

Violetta Rosiek, Beata Kos-Kudła

Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Nowotwór neuroendokryny trzustki w stadium rozsiewu — co można było zaoferować chorej?

Pancreatic metastatic neuroendocrine neoplasm — what we could offer the patient?

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Violetta Rosiek
 Klinika Endokrynologii,
 Katedra Patofizjologii i Endokrynologii
 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
 ul. Ceglana 35, 40–514 Katowice
 Tel./faks: +48 (32) 358 13 66
 e-mail: endoklin@sum.edu.pl

STRESZCZENIE

Przedstawiono przypadek 46-letniej chorej z rozpoznaniem wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokryny trzustki w stadium rozsiewu, z naciekaniami ściany żołądka, z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych, wątroby i kości. U chorej zastosowano różne formy terapii (leczenie analogiem somatostatyny o przedłużonym działaniu, leczenie operacyjne, radioizotopowe), uzyskując zadowalający efekt pod postacią ustąpienia objawów klinicznych, regresję biochemiczną i radiologiczną choroby nowotworowej.

Słowa kluczowe: nowotwór neuroendokryny trzustki, analog somatostatyny, leczenie radioizotopowe

ABSTRACT

Forty six years old patient was diagnosed with metastatic well differentiated pancreatic neuroendocrine tumor, infiltrating the gastric wall, with metastases to the lymph nodes, liver and bones. Various forms of therapy were applied such as long-acting somatostatin analogue therapy, surgery, radionuclide therapy. After adjusted therapy the patient outcome was satisfactory.

Key words: neuroendocrine neoplasm, pancreas, somatostatin analogue, radionuclide therapy

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. G, G29–G37

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2015, tom 11, supl. G, G29–G37
 Copyright © 2015 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Nowotwory neuroendokryny trzustki (PNEN, *pancreatic neuroendocrine neoplasms*) stanowią około 30% wszystkich nowotworów neuroendokryny układu pokarmowego. Zapadalność na nie wynosi około 3,2/1 mln osób/rok. Wśród neuroendokryny nowotworów trzustki 45–60% (wg niektórych rejestrów nawet do 90%) stanowią PNEN hormonalnie nieczynne (NF-PNEN, *non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms*). Z kolei PNEN wykazujące nadmierną czynność hormonalną szacuje się na 40–55% (F-PNEN, *functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms*).

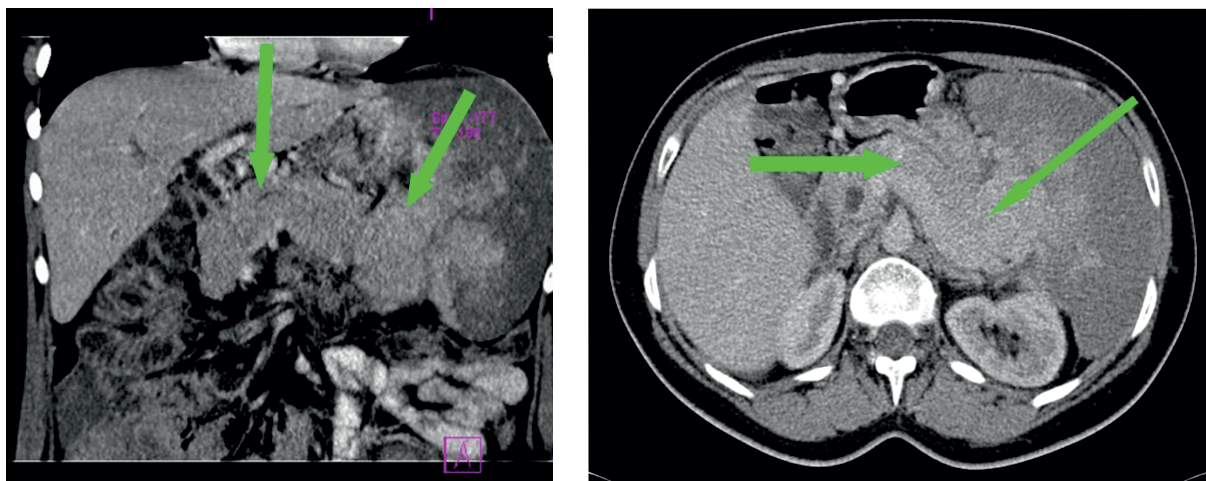
Hormonalnie nieczynne PNEN nie dają charakterystycznych objawów hipersekcji hormonalnej, dlatego też są późno rozpoznawane, najczęściej w stadium przerzutowym. Większość z nich to nowotwory wysokozróż-

nicowane. Częstość rozpoznawania tych guzów wzrasta wraz z wiekiem, ze szczytem zapadalności 60–70 lat [1, 2].

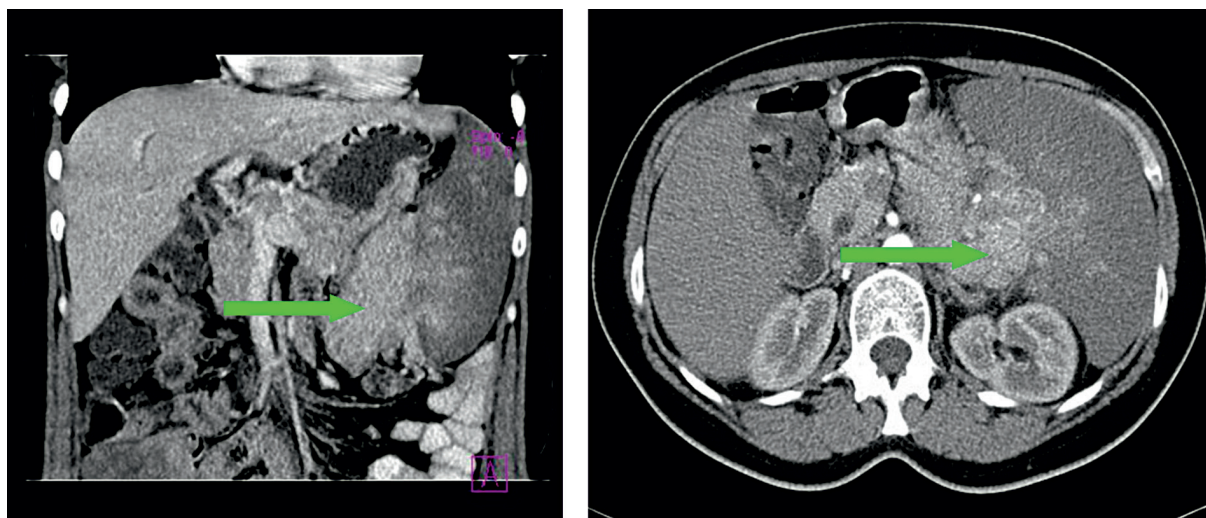
Nadmierna produkcja hormonów czy amin biogennych przez F-PNEN powoduje wystąpienie u tych chorych charakterystycznych zespołów klinicznych. Do najczęstszych F-PNEN należą: insulinoma (guz produkujący insulinę), gastrinoma (guz produkujący gastrynę), glukagonoma (guz produkujący glukagon), vipoma (guz produkujący wazoaktywny peptyd jelitowy), PPoma (guz produkujący polipeptyd trzustkowy) oraz somatostatynoma (guz produkujący somatostatynę) [1].

Opis przypadku

W pracy przedstawiono przypadek 46-letniej chorej z rozsianym nowotworem neuroendokryny trzustki



Rycina 1. Tomografia komputerowa jamy brzusznej: wnęka śledziony — zmiana guzowata wielkości 6 cm, wychodząca z ogona trzustki



Rycina 2. Tomografia komputerowa jamy brzusznej: wnęka śledziony — zmiana guzowata ogona trzustki (6 cm)

(nowotwór neuroendokryny trzustki z przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych krezkowych i okołaortalnych). Pacjentka była leczona analogiem somatostatyny o przedłużonym działaniu (oktreotyd LAR), po dystalnej resekcji trzustki i wycięciu guzów przerzutowych z wątroby (18.10.2010), po 4 dawkach leczenia radioizotopowego itrem od maja 2011 do marca 2012 roku oraz po wcześniejszej chemioterapii [6 cykli gemcytabiny i 5-fluorouracylu (5-FLU) — 08.2009–01.2010].

Chora z wywiadem objawów od 2005 roku pod postacią silnych bólów brzucha w rzucie żołądka, postępującego spadku masy ciała, okresowych biegunek i uderzeń gorąca oraz małopłytkowości. Pierwsze badanie tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej, wykonane w maju 2005 roku, uwidoczniło w okolicy wnęki śledziony niejednorodną, słabo odgraniczoną

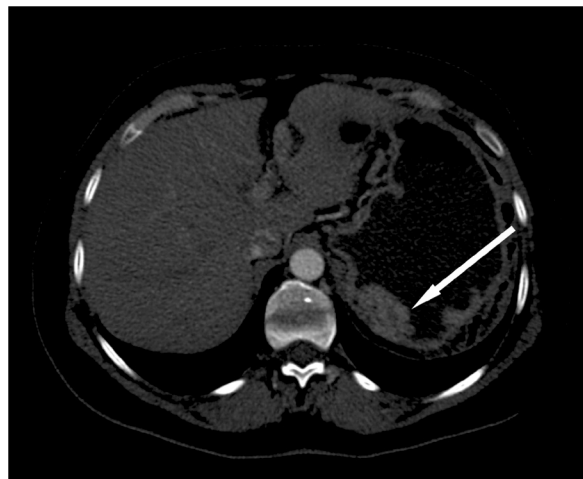
zmianę guzowatą około 6-centymetrową, wychodzącą z ogona trzustki (ryc. 1, 2). Obecność guza i towarzysząca mu zakrzepica żyły śledzionowej były przyczyną wytworzenia się krążenia obocznego z poszerzeniem spływu śledzionowo-wrotnego.

W lipcu 2005 roku pod kontrolą TK wykonano biopsję cienkoigłową trzustki, ale w badaniu cytologicznym nie stwierdzono komórek nowotworowych. Trzy miesiące później (wrzesień 2005) z powodu utrzymujących się bólów brzucha rozpoznano kamice pęcherzyka żółciowego i przeprowadzono u chorej cholecystektomię z jednoczesową śródoperacyjną biopsją guza trzustki. Obraz cytologiczny materiału pobranego z biopsji budził podejrzenie nowotworu. Nie postawiono jednak diagnozy choroby nowotworowej, chorą nadal jedynie obserwowano.

W grudniu 2005 roku w kolejnym badaniu TK jamy brzusznej opisano powiększony ogon trzustki, z widocznym krążeniem obocznym przez żyły żołądkowe krótkie. Przez 3 kolejne lata chora pozostawała w dobrym stanie ogólnym, bez decyzji o jakimkolwiek leczeniu ze strony lekarza prowadzącego, pomimo guzowatego ogona trzustki. We wrześniu 2008 roku podczas hospitalizacji w oddziale chorób wewnętrznych w miejscu zamieszkania rozpoznano zakrzepicę żyły śledzionowej ze znacznie powiększoną i wykrzepioną śledzioną, żylaki dna żołądka oraz nadżerki dwunastnicy z negatywną obserwacją w kierunku guza trzustki, mimo nadal zmniejszonego ogona trzustki w kolejnej TK jamy brzusznej. Na podstawie wykonanych testów hematologicznych i antyglobulinowych wykluczono przyczyny hematologiczne splenomegalii i zakrzepicy żyły śledzionowej. Chora następnie przez kilka miesięcy pozostawała pod obserwacją Poradni Hepatologicznej.

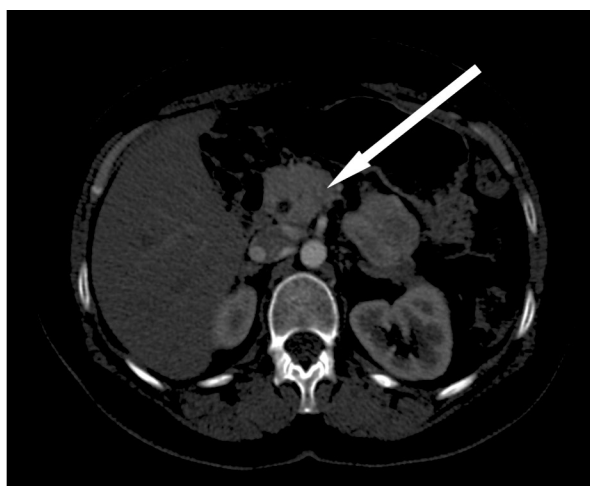
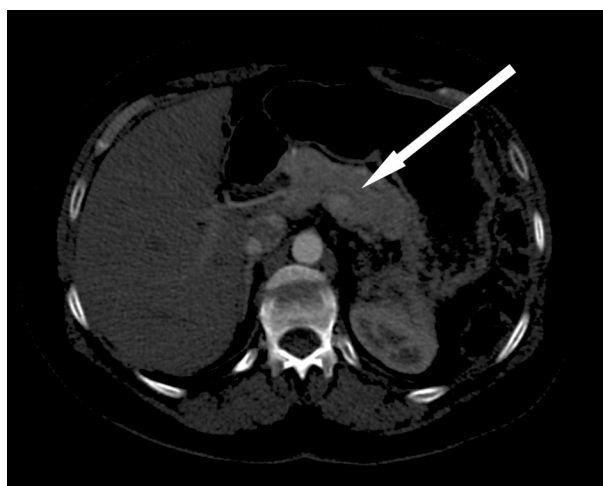
W marcu 2009 roku chora była diagnozowana kolejny raz w oddziale chorób wewnętrznych. Rozpoznano żylaki dna żołądka z towarzyszącą zakrzepicą żyły śledzionowej i splenomegalią. W lipcu 2009 roku pacjentkę po raz pierwszy skierowano na leczenie operacyjne, podczas którego usunięto guza okolicy wnęki śledziony średnicy około 6 cm, wykonano resekcję całkowitą śledziony oraz ponownie biopsję cienkoigłową ogona trzustki. Na podstawie materiału pooperacyjnego ustalono rozpoznanie histopatologiczne nowotworu neuroendokryny, z dodatnią reakcją na chromograninę, synaptofizynę, o aktywności proliferacyjnej (mierzonej indeksem Ki-67) poniżej 1%. Z opisu preparatów pozabiegowych wynikało, że masa guza poza naciekiem wnęki i mięszu śledziony rozrastała się w mięszu trzustki.

Po konsultacji onkologicznej chorą skierowano na chemioterapię. Otrzymała 6 kursów gemcytabiny

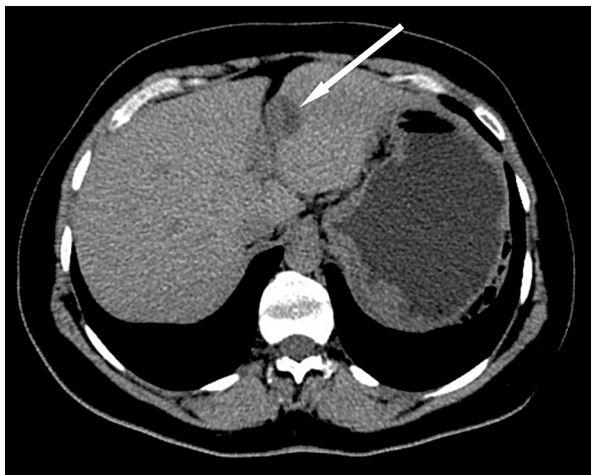


Rycina 3. Tomografia komputerowa jamy brzusznej: odcinkowe pogrubienie ściany żołądka w okolicy podwypustowej przechodzące na tylną ścianę o wymiarach 46 × 25 mm

i 5-FLU od sierpnia 2009 do lutego 2010 roku. W TK jamy brzusznej po zakończonej chemioterapii w marcu 2010 roku nadal był widoczny guz ogona trzustki, powiększone węzły chłonne krezkowe oraz pojawiły się nowe ogniska hipodensyjne w prawym płacie wątroby. W kolejnej TK trójfazowej jamy brzusznej z kontrastem z maja 2010 roku uwidoczniono dalszą progresję zmian nowotworowych pomimo zastosowanej uprzednio chemioterapii [odcinkowe pogrubienie ściany żołądka w okolicy podwypustowej, przechodzące na tylną ścianę, o wymiarach 46 × 25 mm (ryc. 3); trzustkę o niejednorodnej strukturze w zakresie trzonu i ogona, z obecnością słabo ograniczonych zmian guzowatych, wielkości 20 × 24 mm i 47 × 17 mm (ryc. 4); w wątrobie



Rycina 4. Tomografia komputerowa jamy brzusznej: trzustka o niejednorodnej strukturze w zakresie trzonu i ogona, z obecnością słabo ograniczonych zmian guzowatych wielkości 20 × 24 mm i 47 × 17 mm



Rycina 5. Tomografia komputerowa jamy brzusznej: w segmencie III wątroby ognisko wielkości 25 × 20 mm, mogące odpowiadać zmianie metastatycznej

w segmencie III ognisko wielkości 25 × 20 mm, mogące odpowiadać zmianie metastatycznej (ryc. 5); liczne naczynia krążenia obocznego okołożołądkowe; powiększone węzły chłonne krezkowe i okołoaortalne (ryc. 6)].

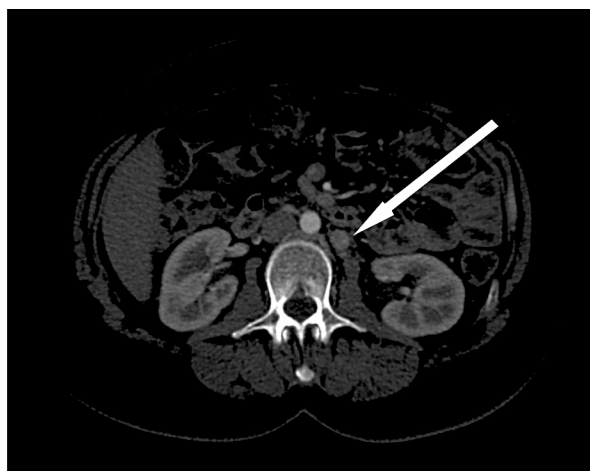
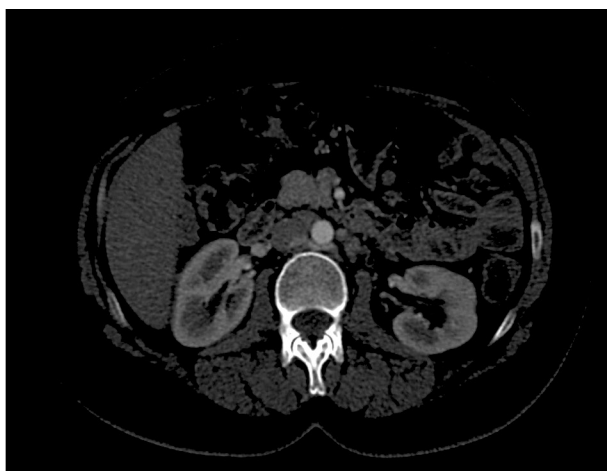
W czerwcu 2010 roku chora została przyjęta do Kliniki Endokrynologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w celu wykonania badań hormonalnych i markerów nowotworowych oraz ustalenia dalszego postępowania. Na podstawie przeprowadzonych wówczas badań, w tym konsultacji patomorfologicznej dostarczonych przez chorą preparatów (z materiału z biopsji cienkoigłowej ogona trzustki), rozpoznano wysokodróżnicowany nowotwór neuroendokrynną trzustki z naciekiem na krzywiznę większą żołądka i przerzutami do wątroby, węzłów chłonnych krezkowych i okołoaortalnych (NEN G1; T₄N₁M₁; Ki-67 < 1%). Zbadano stę-

żenia hormonów oraz markerów nowotworów neuroendokrynnych (chromogranina A i serotonina w surowicy krwi oraz wydalanie kwasu 5-hydroksyindoloocetowego w dwóch dobowych zbiórkach moczu były podwyższone: 1,5–2 razy powyżej wartości referencyjnych, stężenia insuliny i gastryny znajdowały się w granicach wartości referencyjnych). W scyntygrafii receptorowej (z użyciem ⁶⁸Ga DOTA-TATE PET/CT) z lipca 2010 roku potwierdzono progresję choroby (rozsiały proces neuroendokrynną), z licznymi zmianami o zwiększonej ekspresji receptorów somatostatynowych w żołądku, wątrobie, trzustce, węzłach chłonnych okołoaortalnych i w kości krzyżowej (ryc. 7).

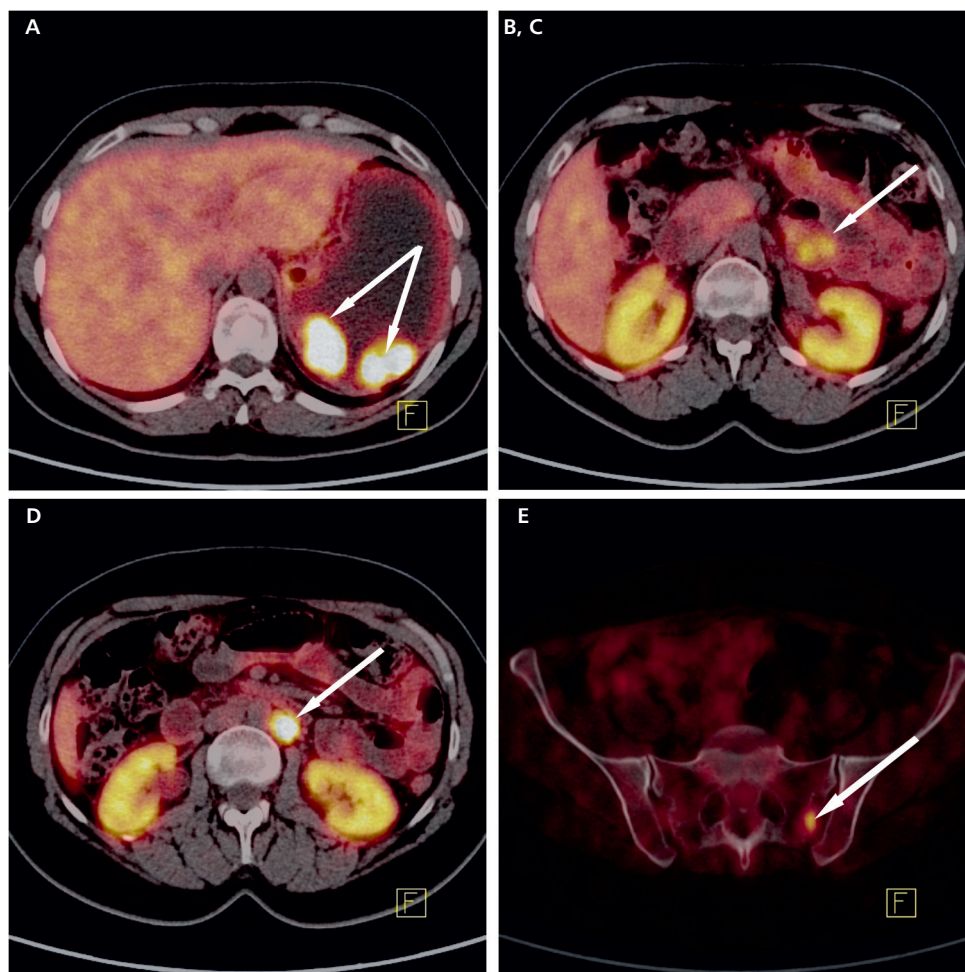
W sierpniu 2010 roku rozpoczęto u chorej leczenie analogiem somatostatyny o przedłużonym działaniu (oktreotyd LAR), podawanym do tej pory w iniekcjach domięśniowych co 4 tygodnie, uzyskując znaczną poprawę w zakresie obserwowanych wcześniej objawów klinicznych oraz normalizację stężeń markerów guzów neuroendokrynnych. Po rekonsultacji chirurgicznej chora została zakwalifikowana do leczenia operacyjnego. W dniu 18.10.2010 roku wycięto ogon trzustki (subtotalna dystalna resekcja trzustki) z guzem oraz guzy z wątroby. Kontynuowano leczenie oktreotydem LAR w dawce 30 mg.

W kontrolnym badaniu scyntygrafii receptorowej (⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/CT) w maju 2011 roku opisano liczne zmiany o zwiększonej ekspresji receptorowej w żołądku, wątrobie, węzłach chłonnych okołoaortalnych i w kości krzyżowej (ryc. 8). Chorą zakwalifikowano do terapii radioizotopowej, w trakcie której otrzymała 4 dawki chlorku itru ⁹⁰Y (od maja 2011 do marca 2012 roku) z dobrą tolerancją leczenia.

Po zakończeniu leczenia radioizotopowego wykonano u chorej kontrolne badania hormonalne i obrazowe. W scyntygrafii całego ciała Y-90 SPECT/CT z dnia 15.03.2012 roku stwierdzono w porównaniu z badaniami



Rycina 6. Tomografia komputerowa jamy brzusznej: powiększone węzły chłonne krezkowe i okołoaortalne



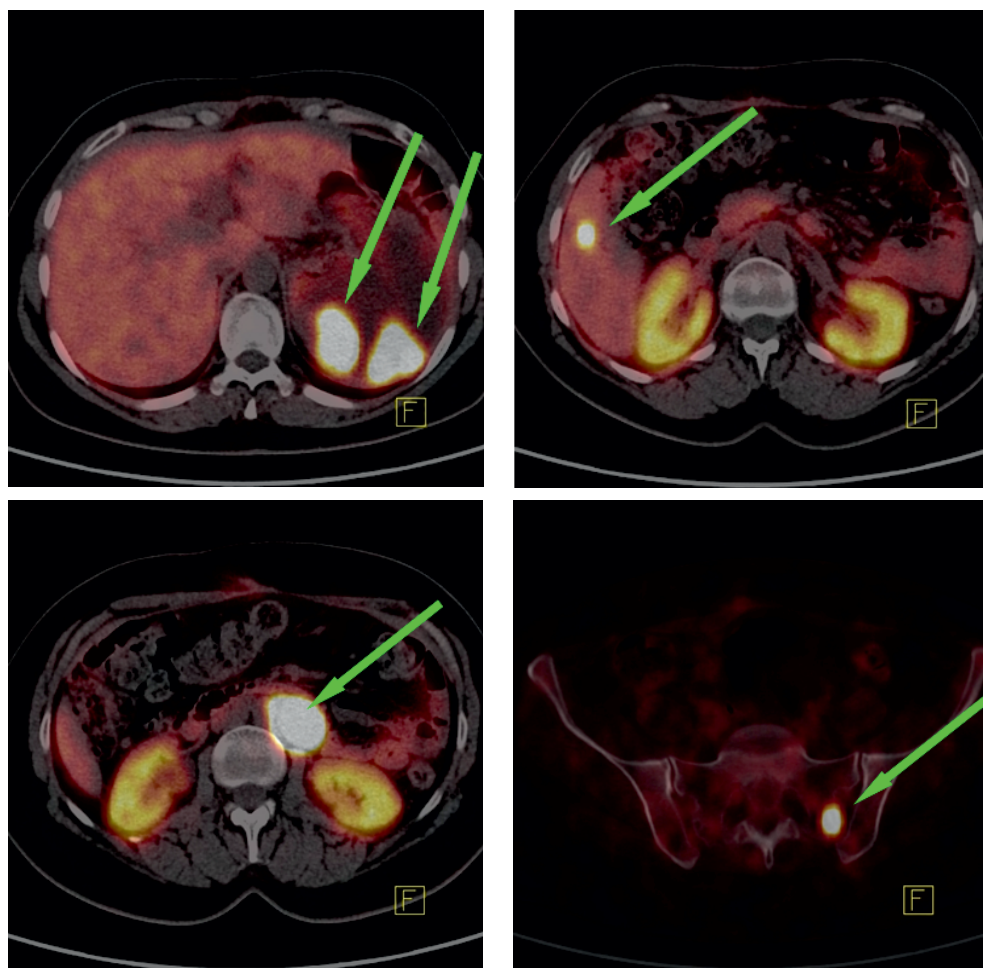
Rycina 7. ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT: liczne zmiany o zwiększonej ekspresji receptorowej w żołądku (A), wątrobie (B), trzustce (C), węzłach chłonnych okołoaortalnych (D) i w kości krzyżowej (E)

poprzednimi znaczną regresję choroby podstawowej: ognisko wzmożonego gromadzenia radioznacznika w węzle chłonnym przyaortalnym — o mniejszej rozległości wychwytu niż w badaniu poprzednim, śr. do 26 mm (w badaniach poprzednich śr. do 39 mm); dwa ogniska w okolicy podwzrostowej żołądka (jak w badaniach poprzednich); gromadzenie w wątrobie nierównomierne, bez wyodrębniających się ognisk (w badaniach poprzednich obecne 3 ogniska); bez patologicznego gromadzenia radioznacznika w kości krzyżowej oraz w trzonie kości biodrowej lewej przypanewkowo (obecne w badaniach poprzednich).

W kontrolnym badaniu ^{68}Ga DOTA-TATE PET/CT z dnia 27.06.2012 roku obserwowano dalszą regresję choroby nowotworowej: zobrazowano zmiany ze zwiększoną ekspresją receptorową w żołądku w okolicy podwzrostowej na krzywiznie większej o wymiarach 34 × 23 mm (poprzednio 43 × 31 mm) i 27 × 18 mm (poprzednio 34 × 31 mm); węzle chłonne okołoaortalne o wymiarach 23 × 16 mm (poprzednio 36 × 28 mm) (ryc. 8). Opisywane w poprzednim badaniu zmiany w wątrobie były

obecnie dyskretnie wyróżniające się w mięszu wątroby, zmiana w trzonie kości biodrowej przy stawie biodrowym lewym — obecnie o gromadzeniu radioznacznika na poziomie pozostałego mięszu. W porównaniu z badaniem z marca 2011 roku częściowa regresja opisywanych zmian w wątrobie, węzle chłonnym okołoaortalnym oraz układzie kostnym, bez cech nowych ognisk. Stężenia markerów nowotworów neuroendokrynnnych (czerwiec 2012) (chromograniny A i serotoniny w surowicy krwi, 2-krotne oznaczenie kwasu 5-hydroksyindolooctowego w dobowej zbiórce moczu) mieściły się w granicach wartości referencyjnych. W badaniu ^{68}Ga DOTA-TATE PET/CT z 15.05.2013 roku opisywano dalszą regresję zmian w żołądku oraz węzle chłonnym okołoaortalnym, stabilizację zmian w układzie kostnym w stosunku do badania poprzedniego (czerwiec 2012), nie uwidoczniło nowych ognisk i zmian metastatycznych w wątrobie w porównaniu z poprzednimi badaniami.

Przez kolejne 3 lata samopoczucie chorej było dobre, bez dolegliwości.



Rycina 8. ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT: zmiany o zwiększonym gromadzeniu radioznacznika w żołądku, wątrobie, węzłach chłonnych okołoaortalnych i w kości krzyżowej

W TK jamy brzusznej z 07.02.2014 roku obraz choroby nowotworowej był stabilny, porównywalny z badaniem ^{68}Ga DOTA-TATE PET/CT z 15.05.2013 roku (obecny rozsiew do węzła chłonnego zaotrzewnowego, do ściany żołądka oraz kości biodrowej lewej) (ryc. 9A–9C).

Chora do tej pory jest leczona „zimnym” analogiem somatostatyny (oktreotyd LAR 30 mg) z dobrym efektem klinicznym. Pozostaje w dobrym stanie ogólnym, bez dolegliwości bólowych brzucha, z dobrym apetytem, stabilną masą ciała, ustąpiły uderzenia gorąca. W kolejnych kontrolnych badaniach obrazowych w ciągu 4 lat po zakończonym leczeniu radioizotopowym obserwuje się stabilizację radiologiczną opisywanych zmian w kościach i węzłach chłonnych oraz regresję zmian w wątrobie (ryc. 10A–10C oraz 11A–11B).

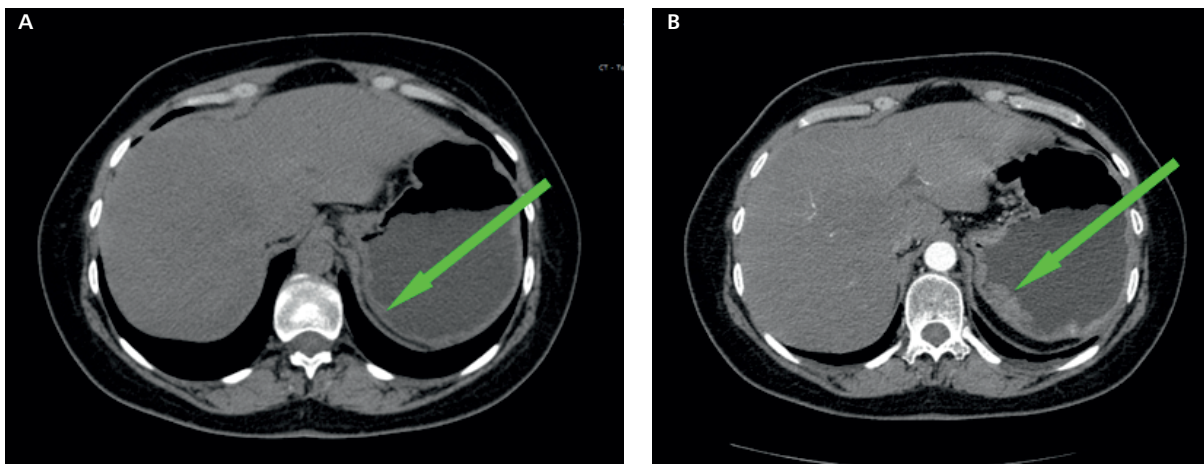
Dyskusja

Nowotwory neuroendokrynne trzustki, jak już zaznaczono we wstępie, rozpoznawane są zazwyczaj

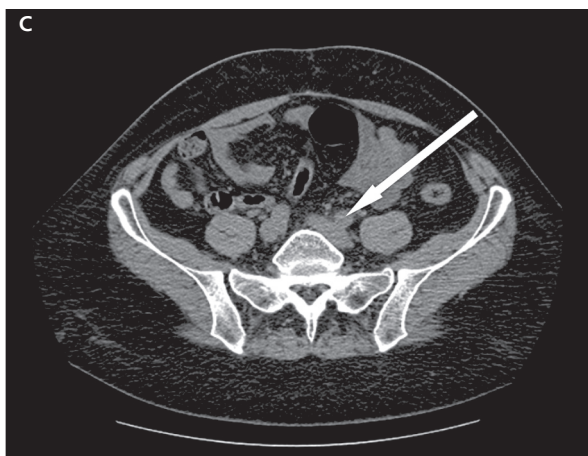
późno, gdy guz ma duże rozmiary i powoduje ucisk lub naciekanie sąsiednich narządów lub daje przerzuty odległe [2, 3]. Również u opisywanej chorej rozpoznanie choroby nowotworowej nastąpiło przy obecności dużego guza trzustki, który naciekał śledzionę, ścianę żołądka, powodował rozwój krążenia obocznego, dając przerzuty do węzłów chłonnych i wątroby.

Według danych z piśmiennictwa do najczęstszych objawów tego rodzaju nowotworów należą: ból brzucha (35–78%), spadek masy ciała (20–35%), utrata apetytu, nudności i wymioty (45%); rzadziej krwotoki wewnętrzne (4–20%), żółtaczka (17–50%) lub wyczuwalny palpacyjnie przez powłoki brzuszne guz (7–40%) [1, 2]. Na długość przeżycia istotny wpływ ma stopień zróżnicowania histologicznego guza, wiek pacjenta, duża dynamika rozwoju przerzutów w wątrobie oraz pojawienie się przerzutów w kościach [1, 2]. Opisywana chora od czasu rozpoznania żyje już 6 lat z rozsianym stadium choroby.

Decyzja o rozpoczęciu i rodzaju terapii PNEN musi być zawsze poprzedzona rozpoznaniem histopatologicz-



Rycina 9A–9B. Tomografia komputerowa jamy brzusznej: zmiany naciekowe w ścianie żołądka



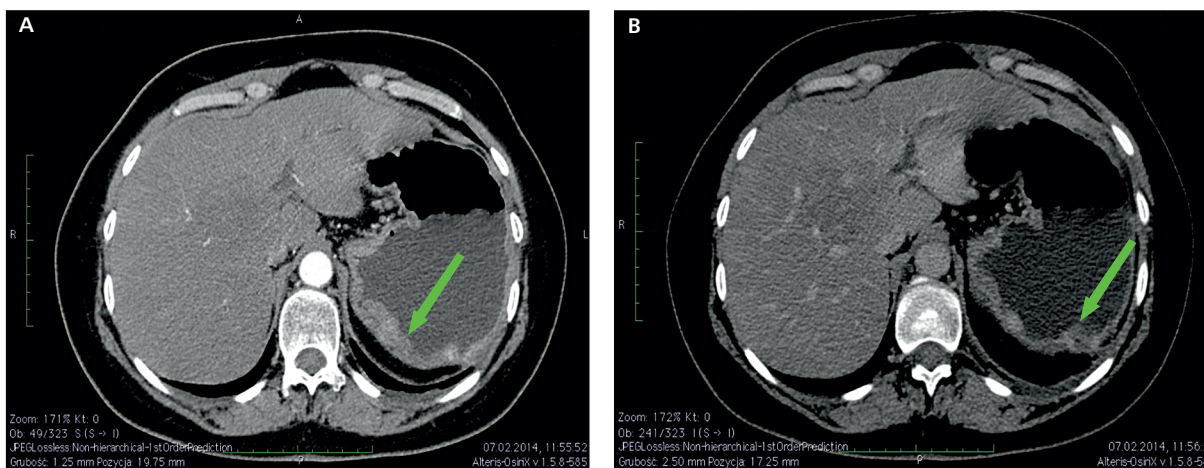
Rycina 9C. Tomografia komputerowa jamy brzusznej: rozszew do węzła chłonnego zaotrzewnowego

nym wraz z badaniami immunohistochemicznymi (potwierdzeniem ekspresji markerów neuroendokrynych: synaptofizyny, chromograniny A) oraz oceną stopnia

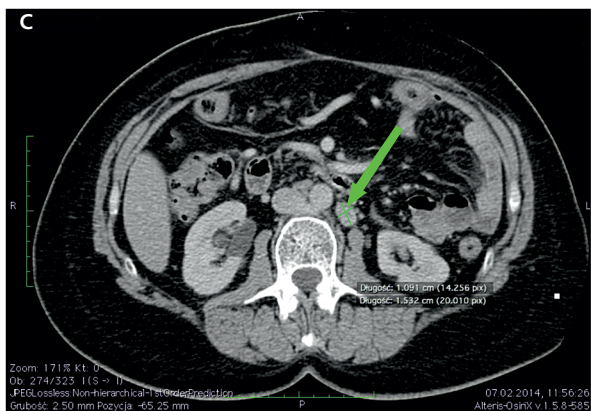
jego złośliwości histologicznej (z wykorzystaniem wskaźnika aktywności proliferacyjnej Ki-67) [4–6].

Według zaleceń postępowania w nowotworach neuroendokrynych trzustki, opracowanych przez polskich ekspertów (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych) w przypadku czynnych hormonalnie NEN G1/G2 trzustki leczeniem z wyboru są analogi somatostatyny, natomiast w przypadku progresji choroby należy dołączyć do tej terapii inhibitor mTOR (ewerolimus). W zaawansowanym nieczynnym hormonalnie PNEN G1 można natomiast zastosować chemioterapię systemową opartą na streptozocynie z doksorubicyną (\pm 5-fluorouracyl) z analogiem somatostatyny. W razie progresji choroby po chemioterapii kolejną linią leczenia może być terapia celowana: inhibitor mTOR (ewerolimus) lub inhibitor kinazy tyrozynowej (sunitynib). Terapia celowana może być również leczeniem pierwszego rzutu w wybranych przypadkach jako leczenie alternatywne do chemioterapii.

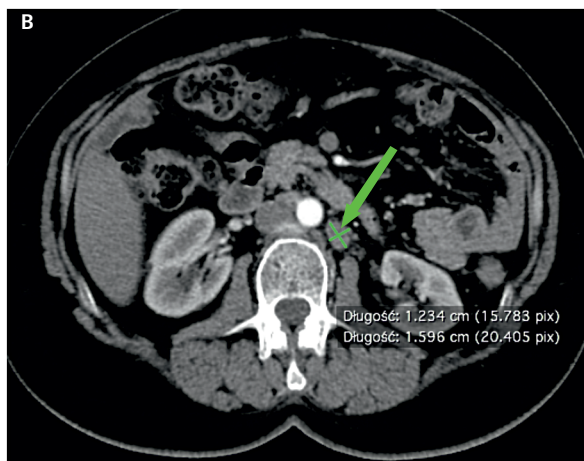
Podstawowym testem biochemicznym u chorego z podejrzeniem PNEN, służącym również do monito-



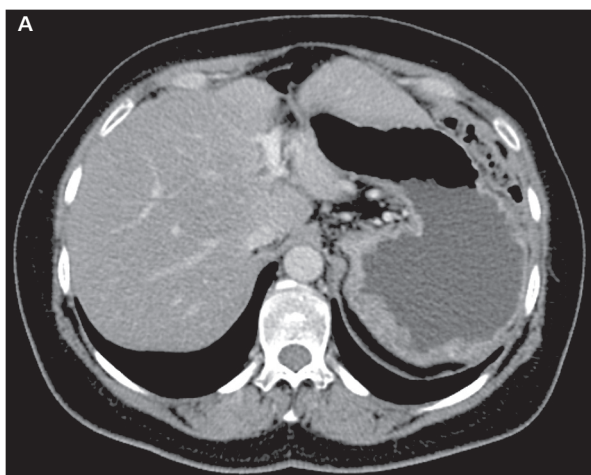
Rycina 10A–10B. Tomografia komputerowa jamy brzusznej: zmiany naciekowe w ścianie żołądka



Rycina 10C. Tomografia komputerowa jamy brzusznej: przerzutowy węzeł chłonny zaotrzewnowy



Rycina 11B. Tomografia komputerowa jamy brzusznej: przerzutowy węzeł chłonny zaotrzewnowy



Rycina 11A. Tomografia komputerowa jamy brzusznej z dnia 03.02.2015: zmiany naciekowe w ścianie żołądka

rowania leczenia i wykrywania progresji choroby jest ocena stężenia chromograniny A w osoczu [8]. Przed rozpoczęciem leczenia analogami somatostatyny wykazano u chorej podwyższone stężenie tego markera.

W opisywanym przypadku okazało się, że TK jamy brzusznej była badaniem, które pozwoliło na ocenę stopnia lokalnego zaawansowania choroby, wykonanie celowanej biopsji aspiracyjnej ze zmiany ogniskowej ogona trzustki, ocenę lokalizacji anatomicznej i resekcyjności zmiany pierwotnej, jak i ocenę skuteczności podjętego leczenia [9–11]. Zastosowana wielokrotnie u chorej scyntygrafia receptorowa (badanie receptorów somatostatynowych z użyciem ^{68}Ga DOTA-TATE PET/CT) jest badaniem czynnościowym, które również potwierdziło lokalizację zmiany pierwotnej, ale i pozwoliło na ocenę stopnia rzeczywistego zaawansowania nowotworu [12], a dodatkowo identyfikację zmian niewidocznych

w wyniku obrazowania anatomicznego (ogniska w kościach). Ułatwiło to podjęcie decyzji o wyborze optymalnej terapii [dodatni wynik scyntygrafii receptorowej był podstawą do włączenia terapii „zimnymi” i „gorącymi” (związanymi z promieniotwórczym izotopem) analogami somatostatyny] [13, 14]. Po zastosowanym leczeniu badanie to służy z kolei do monitorowania choroby. Czułość scyntygrafii receptorowej dla NF-PNEN wynosi 71–96%, a swoistość 76–95% [15, 16]. W sytuacji negatywnego wyniku scyntygrafii receptorowej (głównie dla NEN G2 i NEC trzustki) wykonuje się ^{18}F FDOPA PET/CT.

Według zaleceń opracowanych przez polską grupę ekspertów [1] podstawową formą terapii w F-PNEN jest leczenie chirurgiczne [17, 18], które wiąże się z wydłużeniem okresu przeżycia. W przypadku guzów powyżej 2 cm przeprowadza się rozległy zabieg z usunięciem węzłów chłonnych. Jeśli chorobę rozpoznaje się w stadium przerzutowym, przeprowadza się resekcję guza trzustki wraz z przerzutami z wątroby (gdy są potencjalnie resekcyjne i pacjent kwalifikuje się do operacji) [7, 19]. U opisanej chorej przeprowadzono zabieg wycięcia ogona trzustki wraz z guzem (subtotalna dystalna resekcja trzustki z guzem) oraz guzów z wątroby.

U chorej z PNEN zastosowano również „zimny” analog somatostatyny o przedłużonym działaniu (oktreotyd LAR) w celu opanowania objawów klinicznych. W takich przypadkach (jak u tej chorej) znacznego zaawansowania choroby w PNEN można również rozważyć zastosowanie analogów somatostatyny znakowanych radioizotopami (tzw. „gorące” analogi) jako leczenie w sytuacji progresji choroby [1, 20].

Monitorowanie leczenia u chorych z PNEN w stadium G1 powinno obejmować: przeprowadzanie badania klinicznego, oznaczenie stężenia chromograniny A oraz badania obrazowe anatomiczne (USG, TK)

i czynnościowe (scyntygrafia receptorowa, PET/CT). Takie monitorowanie powinno się odbywać z częstotliwością co 6–12 miesięcy [1].

Podsumowanie

W pracy opisano chorą z późno rozpoznany nowotworem neuroendokrynnym trzustki w zaawansowanym (przerzutowym) stadium choroby. Zastosowane leczenie spowodowało znamienne poprawę kliniczną, całkowite ustąpienie dolegliwości, regresję zmian ogniskowych w wątrobie oraz stabilizację radiologiczną zmian w węzłach chłonnych i układzie kostnym.

Piśmiennictwo

- Kos-Kudła B., Hubalewska-Dydejczyk A., Kuśnierz K. i wsp. Pancreatic neuroendocrine neoplasms — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol. Pol.* 2013; 64: 459–479.
- Kos-Kudła B., Blicharz-Dorniak J., Handkiewicz-Junak D. i wsp. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol. Pol.* 2013; 64: 418–443.
- Kos-Kudła B., Bolanowski M., Hubalewska-Dydejczyk A. i wsp. Pancreatic endocrine tumors — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol. Pol.* 2008; 59: 68–86.
- Kloppel G., Rindi G., Perren A. i wsp. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch.* 2010; 456: 595–597.
- Kvols L.K., Brendtro K.L. The North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) Guidelines. *Pancreas* 2010; 39: 705–706.
- Klimstra D.E.S., Modlin I.R., Adsay N.V. i wsp. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: Application of the Delphic Consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010; 34: 300–313.
- Ramage J.K., Ahmed A., Ardill J. i wsp. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61: 6–32.
- Kos-Kudła B., Zemczak A. Diagnostyka biochemiczna guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego. W: Kos-Kudła B. (red.). *Guzy neuroendokrynnego układu pokarmowego*. Via Medica, Gdańsk 2010: 17–24.
- Ricke J., Klose K.J., Mignon M. i wsp. Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European delphi process. *Eur. J. Radiol.* 2001; 37: 8–17.
- Sahani D.V., Banaffini P.A., Del Castillo C.F. i wsp. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Role of Imaging in Diagnosis and management. *Radiology* 2013; 266: 38–61.
- Tatsumoto S., Kodama Y., Sakurai Y. i wsp. Pancreatic neuroendocrine neoplasm: correlation between computed tomography enhancement patterns and prognostic factors of surgical and endoscopic ultrasono-guided fine-needle aspiration biopsy specimens. *Abdom Imaging* 2013; 38: 358–66.
- Ćwikła J.B., Walecki J. Diagnostyka obrazowa guzów neuroendokrynnych trzustki z elementami leczenia radioizotopowego. *Przegl. Gastroenterol.* 2006; 1: 31–44.
- Hubalewska-Dydejczyk A., Fross-Baron K., Mikolajczak R. i wsp. (99m) Tc-EDDA/HYNIC-octreotate scintigraphy, an efficient method for the detection and staging of carcinoid tumours: results of 3 years' experience. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2006; 33: 1123–1133.
- Reubi J.C., Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2003; 30: 781–793.
- de Kerviler E., Cadiot G., Lebtahi R. i wsp. Somatostatin receptor scintigraphy in forty-eight patients with the Zollinger-Elison syndrome. GRESZE: Groupe d'Etude du Syndrome de Zollinger-Elison. *Eur. J. Nucl. Med.* 1994; 21: 1191–1197.
- Cimitan M., Buonadonna A., Cannizzaro R. i wsp. Somatostatin receptor scintigraphy versus chromogranin A assay in the management of patients with neuroendocrine tumors of different types: clinical role. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 1135–1141.
- Watzka F.M., Laumen C., Fottner C. i wsp. Resection strategies for neuroendocrine pancreatic neoplasms. *Langenbecks Arch. Surg.* 2013; 398: 431–440.
- Haugvik S.P., Labori K.J., Edwin B. i wsp. Surgical treatment of sporadic pancreatic neuroendocrine tumors: a state of the art review. *Scientific World Journal* 2012; 2012: 357475.
- Oberg K., Knigge U., Kwekkeboom D. i wsp. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (supl.): 124–130.
- Rosiek V., Kos-Kudła B. Guidelines for the management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastroenterol. Prakt.* 2010; 2: 28–34.