z limfadenektomią u pacjentów z guzami bez przerzutów odległych. W przypadku nowotworów CNETs G1 i G2 z przerzutami odległymi (najczęściej do wątroby) zaleca się paliatywną resekcję z regionalną limfadenektomią lub, jeśli jest to możliwe, cytoredukcję guza, nawet jeżeli nie uda się osiągnąć całkowitej doszczętności.

W przypadku nacieku przylegających narządów proponuje się też, jeśli jest to technicznie możliwe, wielonarządowe wycięcie w połączeniu z lewo- lub prawostronną hemikolektomią albo rozszerzenia zabiegu adekwatnie do rozległości splotu chłonnego [8].

#### 4.1.1. Leczenie chirurgiczne RNEN

Większość RNEN jest wcześniej wykrywana i może być leczona endoskopowo.

W przypadku zmian niekwalifikujących się do leczenia endoskopowego metodą z wyboru jest chirurgiczne miejscowe pełnościenne wycięcie w technice przezodbytowej mikrochirurgii endoskopowej (TEM, *transanal endoscopic microsurgery*) lub resekcja odbytnicy wraz z mezorektum z dostępu klasycznego (otwartego) lub z wykorzystaniem technik minimalnie inwazyjnych. Zalecany algorytm leczenia RNENs przedstawiono na rycinie 1 [8].



**Rycina 1.** Zmodyfikowany algorytm leczenia nowotworów neuroendokrynnych odbytnicy (RNENs) w poszczególnych przypadkach [8]. TEM (transanal endoscopic microsurgery) — przezodbytnicza endoskopowa mikrochirurgia; \*patrz rycina 2

Technika TEM ma główne zastosowanie w tak zwanej terapii ratującej [56–59]. Leczenie to stosuje się przy braku doszczętności w badaniu patomorfologicznym lub wątpliwości co do doszczętności po wycięciu endoskopowym lub w przypadku nawrotu miejscowego. Najnowsze dane wskazują, że pełnościenna resekcja endoskopowa (EFTR, *endoscopic full thickness resection*) jest równie skuteczna jak TEM u tych pacjentów [61].

W guzach o średnicy powyżej 2 cm (a według niektórych autorów nawet > 1,5 cm), często dochodzi do naciekania błony mięśniowej. W tych przypadkach zaleca się operacje resekcyjne, jeśli to możliwe z zachowaniem zwieraczy. Operacją z wyboru jest przednia resekcja odbytnicy z całkowitym wycięciem mezorektum (TME, *total mesorectal excision*) i ewentualnym wyłonieniem stomii protekcyjnej [8, 62].

Radykalną resekcję zaleca się również w przypadku obecności innych czynników ryzyka w tym przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, takich jak: wysoki indeks mitotyczny nowotworu (G2, G3, Ki-67 > 2%), nacieki naczyń limfatycznych i krwionośnych, dodatnia ekspresja HES77 [23, 63].

W przypadku guzów T3 i T4 z zajęciem lokalnych węzłów chłonnych możliwe jest osiągnięcie doszczętności onkologicznej pod warunkiem braku przerzutów odległych.

Jeśli guz jest nisko zlokalizowany lub nacieka zwieracze, wskazane jest wykonanie amputacji brzuszno-krzyżowej lub brzuszno-kroczoowej.

W sytuacjach szczególnych, zwłaszcza przy braku zgody pacjenta na radykalizację zabiegu, optymalnym rozwiązaniem jest zastosowanie techniki TEM. Należy jednak poinformować pacjenta, że w razie niekorzystnego wyniku badania histopatologicznego guza wyciętego w technice TEM konieczne może być radykalne wycięcie odbytnicy.

W jednej z prac kwestionuje się przewagę resekcji radykalnej nad miejscowym wycięciem w przypadku RNEN o średnicy 10–20 mm z zajęciem węzłów chłonnych i bez zajęcia, ponieważ radykalne wycięcie może negatywnie wpływać na jakość życia [64].

W guzach zaawansowanych miejscowo i systemowo z odległymi przerzutami nie zaleca się radykalnych operacji resekcyjnych, ponieważ w tej grupie przeżycie wynosi 6–9 miesięcy od momentu rozpoznania [9].



Wskazaniem do wykonania operacji paliatywnej jest krwawienie z guza przy nieskutecznej hemostazie miejscowej lub niedrożność przewodu pokarmowego. W RNETs G1 i G2 z przerzutami ograniczonymi do wątroby można rozważyć miejscowe wycięcie guza z następową resekcją mięszu wątroby (metastazektomia) lub w wybranych przypadkach jej przeszczep [65].

#### Minimalny zakres leczenia chirurgicznego

1. CNENs wymagają w większości przypadków leczenia operacyjnego [IV, 2A]♦.
2. RNENs z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (niezależnie od wielkości) i guzy średnicy od 2 cm powinny być leczone chirurgicznie [IV, 2A]♦.

#### 4.2. Leczenie endoskopowe CRNENs

Do endoskopowego leczenia CRNENs kwalifikują się pacjenci, u których ryzyko przerzutów jest bliskie zeru. W CNENs, z uwagi na wysokie ryzyko przerzutów, nawet w zmianach małych/wcześnie rozpoznanych rekomenduje się leczenie chirurgiczne [66, 67]. Natomiast większość RNENs można leczyć endoskopowo. Przy rozpoznaniu bowiem większość tych zmian ma wielkość do 1 cm, co wiąże się z bardzo dobrym rokowaniem [68, 69].

Według najnowszych doniesień najwyższe odsetki resekcji R0 (przekraczające 90%) zapewniają trzy główne grupy metod endoskopowych: zmodyfikowana mukozektomia endoskopowa (mEMR, *modified endoscopic mucosal resection*), dyssekcja podśluzówkowa (ESD, *endoscopic submucosal dissection*) oraz EFTR [61, 70–80]. W usuwaniu RNENs nie można stosować klasycznej polipektomii czy usunięcia szczypcami biopsyjnymi z uwagi na bardzo niski odsetek resekcji R0 (około 30%). Nie powinno się też wykonywać klasycznej mukozektomii endoskopowej (EMR, *endoscopic mucosal resection*) polegającej jedynie na wstrzyknięciu płynu pod zmianę z następowym odcięciem standardową pętlą diatermiczną, ponieważ w badaniach porównawczych wykazano, że mEMR pozwala uzyskać wyraźnie lepsze wyniki [81].

W terapii ratunkowej (niedoszczętne usunięcie/doszczętność niepewna) zaleca się ESD lub EFTR — optymalnym zabiegiem jest resekcja pełnościenna.

We wskazaniach do leczenia endoskopowego RNEN należy uwzględnić przede wszystkim wielkość, stopień zaawansowania (T i N) oraz indeks proliferacyjny guza (G). W większości wytycznych założono sytuację optymalną, w której lekarz wykonujący kolonoskopię prawidłowo rozpoznaje zmianę neuroendokrynną, skieruje pacjenta na badanie EUS i dalej na optymalne leczenie. Jednak w praktyce klinicznej prawidłowe rozpoznanie RNEN w czasie pierwszej endoskopii dotyczy jedynie 18–30% pacjentów. Większość zmian jest nieprawidłowo

i nieradykalnie usuwana, za pomocą pętli diatermicznej lub kleszczyków biopsyjnych — odsetek resekcji R0 wynosi 24–30% [24, 82]. Może też wystąpić sytuacja, w której do leczenia endoskopowego NEN zastosowano technikę prawidłową, ale nie uzyskano resekcji R0.

W przypadku RNEN o wielkości 5 mm i powyżej przed planowanym leczeniem endoskopowym należy wykonać EUS z oceną głębokości nacieku i stanu regionalnych węzłów chłonnych.

Do leczenia endoskopowego RNEN kwalifikują się pacjenci ze zmianą o wielkości do 10 mm, bez czynników ryzyka [74, 75]. Czynnikiem ryzyka są: nacieki błony mięśniowej właściwej, zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, nacieki naczyń chłonnych i/lub krwionośnych oraz indeks proliferacji powyżej 2%. Przy zmianach o średnicy 10–20 mm, bez nacieku mięśniówki i bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, można guz usunąć endoskopowo i po ocenie histopatologicznej zdecydować o dalszym postępowaniu, uwzględniając poza wynikiem patomorfologicznym wiek, stan ogólny pacjenta oraz choroby współistniejące. RNENs większe niż 20 mm, wszystkie G3 oraz zmiany z markerami złej prognozy powinny być poddane radykalnemu leczeniu chirurgicznemu.

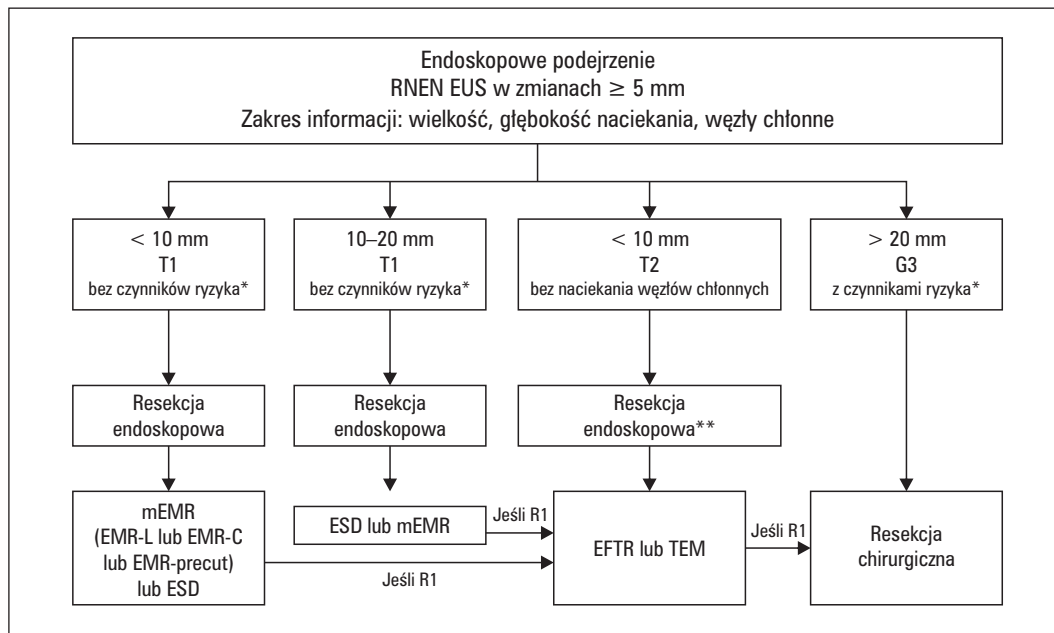
Przy wstępnej endoskopowej ocenie rokowania w RNEN przydatna może być skala opracowana przez Chen i wsp. [41] (tab. 4).

Jedną z polecanych metod endoskopowego leczenia RNENs jest wspomniana powyżej ESD [75–78]. Biorąc pod uwagę, że ESD jest procedurą trudną technicznie i czasochłonną, ostatnie doniesienia o bardzo dobrej skuteczności mEMR sięgającej ponad 93% resekcji R0 pozwalają na zastosowanie tego łatwiejszego do wykonania zabiegu, szczególnie przy zmianach o średnicy do 10 mm. Wyróżnia się trzy główne rodzaje mEMR: endoskopową resekcję z użyciem nasadki (EMR-C, *cap assisted endoscopic mucosal resection*), endoskopową resekcję z użyciem opasek (EMR-L, *endoscopic mucosal resection with ligation*) oraz resekcję endoskopową ze wstępnym nacięciem błony śluzowej wokół zmiany (EMR-precut) [69–73].

Najwyższy odsetek resekcji R0 udokumentowano przy zastosowaniu EMR-L.

Według najnowszych publikacji EFTR może stać się metodą z wyboru w leczeniu RNEN z uwagi na jej wysoką efektywność — 100% resekcji R0 — i bezpieczeństwo metody [61, 79, 80].

W sytuacji, kiedy zmianę neuroendokrynną odbytnicy usunięto endoskopowo, a histopatolog rozpoznaje niedoszczętność lub nie może wypowiedzieć się co do doszczętności, należy skierować pacjenta na zabieg „ratunkowy”. Endoskopowy zabieg ratunkowy jest możliwy, jeśli jest widoczna blizna po usunięciu NEN.



**Rycina 2.** Algorytm leczenia endoskopowego nowotworów neuroendokrynnych odbytnicy (RNENs) [84]. EUS (endoscopic ultrasound) — endoskopowa ultrasonografia; ESD (endoscopic submucosal dissection) — endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa; mEMR (modified endoscopic mucosal resection) — zmodyfikowana mukozektomia endoskopowa; EMR-C (cap assisted endoscopic mucosal resection) — mukozektomia endoskopowa z użyciem nasadki; EMR-L (endoscopic mucosal resection with ligation) — endoskopowa mukozektomia z użyciem opasek; EMR-precut (endoscopic mucosal resection — precut) — endoskopowa mukozektomia ze wstępnym nacięciem błony śluzowej wokół zmiany; EFTR (endoscopic full thickness resection) — pełnościenna resekcja endoskopowa; TEM (transanal endoscopic microsurgery) — przezobytnicza endoskopowa mikrochirurgia. \*Inwazja mięśniówki właściwej lub naczyń krwionośnych lub chłonnych; \*\*decyzja indywidualna na podstawie stanu pacjenta (wiek, choroby towarzyszące) i preferencji

Do endoskopowych zabiegów ratunkowych zalicza się ESD i EFTR. Zastosowanie EFTR daje wyższy (100%) niż ESD (90%) odsetek resekcji R0 [61]. Skuteczność EFTR jest porównywalna z uzyskiwaną w technice TEM, z jednoczesnym krótszym czasem zabiegu (średnio 18 minut), bez konieczności ogólnego znieczulenia i użycia sali operacyjnej [79]. Warto podkreślić, że nawet w przypadku drobnych (do 5 mm) RNEN, które nieprawidłowo usunięto pętlą diatermiczną, u ponad 20% pacjentów stwierdzono naciekanie nowotworowe w materiale uzyskanym w czasie leczenia ratunkowego [83]. Algorytm leczenia endoskopowego RNENs przedstawiono na rycinie 2 [84].

#### Minimalny zakres leczenia endoskopowe

1. Leczenie endoskopowe CRNEN dotyczy tylko zmian w odbytnicy [IV, 2A]♦.
2. RNEN o średnicy do 1 cm, bez naciekania błony mięśniowej i bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu EUS, to optymalne wskazanie do leczenia endoskopowego [II, 1]♦.
3. RNEN średnicy o 1–2 cm można usunąć endoskopowo i po ocenie patomorfologicznej (czynniki ryzyka) zdecydować o dalszym postępowaniu [IV, 2A]♦.

4. mEMR, ESD i EFTR są preferowanymi metodami [IV, 2A]♦.
5. EFTR jest najbardziej efektywnym endoskopowym zabiegiem ratującymi po niedoszczętnym lub niepewnym co do doszczętności leczenia endoskopowym [IV, 2A]♦.

### 4.3. Leczenie farmakologiczne

#### 4.3.1. Bioterapia

##### Analogi somatostatyny

SSA należy stosować w NEN okrężnicy wstępującej. W badaniu CLARINET wykazano antyproliferacyjne działanie SSA na wszystkie hormonalnie nieczynne wysoko- lub średniozróżnicowane GEP-NENs (Ki-67 < 10%). Wobec tego SSAs są pierwszą linią leczenia NET G1 i G2 [85, 86].

Zarówno oktreotyd, jak i lanreotyd są skuteczne w opanowaniu hormonalnych objawów towarzyszących czynnym NETs oraz w zahamowaniu wzrostu guza. W badaniach klinicznych dotyczących zastosowania SSA w leczeniu guzów zlokalizowanych w *hindgut* uzyskano słabe dowody na ich skuteczność, między innymi ze względu na zbyt małą liczebność grupy badanej. Jednak-

że w przypadku zmian z uwidocznionymi receptorami dla somatostatyny należy rozważyć zastosowanie SSA.

#### **Terapia celowana — inhibitory m-TOR (ewerolimus)**

Analiza podgrupy pacjentów z zaawansowanym czynnymi hormonalnie CRNETs (G1/G2) w badaniu RADIANT-2 wykazała, że połączenie ewerolimusu i oktreotydu daje istotne wydłużenie czasu wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) [87]. Dodatkowo dane z badania RADIANT-4, uwzględniające także chorych z nieczynnymi hormonalnie CRNETs G1 i G2, potwierdziły skuteczność inhibitorów m-TOR w tej grupie chorych [88].

Inhibitory m-TOR są skuteczne w leczeniu nieresekcyjnych, miejscowo zaawansowanych i/lub z przerzutami nowotworów wykazujących cechy progresji podczas aktywnej obserwacji lub terapii SSA i są rekomendowane przez towarzystwa naukowe. Lek jest zarejestrowany w NETs G1/G2, jednak obecnie wskazanie to nie jest objęte refundacją [89].

#### **4.3.2. Chemioterapia i immunoterapia**

Znaczenie chemioterapii (ChT) w nowotworach o wysokim i pośrednim stopniu zróżnicowania (G1/G2) jest ograniczone, a jej zastosowanie powinno dotyczyć sytuacji nowotworów opornych na inne formy leczenia systemowego, radioizotopowego czy radioterapii [NET G2 z Ki-67 > 10%, agresywnie przebiegający — progresja według RECIST w ciągu 3–6 miesięcy, lub bez ekspresji receptorów somatostatynowych (SSTR, *somatostatin receptor*)].

ChT jest przede wszystkim wskazana w leczeniu chorych z rozpoznaniem NEC, a także wykazujących cechy progresji NET G3. W przypadku NEC zastosowanie pochodnych platyny powinno być postępowaniem standardowym [89].

Oprócz skojarzenia cisplatyny i etopozydu (istotnego zwłaszcza w nowotworach drobnokomórkowych z wysokim Ki-67) rozważa się stosowanie schematów z użyciem oksaliplatyny (FOLFOX, XELOX) lub irynotekanu (FOLFIRI, IP) [90–94]. Schematy z zastosowaniem temozolomidu i/lub kapecytabiny są uzasadnione szczególnie u chorych z NET G2/G3 [95, 96].

U części chorych na NENs o wyższym stopniu agresywności biologicznej (w tym NEC, NET G3) identyfikuje się zaburzenia naprawy DNA, w tym niestabilność mikrosatelitarną (MSI, *microsatellite instability*) [97, 98]. Mimo wielu doniesień dotyczących możliwości wykorzystania inhibitorów PD-1 w takiej populacji i niepowiązanej z lokalizacją narządową („*site-agnostic*”) rejestracji pembrolizumabu w tym wskazaniu, podnosi się, iż nie w każdej lokalizacji narządowej uzyskuje się podobnie wysoką skuteczność terapii. Uwzględniając fakt, że lokalizacja w jelicie grubym dla raków gruczołowych

wiąże się z potencjalnie wyższą skutecznością, ocena MSI jest wskazana w sytuacjach, w których koniecznie jest poszukiwanie skutecznego leczenia systemowego choroby zaawansowanej. Ze względu na rejestrację pembrolizumabu w monoterapii dla przerzutowego raka jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H, *high level microsatellite instability*) lub defektem naprawy uszkodzeń dwuniciowych (dMMR, *mismatch repair deficient*), przy bardzo ograniczonych danych w populacji chorych na NENs, rozważanie tej terapii musi uwzględniać kompleksową ocenę pacjenta i ocenę cech histoklinicznych i molekularnych guza. Obecność fenotypu MSI-H u chorych po leczeniu radykalnym może wskazywać na potencjalnie lepsze rokowanie i przemawiać przeciwko rozważanemu leczeniu adjuwantowemu NEC/NET G3.

#### **Minimalny zakres dotyczący leczenia farmakologicznego**

1. U chorych z CRNETs z objawami zespołu rakowiaka SAAs są lekami z wyboru [II, 2A]♦.
2. U chorych z nieoperacyjnymi, zaawansowanymi miejscowo i/lub z przerzutami CRNETs G1, G2 po ocenie dynamiki choroby należy rozważyć ewerolimus (obecnie bez bezpośredniej refundacji w Polsce), PRRT lub samodzielne zastosowanie SSA (leczenie poza wskazaniem rejestracyjnym). U chorych z Ki-67 > 10% lub w przypadku dalszej dynamicznej progresji uzasadniona jest próba chemioterapii temozolomidem i/lub kapecytabiną [IV, 2A]♦.
3. U chorych z NEC lub chorych z dynamiczną progresją choroby chemioterapia z zastosowaniem pochodnych platyny jest leczeniem z wyboru [III, 2A]♦.

#### **4.4. Leczenie radioizotopowe — PRRT**

Brak prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania PRRT u chorych z NENs jelita grubego. Nieliczne doniesienia pochodzą z badań retrospektywnych [99–102]. Obserwowane parametry przeżycia w polskim badaniu wielośrodkowym w tej grupie chorych wyniosły dla PFS — 40,6 miesiąca, a dla całkowitego czasu przeżycia (OS, *overall survival*) — 131,2 miesiąca i były dłuższe niż odnotowane dotychczas w literaturze [100–104].

Kwalifikacja do leczenia odbywa się zgodnie z zasadami opisanymi w zaleceniach ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NENs układu pokarmowego [27].

#### **Minimalny zakres leczenia radioizotopowego**

1. PRRT należy rozważyć u chorych z rozsiałym lub nieresekcyjnym NET G1/G2, z wykazaną zwiększoną ekspresją receptorów dla somatostatyny w SRI [III, 2B]♦.

Tabela 5. Monitorowanie leczenia (follow-up) chorych na nowotwory neuroendokrynne odbytnicy (RNENs) po resekcji R0 [105]

Rozmiar guza	Dojrzałość (grading)	Badanie	Częstość	Czas trwania
< 1 cm	1 lub 2	Nie ma konieczności follow-up		
< 1 cm	3	Kolonoskopia	Coroczna	Przez 5 lat
1–2 cm	Bez względu na stopień	Kolonoskopia	Po 12 miesiącach,	Przez 5 lat
		EUS	Następnie co 5 lat	
		MRI	Po 12 miesiącach Po 12 miesiącach	
> 2 cm	1 lub 2	Kolonoskopia	Co rok	Przez 5 lat
		EUS	Co rok	Przez 5 lat
		MRI	Co rok	Przez 5 lat
> 2 cm	3	Kolonoskopia	Co 4–6 miesięcy przez rok, następnie co rok	Przez 5 lat
		EUS		Przez 5 lat
		MRI		Przez 5 lat

EUS (*endoscopic ultrasound*) — endoskopowa ultrasonografia; MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny

#### 4.5. Monitorowanie leczenia

Schemat kontrolnych badań endoskopowych i obrazowych u pacjentów z RNENs po resekcji R0 umieszczono w tabeli 5 [105]. Ocena stężenia CgA w surowicy pozwala uzyskać dodatkową informację: jeżeli jest ono podwyższone przed resekcją guza, normalizuje się po zabiegu, a następnie wzrasta, może to sugerować nawrót NET. RNEN według bazy danych *SEER Norwegian Register Cancer* wiążą się z najlepszym rokowaniem wśród wszystkich guzów żołądkowo-jelitowych z pięcioletnim przeżyciem wynoszącym 74–88% [106]. GEP-NEN są typowo wolno rosnącymi guzami, markery nowotworowe należy wykonywać niezbyt często, w interwałach 4–12 miesięcy, a po radykalnej operacji co 6 miesięcy do 2 lat [20]. Według zaleceń *North Ame-*

*rican Neuroendocrine Tumor Society* (NANETS) z 2020 roku monitorowanie stężenia CgA i wydalania 5-HIAA należy rozważyć, jeżeli te wyniki były nieprawidłowe na początku choroby [107].

#### Jakość materiału dowodowego i siła zaleceń

♦Jakość materiału dowodowego i siłę zaleceń podano według ESMO i NCCN [108, 109] (Materiały Dodatkowe — Tab. S1 i S2).

#### Konflikt interesów

Oświadczenie o konflikcie interesów można znaleźć w Materiałach Dodatkowych.

#### Udział autorów

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