

Lara Mastnak¹, David Badovinac²

Odkrivanje in zdravljenje neuroendokrinih neoplazem trebušne slinavke: pregled literature

Diagnosis and Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Literature Review

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: neuroendokrini tumorji trebušne slinavke, neuroendokrini karcinom trebušne slinavke, diagnostika, kirurško zdravljenje, sistemsko zdravljenje, večdisciplinarna obravnava

Neuroendokrine neoplazme so skupina redkih in raznolikih neoplazem. Čeprav lahko nastanejo v različnih tkivih, več kot polovica vseh primerov izhaja iz gastroenteropankreatičnega sistema, ki je največji neuroendokrini sistem v človeškem telesu. V zadnjem desetletju se je zaradi boljšega razumevanja teh neoplazem pomembno spremenila tudi njihova klasifikacija, ki jih danes deli na dobro diferencirane neuroendokrine tumorje in slabo diferencirane karcinome. Neuroendokrine neoplazme trebušne slinavke pogosto rastejo počasi in pozno zasevajo, zaradi česar jih pogosto odkrijemo šele v napredovali fazi, ko kurativno zdravljenje ni več možno. Pomembno vlogo pri odkrivanju imajo sodobne diagnostične metode, ki vključujejo biokemijske preiskave, napredno slikovno diagnostiko in histopatološke analize. Zdravljenje teh neoplazem je odvisno od stadija bolezni in lahko vključuje kirurške posege ali sistemske terapije pri napredovalih oblikah. Pomembno je, da je vrsta zdravljenja prilagojena posameznemu bolniku, kar je mogoče le z usklajenim sodelovanjem večdisciplinarnega tima strokovnjakov. Namen članka je podati celovit pregled kliničnih značilnosti, diagnostičnih pristopov in možnosti zdravljenja neuroendokrinih neoplazem trebušne slinavke, katerih incidenca v Sloveniji in svetu vztrajno narašča.

ABSTRACT

KEY WORDS: pancreatic neuroendocrine tumours, pancreatic neuroendocrine carcinoma, diagnostics, surgical treatment, systemic therapy, multidisciplinary approach

Neuroendocrine neoplasms are a group of rare and diverse neoplasms. Although they can develop in various tissues, more than half of all cases originate from the gastroenteropancreatic system, which is the largest neuroendocrine system in the human body. Over the past decade, due to a better understanding of these neoplasms, their classification

¹ Lara Mastnak, dr. med, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, lara.mastnak55@gmail.com

² Asist. dr. David Badovinac, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

has significantly evolved, now distinguishing between well-differentiated neuroendocrine tumours and poorly differentiated carcinomas. Pancreatic neuroendocrine neoplasms often grow slowly and metastasise late, which often leads to delayed diagnosis at advanced stages when curative treatment is no longer feasible. Modern diagnostic methods, including biochemical tests, advanced imaging techniques, and histopathological analyses, play a crucial role in their detection. The treatment of these neoplasms depends on the stage of the disease and may involve surgical intervention or systemic therapies in advanced cases. It is essential that therapy is tailored to each patient, which is only possible through the coordinated collaboration of a multidisciplinary team of specialists. The aim of the article is to provide a comprehensive overview of the clinical characteristics, diagnostic approaches, and treatment options for pancreatic neuroendocrine neoplasms, whose incidence is steadily rising in Slovenia and worldwide.

UVOD

Nevroendokrine neoplazme (NEN) so heterogena skupina benignih in malignih epiteljskih neoplazem, ki izvirajo iz celic nevroendokrinega sistema (1, 2). Te celice histološko prepoznamo s pozitivno reakcijo na barvanje s srebrom ter po izražanju označevalcev, kot so sinaptofizin (angl. *synaptophysin*, SYP), nevronska specifična enolaza (NSE) in kromogranin A (KgA). Mnoge vsebujejo nevrosekretorne granule, v katerih shranjujejo peptidne hormone in biogene amine (2, 3). Vse NEN so lahko maligne, vendar se razlikujejo po svojih bioloških značilnostih in tveganju za razvoj metastatske bolezni (4).

Čeprav se NEN lahko razvijejo v večini tkiv, se v več kot polovici primerov razvijejo v prebavnem traktu in trebušni slinavki (5, 6). Gastroenteropankreatični (GEP) sistem je največji nevroendokrini sistem v človeškem telesu (7, 8). V preteklosti so te neoplazme pogosto imenovali karcinoidi ali karcinomom podobne neoplazme. Ta izraz je leta 1907 uvedel nemški patolog Siegfried Oberndorfer, da bi opisal neoplazme z benignim kliničnim obnašanjem, a z mikroskopskimi značilnostmi karcinoma (8, 9). To je povzročilo zmedo, saj so patologi izraz uporabljali za neoplazme s histološkimi značilnostmi NEN, kliniki pa za tiste, ki povzročajo karcinoidni sindrom. Danes je ustreznejši izraz gastroenteropankreatične

nevroendokrine neoplazme (GEP-NEN) (2). Kljub temu izraz karcinoid ostaja v uporabi, in sicer najpogosteje kot sinonim za dobro diferencirane NEN svetlinskega dela prebavnega trakta (8).

GEP-NEN so redka, a vse bolj pomembna skupina neoplazem, katerih incidenca po svetu narašča (10–12). V Evropi je ocenjena incidence GEP-NEN glede na novejša raziskave 2,1–6,6 primerov na 100.000 prebivalcev (13). Ti podatki izhajajo predvsem iz nacionalnih in regionalnih registrov, vendar so pogosto neenotni in temeljijo na retrospektivnih raziskavah, kar prispeva k razlikam v poročanih številkah. Spreminjajoča se klasifikacija teh neoplazem skozi čas dodatno povečuje raznolikost podatkov (10, 11, 14). V Sloveniji zaradi omejitev mednarodne klasifikacije bolezni in Registra raka Republike Slovenije natančna incidenca GEP-NEN ni znana. Retrospektivna raziskava, izvedena v terciarnem centru med leti 2019–2021, kaže, da je letna incidenca v Sloveniji vsaj štirje primeri na 100.000 prebivalcev (15). Naraščanje incidence, predvsem zgodnjih stadijev, je mogoče pripisati napredku v diagnostičnih postopkih in slikovnih preiskavah, pa tudi staranju prebivalstva in morebitnim še neodkritim okoljskim dejavnikom (9, 13, 16, 17).

Naraščanje incidence je posebej opazno pri NEN trebušne slinavke (angl. *pan-*

creatic neuroendocrine neoplasm, pNEN), ki predstavljajo približno 1–2 % vseh neoplazem trebušne slinavke (18–21). Te neoplazme izvirajo iz nevroendokrinih celic otočkov trebušne slinavke in predstavljajo enega izmed najpogostejših mest nastanka GEP-NEN (17, 22, 23). V Sloveniji so med primarnimi NEN najpogostejše pNEN (15). pNEN pogosto rastejo počasi in pozno zasevajo, zato mnogi bolniki dolgo ne kažejo kliničnih znakov ali simptomov. Zaradi dolgega latentnega obdobja med začetkom rasti neoplazme in njenim odkritjem so bolniki pogosto diagnosticirani šele v pozni fazi, ko je neoplazma že zasevala, najpogosteje v jetra in peripankreatične bezgavke, redkeje pa tudi v pljuča, kosti ali po peritoneju, zaradi česar kurativno zdravljenje ni več mogoče (22, 24).

pNEN zaradi svoje raznolikosti v klinični sliki in napovedi izida bolezni predstavljajo zapleteno bolezensko entiteto, ki zahteva celovit in večdisciplinarni pristop k diagnostiki in zdravljenju. Napredek na področju obravnave teh neoplazem je pripomogel k boljšemu obvladovanju bolezni in podaljšanju preživetja bolnikov. Kljub tem napredkom pa ostaja napoved izida bolezni bolnikov z napredujočimi oblikami bolezni slaba. Namen članka je strniti znanje o klinični sliki, diagnostičnih metodah ter možnostih zdravljenja pNEN, katerih incidenca v Sloveniji in po svetu vztrajno narašča.

IZVOR BOLEZNI

Večina pNEN se pojavlja sporadično pri starejših odraslih, najpogosteje v šestem desetletju življenja (20, 25). Ugotovljenih je bilo več morebitnih dejavnikov tveganja za razvoj pNEN, vključno s socialno-ekonomskimi dejavniki, družinsko anamnezo raka, kajenjem, uživanjem alkohola, debelostjo in predhodno diagnosticirano sladkorno boleznijo tipa 2 (26–28).

Najpogostejše mutacije pri sporadičnih oblikah nevroendokrinih tumorjev trebušne slinavke (angl. *pancreatic neuroendocrine*

tumour, pNET) vključujejo mutacije *MEN1* ter mutacije v kompleksu *ATRX* in *DAXX*. Poleg tega pomembno vlogo pri večini pNET igrajo še mutacije genov v signalni poti tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR), med katere sodijo *TSC1* in *TSC2*, *PTEN*, *PIK3CA* in *DEPDC5*. Po drugi strani so za nevroendokrini karcinom trebušne slinavke (angl. *pancreatic neuroendocrine carcinoma*, pNEC) značilne mutacije *TP53* in *Rb1*, v nekaterih primerih pa tudi mutacije *KRAS* in *SMAD4*, kar jih razlikuje od pNET (29).

Približno 10–20 % vseh pNET je povezanih z avtosomno dominantnimi dednimi sindromi, kot so multipla endokrina neoplazija tipa 1 (*MEN1*), von Hippel-Lindauov sindrom (*VHL*), neurofibromatoza tipa 1 (*NF1*) in tuberozna skleroza (angl. *tuberous sclerosis*, *TSC*) (25, 30, 31). Med temi sindromi je *MEN1* najpogosteje povezan z nastankom pNET, saj se pojavijo pri 30–80 % bolnikov s tem sindromom. Poleg tega somatske mutacije *MEN1* odkrijemo v več kot 40 % primerov sporadičnih pNET (32). Izvor bolezni pNET v sklopu teh sindromov vključuje spremembe v celičnih regulatornih beljakovinah in signalnih poteh (17). Pri sindromih se neoplazme večinoma pojavijo multifokalno ter pri bolnikih, ki so pogosto eno do dve desetletji mlajši v primerjavi s tistimi s sporadično obliko bolezni (14, 32, 33). Pri pNEC povezave z dednimi sindromi niso znane (34).

KLASIFIKACIJA Gradus

Klinično obnašanje in prognoza pNEN sta odvisna predvsem od gradusa in stopnje diferenciacije neoplazme (4, 35). Gradus odraža biološko agresivnost neoplazme (proliferacijsko aktivnost) – pNEN z nizkim gradusom so relativno nenevarne, medtem ko so pNEN z visokim gradusom zelo agresivne. Stopnja diferenciacije opisuje, kako podobne so neoplastične celice celicam normalnega tkiva, iz katerega izhajajo.

Boljša diferenciacija pomeni večjo podobnost normalnim celicam, kar pogosto nakazuje manj agresiven potek bolezni (1, 35).

Klasifikacija pNEN je bila v zadnjih letih večkrat posodobljena. Najnovejša priporočila Svetovne zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO) iz leta 2022 jih histopatološko razvrščajo na dobro diferencirane pNET in slabo diferencirane pNEC. pNEC so izjemno redki in predstavljajo zgolj 2–3 % vseh pNEN (36, 37). Sodobne raziskave kažejo, da sta pNET in pNEC popolnoma ločeni bolezni (38, 39). Bolezni se razlikujeta tako v klinični sliki kot v terapevtskem pristopu in napovedi izida bolezni. Zasevke ob diagnozi lahko zasledimo v približno tretjini primerov pNET nizkega gradusa ter pri 80 % pNET visokega gradusa, medtem ko 95–100 % bolnikov s pNEC razvije metastatsko bolezen (37, 40).

Za nadaljnjo razvrstitev teh neoplazem v graduse je ključna proliferacijska aktivnost neoplazme, ki jo izrazimo z indeksom mitoz, ki prikazuje število delečih se celic v desetih vidnih poljih velike povečave mikroskopa (angl. *mitoses in high-power fields*, HPF), ali z indeksom Ki-67, ki prikazuje odstotek delečih se jeder, ki izražajo beljakovino Ki-67 (36). pNET nizkega gradusa (gradus 1, G1) imajo manj kot dve mitoz na 10 HPF in indeks Ki-67 nižji od 3 %. pNET srednjega gradusa (gradus 2, G2) imajo 2–20 mitoz na 10 HPF in indeks Ki-67 3–20 %. pNET visokega gradusa (gradus 3, G3) pa imajo več kot 20 mitoz na 10 HPF in indeks Ki-67 nad 20 %. Vsi pNEC so po definiciji vedno visokega gradusa in jih naprej delimo še na drobnocelično in velikocelično obliko (36, 41).

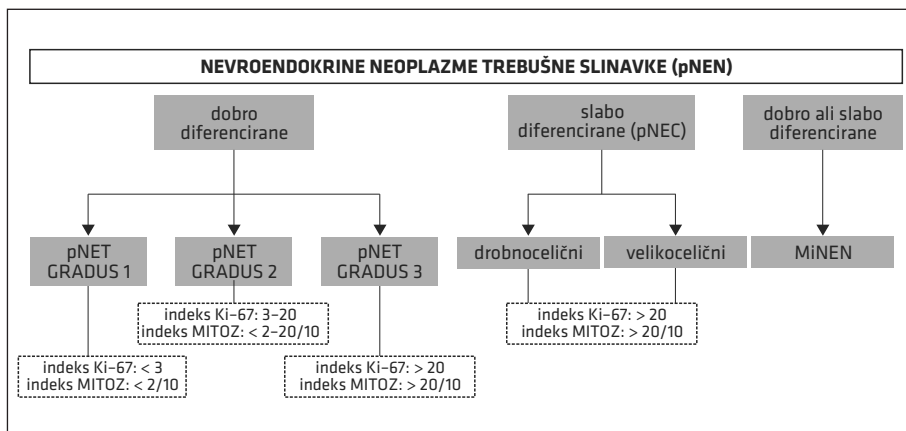
Tudi pNET G3, ki imajo visok indeks Ki-67 (v nekaterih primerih celo do 50 %), so v resnici bližje pNET nizkega gradusa kot pNEC. Čeprav so histomorfološke razlike med pNET G3 in pNEC očitne – pNET G3 so manj pleomorfni in imajo manj nekroz – pa je v praksi včasih težko natančno razli-

kovati med njima. V teh primerih je indicirana imunohistokemija. Izguba jedrske ekspresije beljakovin DAXX in ATRX običajno nakazuje na pNET, medtem ko prekomerna ekspresija beljakovine p53, izguba beljakovine retinoblastom (Rb) in izguba beljakovine SMAD4 nakazujejo na pNEC. Poleg tega pNEC pogosto ne izražajo običajnih nevroendokrinih označevalcev, kot sta SYP in KgA. Tudi izražanje somatostatinskih receptorjev je bistveno višje pri pNET kot pri pNEC, kar ima ključno vlogo pri uvrščanju bolnikov v ustrezne terapevtske algoritme, ki temeljijo na uporabi zaviralcev somatostatinskih receptorjev (34, 37–40).

Poleg pNET in pNEC klasifikacija WHO vključuje še tretjo bolezen – mešane nevroendokrine-nenevroendokrine neoplazme (angl. *mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm*, MiNEN) (36). Te so opredeljene s prisotnostjo tako nevroendokrine kot nenevroendokrine komponente, pri čemer vsaka predstavlja več kot 30 % populacije celic. Najpogostejše je nenevroendokrini komponenta duktalni adenokarcinom, redkeje pa acinarni karcinom. V večini primerov so vse komponente MiNEN visokega gradusa (34, 37, 38, 42). Povzetek najnovejše klasifikacije WHO prikazuje slika 1.

Stadij

Za napoved izida bolezni in izbiro ustreznega zdravljenja pNEN je poleg stopnje diferenciacije in gradusa ključen tudi stadij bolezni. Določanje stadija pNEN temelji na klasifikaciji tumor, bezgavke, zasevki (angl. *tumour, nodes, metastasis*, TNM). V Evropi je to klasifikacijo razvilo Evropsko združenje za nevroendokrine tumorje (European Neuroendocrine Tumour Society, ENETS), v ZDA pa Ameriški združeni odbor za raka (American Joint Committee on Cancer, AJCC) in Mednarodna zveza za boj proti raku (Union for International Cancer Control, UICC) (44). Najnovejša je 9. izdaja klasifikacije AJCC za GEP-NEN (tabela 1), vendar pa klasifikacija ne velja za slabo



Slika 1. Najnovejša klasifikacija Svetovne zdravstvene organizacije za neuroendokrine neoplazme trebušne slinavke (angl. *pancreatic neuroendocrine neoplasm*, pNEN) (36, 43). pNET – neuroendokrini tumor trebušne slinavke (angl. *pancreatic neuroendocrine tumor*), pNEC – neuroendokrini karcinom trebušne slinavke (angl. *pancreatic neuroendocrine carcinoma*), MiNEN – mešana neuroendokrino-neneuroendokrino neoplazma trebušne slinavke (angl. *mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasms*). Indeks Ki-67 je izražen v odstotkih. Enota za indeks mitoz je HPF (angl. *high-power fields*).

Tabela 1. Klasifikacija tumor, bezgavke, zasevki (angl. *tumour, nodes, metastasis*, TNM) za neuroendokrine tumorje trebušne slinavke, 9. izdaja Ameriškega združenega odbora za raka (45, 46).

TNM	
T1	tumor, omejen na trebušno slinavko, velik ≤ 2 cm
T2	tumor, omejen na trebušno slinavko, velik > 2 in ≤ 4 cm
T3	tumor, omejen na trebušno slinavko, > 4 cm ali vrašča v dvanajstnik ali skupni žolčni vod
T4	tumor vrašča v sosednje strukture
N0	ni zasevkov v lokalnih bezgavkah
N1	zasevki v lokalnih bezgavkah
M0	ni oddaljenih zasevkov
M1	prisotni oddaljeni zasevki
M1a	zasevki, omejeni na jetra
M1b	zasevki na vsaj enem mestu izven jeter
M1c	zasevki v jetrih in na drugih mestih izven jeter
Stadij	
I	T1 N0 M0
II	T2–3 N0 M0
III	T4 N0 M0 T1–4 N1 M0
IV	T1–4 N0–1 M1

diferencirane pNEC, za katere se uporablja sistem klasifikacije za raka trebušne slinavke (34, 45, 46).

VRSTE NEVROENDOKRINIH NEOPLAZEM TREBUŠNE SLINAVKE IN NJIHOVO KLINIČNO IZRAŽANJE

pNEN razvrščamo glede na hormonsko aktivnost v funkcionalne in nefunkcionalne. Medtem ko so pNET lahko funkcionalni in nefunkcionalni, so pNEC skoraj vedno nefunkcionalni (34, 37, 40).

Funkcionalni pNEN povzročajo klinično prepoznavne sindrome zaradi prekomernega izločanja specifičnih hormonov trebušne slinavke (17, 47). Nefunkcionalni pNEN, ki bodisi ne proizvajajo teh hormonov bodisi jih izločajo v količinah, ki ne povzročajo kliničnih simptomov, so pogostejši in predstavljajo 60–90 % vseh primerov (31, 37, 48). Tako funkcionalni kot nefunkcionalni pNEN pa pogosto izločajo različne peptide, kot so KgA, NSE, pankreatični polipeptid (PP), grelin in tudi humani horijev gonadotropin (47). Kljub temu sindromi, ki bi izhajali iz povišane serumske koncentracije teh hormonov, niso znani (49). Z izjemo inzulinoma, ki je najpogostejše benigne narave, je večina preostalih pNEN malignih (20).

Funkcionalne neoplazme

Klinična slika funkcionalnih pNEN je predvsem odvisna od hormona, ki ga neoplazma prekomerno izloča. Najpogostejša oblika so inzulinomi, ki jim po incidenci padajoče sledijo gastrinomi, tumorji, ki izločajo vazoaktivno intestinalno beljakovino (angl. *vasoactive intestinal peptide secreting tumour*, VIP-om), glukagonomi, somatostatini in druge redke oblike (20, 37).

Inzulinom

Inzulinomi so najpogostejše sporadične, benigne in dobro diferencirane pNEN (50, 51). Njihova značilnost je prekomerno izlo-

čanje inzulina, kar moti uravnavanje glukoze v krvi in vodi do ponavljajočih se epizod hipoglikemije, zlasti na tešče (5, 47, 52). Hipoglikemijo opredeljuje Whippleva triada, ki zajema nizko raven glukoze v krvi, pojav simptomov in znakov hipoglikemije ter izboljšanje stanja po zaužitju ogljikovih hidratov (51, 53). Prisotnost Whippleve triade je ključna za nadaljnjo diagnostično obravnavo in zdravljenje inzulinomov (47).

Nevrogeni simptomi, ki ob hipoglikemiji nastanejo zaradi aktivacije simpatičnega živčnega sistema, vključujejo potenje, tresenje, palpitacije in občutek tesnobe. Pomanjkanje glukoze v možganih privede do nevroglikopeničnih simptomov, kot so zmedenost, utrujenost, motnje vida in motnje zavesti (5, 53). Ker se simptomi omilijo po obroku, bolniki pogosto jedo več manjših obrokov čez dan, kar lahko pri nekaterih povzroči povečanje telesne mase (51).

Gastrinom

Gastrinom je druga najpogostejša oblika funkcionalnih pNEN in najpogostejša oblika, povezana s sindromom MEN1. Pri bolnikih s tem sindromom se do 40. leta starosti gastrinom razvije v 30–40 % primerov (32, 54). Pogostejše se pojavi v dvanajstniku kot v trebušni slinavki (47). V 60–90 % primerov so gastrinomi maligni, pri približno tretjini bolnikov pa so ob diagnozi že prisotni zasevki (17, 33).

Prekomerno izločanje antralnemu gastrinu podobnega hormona vodi do povečane produkcije želodčne kisline, kar povzroči Zollinger-Ellisonov sindrom (ZES). Klinično se izrazi kot gastroezofagealna refluksna bolezen, peptična ulkusna bolezen ali kronična driska. Razjed, povezanih z ZES, je pogosto več in se nahajajo na neznatnih mestih, kot sta tretji del dvanajstnika ali tanko črevo. Najpogostejši simptomi vključujejo bolečine v trebuhu, vztrajno drisko, zgago in izgubo telesne mase (33, 43, 55). Zaradi pogoste uporabe zaviralcev protonске črpalke (angl. *proton pump inhibitors*,

PPI) lahko ZES v zgodnjih fazah spregledamo. Pravočasna diagnoza je ključna, saj lahko razjede povzročijo zaplete, kot so zožitve, krvavitve, penetracije ali perforacije črevesa, refluks želodčne kisline pa lahko vodi do zožitve požiralnika (5, 31, 47).

Tumor, ki izloča vazoaktivno intestinalno beljakovino

VIP-omi se najpogosteje pojavljajo sporadično kot solitarne mase v repu trebušne slinavke. V 70–90 % primerov so maligni, pri 60–80 % bolnikov pa so ob diagnozi že prisotni zasevki (33, 47, 56).

Klinično se VIP-omi izrazijo kot Varner-Morrisonov sindrom, znan tudi kot sindrom vodene driske, hipokaliemije, aklorhidrije (angl. *watery diarrhea, hypokaliemia, achlorhydria syndrome*, WDHA). Značilna je obilna vodena driska, ki lahko doseže tudi do 3 l dnevno, kar pogosto vodi v dehidracijo. Poleg hipokaliemije se pojavljajo še druge elektrolitske motnje, kot so metabolična acidoza, hiperkalcemija in hiperglikemija. Dolgotrajna dehidracija in elektrolitske motnje lahko povzročijo kronično ledvično odpoved. Zaradi vazodilatacije se pri bolnikih lahko pojavi tudi rdečica in hipotenzija (5, 33, 43, 57).

Glukagonom

Glukagonomi predstavljajo manj kot 10 % vseh funkcionalnih pNEN in se večinoma nahajajo v repu trebušne slinavke (49). V več kot 60 % primerov gre za maligne neoplazme, pri čemer v 50–80 % ob diagnozi že najdemo zasevke v jetrih (33).

Ključna značilnost hormonskega sindroma je kožni izpuščaj, znan kot nekrotični migratorni eritem. Izpuščaj, ki ga sicer povezujemo tudi s celiakijo, cirozo jeter in pankreatitisom, se začne kot eritematozne makule, ki sčasoma preidejo v srbeče papule. Te pogosto postanejo nekrotične in okužene, kar vodi do nastanka pigmentiranih brazgotin (49, 58). Poleg kožnih izpuščajev sindrom pogosto spremlja tudi glukozna

intoleranca. Nenadzorovano sproščanje glukagona namreč povzroči povečano razgradnjo prostih maščobnih kislin in povečano produkcijo glukoze v jetrih, kar vodi do povišanja ravni glukoze v krvi (5). Značilne so tudi nekatere sistemske manifestacije, kot so izguba telesne mase, driska, anemija, globoka venska tromboza in depresija (5, 17).

Somatostatinom

Somatostatinomi so izjemno redke pNEN, ki jih poleg trebušne slinavke najdemo še v dvanajstniku in so maligne v 70 % primerov (5, 33, 43). Pogosto so nefunkcionalni, pri čemer imajo v 60–90 % pozitivno imunohistokemijsko barvanje, vendar brez prisotnega hormonskega sindroma, zato jih večinoma odkrijemo naključno (43, 49). Kadar so funkcionalni, se somatostatinomi klinično kažejo s sindromom, ki vključuje simptome, kot sta bolečina v trebuhu in izguba telesne mase, redkeje pa tudi driska, steatoreja in anemija. Zaradi zaviralnega učinka presežka somatostatina na izločanje inzulina se pri bolnikih lahko razvije glukozna intoleranca (5, 33).

Druge vrste funkcionalnih neoplazem

Poznamo še funkcionalne pNEN, ki izločajo somatoliberin, adrenokortikotropni hormon in paratiroidnemu hormonu podoben protein (5, 43). Zelo redko lahko pNEN povzročijo tudi karcinoidni sindrom, ki nastane zaradi prekomernega izločanja serotonina ali tahikininov. Tipičen karcinoidni sindrom vključuje simptome, kot so bolečina v trebuhu, driska, izguba telesne mase in rdečica (33, 43).

Nefunkcionalne neoplazme

Klinična slika nefunkcionalnih pNEN je pogosto zelo nespecifična v primerjavi s funkcionalnimi pNEN (59). Z izjemo pNEC, ki ima agresiven klinični potek, gre v večini primerov pNET za počasi rastoče, nenevarne neoplazme, ki so pogosto klinično

povsem neme (37, 40, 47, 60). Klinična slika nefunkcionalnih oblik neoplazem je običajno posledica rasti primarne neoplazme, kar povzroči lokalno kompresijo, invazijo v okolne strukture in tvorbo zasevkov. Med najpogostejšimi simptomi in znaki so bolečina v trebuhu, obstruktivna zlatenica in izguba telesne mase, redkeje pa se pojavi jo neješčnost, slabost in krvavitve v trebuh (60). Zaradi odsotnosti simptomov, povezanih s prekomernim izločanjem hormonov, te neoplazme pogosto odkrijemo šele v napredovalih fazah, ko so že velike in so prisotni oddaljeni zasevki (33, 49).

DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA

Diagnostična obravnava pNEN predstavlja zapleten proces, v katerem imajo poleg klinične slike pomembno vlogo tudi tumorski označevalci. Ti se pogosto uporabljajo kot dopolnilo ali v kombinaciji z naprednimi slikovnimi preiskavami in imunohistokemijo, kar omogoča natančnejšo diagnozo in oceno obsega bolezni (5).

Biokemijska diagnostika

V biokemijski diagnostiki bolnikov s pNEN uporabljamo tako specifične kot nespecifične označevalce. Opredelitev podvrste funkcionalnega pNEN temelji na merjenju koncentracije specifičnih hormonskih označevalcev v serumu in/ali plazmi, skupaj

s kliničnimi ugotovitvami in drugimi laboratorijskimi izvidi (5, 61–63). Merjenje hormonskih označevalcev je koristno tudi v odsotnosti hormonskega sindroma, saj je lahko ta v subklinični fazi. Poleg tega so označevalci uporabni pri spremljanju poteka bolezni in odziva na zdravljenje (17, 62, 63). Pregled specifičnih označevalcev in drugih biokemijskih preiskav funkcionalnih pNEN prikazuje tabela 2.

Rutinsko merjenje nespecifičnih označevalcev glede na smernice ni priporočeno (66). Kljub temu sta KgA in NSE zaradi njune dostopnosti in enostavne uporabe še vedno pogosto uporabljena označevalca pri pNEN (5, 67). KgA lahko v serumu zaznamo ne glede na hormonsko aktivnost neoplazme (41, 68). Čeprav ni zanesljiv diagnostični označevalec, saj je lahko povišan tudi pri drugih stanjih, kot so zdravljenje s PPI, ledvična odpoved ali jetrna ciroza, ostaja uporaben za spremljanje odziva na zdravljenje, napredovanja bolezni in njene ponovitve. Njegove koncentracije pogosto sovpadajo s tumorskim bremenom, najvišje pa so pri bolnikih z metastatsko boleznijo (63, 67, 69). Če so vrednosti KgA znotraj referenčnega območja, je lahko povišan kromogranin B (70). Pri bolnikih s sindromom MEN1 se uporablja tudi PP (66). V primeru pNEC so vrednosti KgA običajno normalne, zato se kot označevalec lahko uporablja NSE (70).

Tabela 2. Specifični označevalci in druge biokemijske preiskave funkcionalnih pNEN (5, 51, 62–65). pNEN – nevroendokrine neoplazme trebušne slinavke (angl. *pancreatic neuroendocrine neoplasm*), VIP – vazoaaktivna intestinalna beljakovina (angl. *vasoactive intestinal peptide*), S – serum, P – plazma. V tabelo niso vključene nekatere redkejšje vrste neoplazem. Specifični označevalci za posamezno funkcionalno neoplazmo so poudarjeni.

Vrsta funkcionalne pNEN	Biokemijska diagnostika
Inzulinom	glukoza, inzulin (S/P) , proinzulin, C-beljakovina med nadzorovanim stradanjem (stradalni test)
Gastrinom	gastrin (S) , želodčni pH
VIPom	VIP (S/P) , elektrolitska shema
Glukagonom	glukagon (P) , glukoza
Somatostatinom	somatostatin (P) , glukoza

V zadnjih letih so v diagnostiki NEN vse več pozornosti deležni večanalitni testi, kot je »NETest«, ki meri profil izražanja izbranih genskih zapisov, značilnih za pNEN. Ta test ima višjo specifičnost in občutljivost v primerjavi z običajnimi označevalci, kot sta KgA in NSE. Kljub obetavnim rezultatom so ti testi še vedno dragi in še niso v široki uporabi (66, 71, 72). Posledično raziskovalci proučujejo uporabnost cenejših monoanalitnih testov, kot je določanje serumske koncentracije β -humanega horijevega gonadotropina za oceno odziva na zdravljenje in spremljanje pNEN (71, 73).

Slikovna diagnostika

Slikovne preiskave so nepogrešljive pri odkrivanju in določanju stadija pNEN, napovedovanju izida bolezni ter načrtovanju zdravljenja (74, 75). Delimo jih na morfološke in funkcionalne, pri čemer je za natančno diagnostiko pogosto potreben multimodalni pristop, še posebej pri iskanju majhnih primarnih neoplazem in vseh mest zasevkov (66, 75).

Morfološke slikovne preiskave

Po trenutnih smernicah se za lokalizacijo in določanje stadija pNEN priporoča vsaj ena visokoločljivostna morfološka slikovna preiskava z uporabo kontrastnega sredstva (62, 66).

Računalniška tomografija

Temeljna preiskava ob sumu na pNEN je CT trebuha z jednim kontrastnim sredstvom (74, 76). CT zazna 69–94 % neoplazem, odvisno od njihove velikosti in prekrivitve (77). Pred dodatkom kontrastnega sredstva se pNEN na CT pogosto kažejo kot dobro omejene, izodenzne ali hipodenzne homogene mase. Po aplikaciji kontrastnega sredstva se v arterijski fazi intenzivno obarvajo, nato pa kontrastno sredstvo počasi izplavljajo. Tak značilen izvid je pogost pri manjših, funkcionalnih neoplazmah,

medtem ko so nefunkcionalne, zlasti večje neoplazme pogostejše neznačilnega videza, kar je povezano s slabšo napovedjo izida bolezni (24, 29, 74, 78). S pomočjo CT trebušnih organov lahko ugotavljamo tudi prisotnost morebitnih zasevkov v bezgavkah, jetrih ali po peritoneju, prav tako pa nam ponudi pomembne informacije o anatomske razmerah ali prisotnosti morebitnih zasevkov. CT prsnega koša je ključna metoda za odkrivanje oddaljenih zasevkov v pljučih pri metastatski bolezni (66).

Ultrazvok

Transabdominalni UZ se uporablja predvsem za odkrivanje jetrnih zasevkov, saj je stopnja zaznavanja primarnih neoplazem s to preiskavo le okrog 40 %. Nekoliko se lahko izboljša z uporabo kontrastnega sredstva (5, 74). Zaradi široke dostopnosti je UZ trebuha pogosto prva preiskava, ki jo bolnik opravi zaradi klinične slike oz. s katero neoplazmo naključno odkrijemo.

Najobčutljivejša metoda za odkrivanje pNEN pa je endoskopski ultrazvok (EUZ), ki je še posebej učinkovit pri zaznavanju majhnih lezij, manjših od 2 cm, ki jih druge metode pogosto ne zaznajo. Posebej je uporaben pri odkrivanju inzulinomov in gastrinomov (29, 74, 79). Nedavna metaanaliza je potrdila, da EUZ znatno izboljša zaznavanje pNEN, tudi kadar druge preiskave niso uspešne (80). Poleg tega omogoča odvzem biopsijskega vzorca, kar je ključnega pomena za diagnozo in določitev gradusa pNEN (76, 79). EUZ prav tako omogoča oceno oddaljenosti neoplazme od glavnega voda trebuane slinavke, kar je pomembno pri odločanju o vrsti kirurškega zdravljenja lezije (81).

Magnetna resonanca

MR je manj invazivna slikovna preiskava, saj ne zahteva endoskopije ali izpostavitve ionizirajočemu sevanju. Predstavlja ustrezno alternativo CT, pogosto pa se uporablja kot dopolnilna preiskava, če CT ne zazna

pNEN ali so izvidi nejasni (24, 74). Pred dodatkom kontrastnega sredstva se pNEN na MR najpogosteje kažejo kot hipointenzivne lezije na T1-obteženi sekvenci. Na T2-obteženi sekvenci so neoplazme nižjega gradusa običajno bolj hiperdenzne kot tiste višjega gradusa. Po dodatku kontrastnega sredstva se lezije, podobno kot pri CT, intenzivno obarvajo v arterijski fazi, s počasnim izplavljanjem kontrastnega sredstva (29, 82). MR je učinkovitejša od CT pri odkrivanju jetrnih, možganskih in kostnih zasevkov (5).

Magnetnoresonančna holangiopancreatografija (angl. *magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) je še posebej uporabna pri neoplazmah, ki zajemajo pankreatični ali skupni žolčni vod (74). Difuzijsko utežena magnetna resonanca (angl. *diffusion-weighted magnetic resonance imaging*, DWI) postaja vse pomembnejša pri odkrivanju majhnih pNEN, kot so inzulinomi, ter zasevkov in peritonealne karcinomatose. Poleg tega je DWI primerna metoda za bolnike s kontraindikacijo za uporabo kontrastnega sredstva (24, 83).

Funkcionalne slikovne preiskave

Velik delež pNEN izraža somatostatinske receptorje (SSTR), kar omogoča učinkovito odkrivanje in natančno karakterizacijo teh neoplazem z uporabo somatostatinskih analogov (SSA) v kombinaciji z radionuklidnimi označevalci. Funkcionalne slikovne preiskave z uporabo označenih SSA se zato rutinsko uporabljajo v diagnostiki pNEN in predstavljajo edino validirano slikovno metodo, ki omogoča izbiro bolnikov za zdravljenje s peptidno-receptorsko radionuklidno terapijo (PRRT) (29, 84, 85).

Scintigrafija somatostatinskih receptorjev (angl. *somatostatin receptor scintigraphy*, SRS) z uporabo ^{111}In -pantreotida (Octeroscan) je zgodovinsko gledano predstavljala prvo uveljavljeno molekularno metodo (86). Danes je zaradi boljše prostorske ločljivosti ter večje diagnostične natančnosti pri odkrivanju pNEN, ki izra-

žajo SSTR, metoda izbora pozitronska emisijska tomografija/CT somatostatinskih receptorjev (SST-PET/CT). Pri SST-PET/CT se kot radiofarmak uporablja z galijem označen somatostatinski analog (^{68}Ga -DOTA) (29, 72). Kljub temu da nizkodozno CT slikanje v okviru SST-PET/CT omogoča osnovno anatomsko orientacijo, je za natančno anatomsko opredelitev neoplazme ključno kontrastno slikanje – bodisi kot del PET/CT preiskave bodisi prek namensko izvedenih CT ali MRI preiskav (87). SST-PET/CT je ključna tudi pri odkrivanju zasevkov, še posebej v kosteh (74).

V primerjavi z ^{68}Ga -DOTA PET/CT je PET/CT z uporabo 18-fluorodeoksiglukoze (^{18}FDG) učinkovitejša pri diagnostiki pNEN višjega gradusa. S povečevanjem proliferacije neoplastičnih celic se zmanjšuje izražanje SSTR, kar vodi do nižjega privzema na SRS in ^{68}Ga -DOTA, hkrati pa se povečuje presnovna aktivnost in s tem privzem na ^{18}FDG . Zato je pozitiven rezultat ^{18}FDG -PET/CT močan prognostični dejavnik slabšega izida bolezni (29, 41, 74).

Ker večina benignih oblik inzulinomov izraža receptorje za glukagonu podoben peptid 1 (angl. *glucagon-like peptide-1 receptor*, GLP-1R), se je GLP-1R PET/CT izkazala za učinkovito metodo pri njihovem odkrivanju, predvsem ko jih konvencionalne metode niso zaznale. Nasprotno pa je izraženost teh receptorjev pri malignih oblikah inzulinoma bistveno manjša (29, 41).

Histopatološka diagnostika

Histološka diagnoza običajno temelji na preiskavi biopsijskih ali kirurško pridobljenih vzorcev. Diagnostika vključuje oceno morfoloških značilnosti neoplastičnih celic ter imunohistokemično identifikacijo tumorskih označevalcev. Najpogosteje uporabljena označevalca sta Kga in SYP, pri čemer dobro diferencirane neoplazme izražajo visoke ravni Kga, medtem ko je pri slabo diferenciranih pNEC ta izražen manj ali le žariščno (63, 66, 88).

Imunohistokemično barvanje za somatostatinski receptor 2 nam je v pomoč pri oceni diferenciacije neoplazme in pri napovedovanju odziva na zdravljenje s SSA (13). Označevalec Ki-67 je osrednjega pomena za določanje gradusa pNEN, saj oceni proliferativno aktivnost neoplastičnih celic. Poleg tega se uporabljajo tudi drugi označevalci, ki omogočajo razlikovanje med pNET G3 in pNEC (glej poglavje Klasifikacija). V nekaterih primerih neoplastične celice proizvajajo hormone, ki sicer ne vstopajo v krvni obtok, vendar jih je mogoče zaznati s posebnimi barvanji (63, 88).

ZDRAVLJENJE

pNEN so skupina bolezni z raznolikimi možnostmi zdravljenja, ki temeljijo na stopnji diferenciacije, gradusu in kliničnem stadiju neoplazme, kot tudi na prisotnosti hormonskih simptomov. Odločitev o optimalnem zdravljenju mora biti prilagojena posamezniku in sprejeta v okviru večdisciplinarnega tima strokovnjakov, ki imajo izkušnje z zdravljenjem pNEN. Pri tem se opirajo na veljavne smernice, kot so smernice ENETS, ki veljajo za naše področje in usmerjajo obravnavo bolnikov s pNEN (62, 66).

Kirurško zdravljenje

Kirurška resekcija ostaja ključna metoda zdravljenja lokaliziranih in lokalno napredovalih pNEN, vendar ima lahko pomembne koristi tudi pri nekaterih bolnikih z metastatsko boleznijo, zlasti pri obvladovanju simptomov ter izboljšanju stopnje preživetja (87, 89, 90).

Lokalizirana bolezen

Pri sporadičnih pNEN, omejenih na trebušno slinavko in regionalne bezgavke, je kirurška resekcija priporočena za nadzor hormonskega sindroma pri funkcionalnih pNEN ter za preprečevanje napredovanja bolezni in razvoja zasevkov pri vseh pNEN, ne glede na hormonski status. Zaradi raz-

nolikih metastatskih potencialov funkcionalnih pNEN in tveganja za zasevke tudi pri manjših lezijah, smernice priporočajo kirurško odstranitev pri vseh bolnikih z lokaliziranimi funkcionalnimi pNEN ne glede na velikost neoplazme. Pred kirurškim posegom pa moramo pri bolnikih doseči ustrezeni nadzor nad hormonskim sindromom (62, 91, 92).

V primeru lokaliziranih, majhnih, nefunkcionalnih pNEN nizkega gradusa se zaradi znatne pooperativne obolevnosti in smrtnosti v nekaterih primerih odločimo za spremljanje bolezni brez aktivnega zdravljenja (angl. *watchful waiting*). Odločitev za kirurško resekcijo temelji na oceni tveganja za zasevke, pri čemer sta ključna velikost in gradus neoplazme. Nefunkcionalne asimptomatske pNEN, manjše od 1 cm in brez vpletenosti glavnega pankreatičnega voda, običajno le spremljamo, medtem ko neoplazme, večje od 2 cm, ali tiste, ki povzročajo razširitev glavnega voda, praviloma kirurško odstranimo. Pri neoplazmah, velikih 1–2 cm, se pristop prilagodi posameznemu bolniku, pri čemer se upoštevajo tako njegove značilnosti kot značilnosti same bolezni (66, 92, 93).

Standardna kirurška tehnika za zdravljenje pNEN je pankreatektomija z limfadenektomijo. Pri pNEN v glavi trebušne slinavke se običajno izvaja cefalična pankreatoduodenektomija, medtem ko je za neoplazme v trupu ali repu predvidena distalna pankreatektomija, z ohranitvijo vranice ali brez. V primeru večje neoplazme v osrednjem delu organa ali večjega števila neoplazem, omejenih na trebušno slinavko, je včasih treba narediti totalno pankreatektomijo. Operacija se lahko izvede bodisi s klasičnim odprtim pristopom bodisi z minimalno invazivnim laparoskopskim ali robotskim posegom. Minimalno invazivni pristop je povezan z boljšimi pooperativnimi izidi v smislu zmanjšanja bolečin in časa hospitalizacije ter hitrejšega okrevanja bolnika in je zato

priporočljiv, kadar je izvedljiv (91, 94, 95). Napredek je viden tudi na področju robotsko asistirane pankreatektomije, kjer so prve izkušnje že pokazale obetavne rezultate (96–98). V primeru distalne pankreatektomije se je robotski pristop izkazal za enako učinkovit kot laparoskopski, obenem pa prinaša nekatere prednosti, kot so manjša izguba krvi med posegom ter večja verjetnost ohranitve vranice (99).

Poleg teh pristopov so na voljo tudi konzervativnejše kirurške tehnike, kot sta enukleacija (izluščenje neoplazme) in osrednja pankreatektomija, katerih glavna pomanjkljivost je pogosto nezadostna limfadenektomija. Enukleacija je zato kot kurativna metoda primerna pri lokaliziranih, dobro diferenciranih in dobro omejenih pNEN, ki nimajo patoloških regionalnih bezgavk ali oddaljenih zasevkov. Prav tako mora biti glavni vod trebušne slinavke vsaj 3 mm oddaljen od pNEN (90, 94, 96). Pri inzulinomih, ki so manjši od 2 cm in dovolj oddaljeni od glavnega pankreatičnega voda, je enukleacija priporočena kot prva linija kirurškega zdravljenja (62). Majhne neoplazme v trupu trebušne slinavke, ki ležijo preblizu glavnega voda trebušne slinavke (< 3 mm) za uspešno enukleacijo, lahko odstranimo z osrednjo pankreatektomijo (87). Zaradi večje verjetnosti nastanka fistule trebušne slinavke po enukleaciji ali osrednji pankreatektomiji je treba pri vsakem bolniku skrbno pretehtati prednosti ohranitve parenhima trebušne slinavke v primerjavi z možnostjo nastanka fistule (90). Oba posega, enukleacijo in osrednjo pankreatektomijo, je možno izvesti laparoskopsko oz. robotsko ali prek laparotomije (95).

Kadar bolniki zaradi visoke starosti ali slabega splošnega stanja niso primerni kandidati za operativno zdravljenje, lahko EUZ-vodena radiofrekvenčna ablacija (RFA) predstavlja ustrezno alternativo, zlasti pri majhnih pNEN nizkega gradusa. S to metodo dosežemo nekrozo neo-

plazme in zaježimo prekomerno sproščanje hormonov (100, 101).

Metastatska bolezen

Velik delež bolnikov s pNEN razvije metastatsko bolezen, kar zahteva večdisciplinarni pristop k zdravljenju. Čeprav je pri večini teh bolnikov zaradi razširjenih zasevkov kurativno kirurško zdravljenje neizvedljivo, je kljub temu v primeru obstrukcije in neobvladljivih hormonskih simptomov smiselno razmisliti o paliativni resekciji primarne pNEN ali kirurškem obvodu (25, 87). Takšen poseg lahko prispeva tudi k podaljšanju preživetja, vendar podatki prihajajo predvsem iz retrospektivnih raziskav (102, 103).

Jetra so najpogostejše mesto zasevkov pri pNEN, pri čemer je jetrna odpoved zaradi prekomernega tumorskega bremena glavni vzrok smrti. Kirurško zdravljenje je osredotočeno na zmanjšanje tumorske mase ob ohranjanju jetrne funkcije in je lahko kurativno pri operabilnih zasevkih brez zunajjetrnega razsoja. V izbranih primerih se uporablja tudi v paliativne namene, kjer se poslužujemo zmanjšanja tumorske mase v jetrih (angl. *debulking*) s ciljem nadzora napredovanja bolezni ali olajšanja refraktarnih hormonskih sindromov in simptomov, ki so posledica učinka mase (25, 104). Pri funkcionalnih pNEN pred zdravljenjem jetrnih zasevkov uvedemo ukrepe za obvladovanje simptomov, običajno zdravljenje s SSA, citoredukcija pa je primerna, ko je mogoče odstraniti vsaj 70–90 % tumorske mase v jetrih (62). Kirurški pristopi pogosto vključujejo kombinacijo neanatomskih resekcij večjih površinskih zasevkov ter UZ-vodenih ablacij globlje ležečih lezij. Dodatne terapije, kot so embolizacija jetrne arterije (angl. *transcatheter arterial embolisation*, TAE), kemoembolizacija (angl. *transarterial chemoembolization*, TACE) in radioembolizacija (angl. *transarterial radioembolization*, TARE), imajo lahko manjšo obolenost kot kirurška metastazektomija, hkrati pa omogočajo zdravljenje bol-

nikov, ki niso kandidati za kirurško zdravljenje (89, 92, 104).

Sistemsko zdravljenje

Pri napredovali bolezni, kjer kurativno kirurško zdravljenje ter lokoregionalne ali ablativne terapije niso izvedljive ali so zaradi visokega tveganja neprimerne, ostaja sistemsko zdravljenje osrednjega pomena za podaljšanje preživetja in izboljšanje kakovosti življenja bolnikov. Sistemsko zdravljenje vključuje pristope, ki nadzorujejo prekomerno izločanje hormonov in lajšajo simptome, ter pristope, ki učinkovito zavirajo rast neoplazme (93, 105).

Za bolnike z dobro diferenciranimi pNET je na voljo širok spekter sistemskih zdravljenj, katerih cilj je nadzorovati rast neoplazme. Med ta zdravljenja sodijo SSA, tarčna zdravila, kemoterapija in PRRT. Možnosti zdravljenja so pri bolnikih s pNEC bistveno bolj omejene (106, 107).

Somatostatin je ciklični polipeptidni hormon, ki zavira eksokirno in endokrino izločanje številnih hormonov. Zaradi kratke razpolovne dobe nativni somatostatin ni klinično uporaben, zato se uporabljajo sintetični SSA z daljšo razpolovno dobo, kot sta lanreotid in oktreotid (105, 108). Poleg nadzora simptomov pri funkcionalnih pNEN so raziskave potrdile tudi njihov antiprolifektivni učinek, kar povzroči zaviranje rasti neoplazme in prispeva k stabilizaciji bolezni (109, 110).

Za zdravljenje bolj agresivnih oblik pNEN in neoplazem, ki ne izražajo SSTR, je na voljo tudi zdravljenje s tarčnimi zdravili, različnimi kemoterapevtskimi shemami in PRRT. Med tarčnimi zdravili za zdravljenje pNEN se najpogosteje uporabljata everolimus in sunitinib. Everolimus zavira kinazo mTOR, ki uravnava ključne signalne poti, odgovorne za rast in delitev celic, sunitinib pa zavira tirozin kinazo in preko zaviranja receptorja za žilni endotelijski rastni dejavnik zavira tumorsko angiogenezo (106). Izbira tarčnega zdravila temelji

na varnostnem profilu, ki je najbolj primeren za posameznega bolnika (111).

Izbira optimalne kemoterapevtske sheme temelji na stopnji diferenciacije in gradusu neoplazme. Kemoterapija uporablja alkilirajoče agense, kot sta streptozocin in temozolamid, pogosto v kombinaciji z drugimi učinkovinami, ali pa temelji na platini (106). O sistemski kemoterapiji razmislimo pri bolnikih s hitro napredujočimi pNET G1 in G2, simptomatskih bolnikih, tistih z visokim tumorskim bremenom ali kadar lahko dosežen odziv omogoči kasnejši kirurški poseg. Čeprav lahko pri manj agresivnih oblikah pNET G3 razmislimo o uporabi tarčnega zdravljenja, se v bolj agresivnih primerih (nizek privzem na SST-PET/CT, visok privzem FDG, simptomatski bolnik, indeks Ki-67 > 30 %, visoko metastatsko breme bolezni) kot prva izbira zdravljenja uporablja kemoterapija. Tudi v primeru napredovalega neoperabilnega pNEC je zaradi agresivne narave bolezni pomembno, da kemoterapijo uvedemo čim prej po postavitvi diagnoze (105, 111). Zaradi ugodnega toksičnega profila, dobre aktivnosti in enostavne *per os* uporabe ima v klinični praksi prednost kombinacija temozolamida in kapecitabina, ki je lahko prva izbira za metastatske, dobro diferencirane pNET in druga izbira pri pNEC. Dobro diferencirani pNET, vključno s tumorji G3, se običajno slabo odzivajo na kemoterapijo na osnovi platine, medtem ko pNEC pogosto dobro odgovori na tovrstno zdravljenje (66, 107). Kemoterapija na osnovi platine se je izkazala za učinkovito tudi kot adjuvantno zdravljenje po radikalni resekciji lokaliziranih pNEC (112).

Radiooznačeni SSA se danes uporabljajo tako za slikovno diagnostiko pNEN kot za zdravljenje napredovalih oblik z izotopi, ki oddajajo citotoksično sevanje in prek tega zmanjšujejo velikost tumorske mase. Pri diagnostiki pNEN uporabljamo z galijem označene SSA, medtem ko pri PRRT uporabljamo SSA, označene z β -sevalci itrijem (^{90}Y)

ali lutecijem (^{177}Lu) v kombinaciji z DOTA-kelatorji z visoko afiniteto (^{90}Y -DOTA-TOC ali ^{177}Lu -DOTA-TATE) (113). Metoda se lahko uporablja pri bolnikih z napredovalimi pNET G1 in G2, ki imajo pozitiven izvid SST-PET/CT. Pri funkcionalnih pNEN lahko poleg zmanjševanja tumorske mase PRRT ugodno vpliva tudi na refraktarne hormonske sindrome (62, 66).

Zapletenost zdravljenja funkcionalnih neoplazem

Sistemsko zdravljenje napredovalih oblik funkcionalnih pNEN je zapleten proces, saj poleg nadzora nad rastjo neoplazme zahteva tudi učinkovito obvladovanje hormonskih simptomov. SSA so zato prva izbira zdravljenja pri večini. Izjema so inzulinomi, kjer lahko SSA povzročijo paradokсно hipoglikemijo, in gastrinomi, kjer simptome uspešno nadzorujemo z visokimi odmerki PPI, SSA pa dodajo antiproliferativni učinek, kadar je potreben. Zaradi razvoja odpornosti na SSA pri dolgotrajnem zdravljenju in pri bolj agresivnih oblikah funkcionalnih pNEN je pogosto potrebna kombinacija

zdravljenj za optimalno obvladovanje bolezni. Te vključujejo kombinacije kemoterapije in SSA, SSA in PRRT, ali SSA s tarčnimi zdravljenji, ki skupaj omogočajo učinkovit nadzor nad rastjo neoplazme in hormonskimi simptomi (43, 62, 111, 114).

ZAKLJUČKI

pNEN so redke, a vse pogostejše prepoznane neoplazme, ki zaradi svoje raznolikosti – od benignih incidentalnih sprememb do agresivnih malignih karcinomov – zahtevajo zapeteno in natančno obravnavo. Njihova heterogenost predstavlja izziv pri zdravljenju, ki mora biti skrbno prilagojeno posameznemu bolniku. Napredki v razumevanju bioloških značilnosti teh neoplazem, skupaj z razvojem sodobnih kirurških tehnik in novih terapevtskih možnosti, so že pripeljali do učinkovitejšega nadzora bolezni in podaljšanja preživetja bolnikov. Z nenehnim razvojem novih zdravljenj ter vse boljšim razumevanjem teh neoplazem se obetajo še bolj posamezniku prilagojeni pristopi, ki bodo prispevali k nadaljnjim izboljšavam izidov zdravljenja in kakovosti življenja bolnikov s pNEN.

LITERATURA

1. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (6): 471–87. doi: 10.3322/caac.21493
2. Wang R, Zheng-Pywell R, Chen HA, et al. Management of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2019; 12: 1179551419884058. doi: 10.1177/1179551419884058
3. Hyer SL, McAleese J, Harmer CL. Neuroendocrine carcinoma arising in soft tissue: Three case reports and literature review. *World J Surg Oncol.* 2007; 5 (1): 77. doi: 10.1186/1477-7819-5-77
4. Sahani DV, Bonaffini PA, Fernández-Del Castillo C, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Role of imaging in diagnosis and management. *Radiology.* 2013; 266 (1): 38–61. doi: 10.1148/radiol.12112512
5. Sultana Q, Kar J, Verma A, et al. A Comprehensive review on neuroendocrine neoplasms: Presentation, pathophysiology and management. *J Clin Med.* 2023; 12 (15): 5138. doi: 10.3390/jcm12155138
6. Scherübl H. Clinically detected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are on the rise: Epidemiological changes in Germany. *World J Gastroenterol.* 2013; 19 (47): 9012. doi: 10.3748/wjg.v19.i47.9012
7. Ghevariya V, Maleieckal A, Ghevariya N, et al. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *South Med J.* 2009; 102 (10): 332–40. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181b67356
8. Barry L, McFadden DW. Gastrointestinal carcinoid tumors. In: Yeo CJ, Gross SD, Kimmel S, eds. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract.* Amsterdam: Elsevier; 2019. p. 939–50.
9. Pinchot SN, Holen K, Sippel RS, et al. Carcinoid tumors. *The Oncologist.* 2008; 13 (12): 1255–69. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0207
10. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, et al. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: A systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer.* 2014; 21 (3): R153–63. doi: 10.1530/ERC-13-0125
11. Coelho S, Costa C, Santos AP, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Survival trend analysis of a comprehensive center. *Endocr Oncol.* 2022; 2 (1): 32–41. doi: 10.1530/EO-22-0043
12. Stensbøl AB, Krogh J, Holmager P, et al. Incidence, clinical presentation and trends in indication for diagnostic work-up of small intestinal and pancreatic neuroendocrine tumors. *Diagnostics.* 2021; 11 (11): 2030. doi: 10.3390/diagnostics11112030
13. Takayanagi D, Cho H, Machida E, et al. Update on epidemiology, diagnosis, and biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Cancers.* 2022; 14 (5): 1119. doi: 10.3390/cancers14051119
14. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31 (7): 844–60. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304
15. Milanež I, Božič TK, Palli EK, et al. Gastroenteropankreatične nevroendokrine neoplazme v Sloveniji maj 2019 – maj 2021. *Slov J Dig Dis Gastroenterol.* 2023; 27 (2): 67–8.
16. Das S, Dasari A. Epidemiology, incidence, and prevalence of neuroendocrine neoplasms: Are there global differences? *Curr Oncol Rep.* 2021; 23 (4): 43. doi: 10.1007/s11912-021-01029-7
17. Ro C, Chai W, Yu VE, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: Biology, diagnosis, and treatment. *Chin J Cancer.* 2013; 32 (6): 312–24. doi: 10.5732/cjc.012.10295
18. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): Incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol.* 2008; 19 (10): 1727–33. doi: 10.1093/annonc/mdn351
19. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: Clinical features, diagnosis and medical treatment: Advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012; 26 (6): 737–53. doi: 10.1016/j.bpg.2012.12.003
20. Sun J. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Intractable Rare Dis Res.* 2017; 6 (1): 21–8. doi: 10.5582/irdr.2017.01007
21. Ishida H, Lam AK. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Updates on genomic changes in inherited tumour syndromes and sporadic tumours based on WHO classification. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022; 172: 103648. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103648
22. Forsythe SD, Pu T, Andrews SG, et al. Models in pancreatic neuroendocrine neoplasms: Current perspectives and future directions. *Cancers.* 2023; 15 (15): 3756. doi: 10.3390/cancers15153756
23. Castillón JC, Gordoa TA, Bayonas AC, et al. SEOM-GETNE clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine neoplasms (NENs) (2022). *Clin Transl Oncol.* 2023; 25 (9): 2692–706. doi: 10.1007/s12094-023-03205-6
24. Baur AD, Pavel M, Prasad V, et al. Diagnostic imaging of pancreatic neuroendocrine neoplasms (pNEN): Tumor detection, staging, prognosis, and response to treatment. *Acta Radiol.* 2016; 57 (3): 260–70. doi: 10.1177/0284185115579932
25. Daskalakis K. Functioning and nonfunctioning pNENs. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2021; 18: 284–90. doi: 10.1016/j.coemr.2021.04.007

26. Ben Q, Zhong J, Fei J, et al. Risk factors for sporadic pancreatic neuroendocrine tumors: A case-control study. *Sci Rep*. 2016; 6 (1): 36073. doi: 10.1038/srep36073
27. Leoncini E, Carioli G, La Vecchia C, et al. Risk factors for neuroendocrine neoplasms: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016; 27 (1): 68–81. doi: 10.1093/annonc/mdv505
28. Bogaards M, May AM, Hassan FA, et al. Lifestyle factors and development and natural course of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A review of the literature. *Neuroendocrinology*. 2023; 113 (4): 381–94. doi: 10.1159/000527741
29. Segaran N, Devine C, Wang M, et al. Current update on imaging for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Clin Oncol*. 2021; 12 (10): 897–911. doi: 10.5306/wjco.v12.i10.897
30. Papadopoulou-Marketou N, Tsoli M, Chatzellis E, et al. Hereditary syndromes associated with pancreatic and lung neuroendocrine tumors. *Cancers*. 2024; 16 (11): 2075. doi: 10.3390/cancers16112075
31. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*. 2008; 135 (5): 1469–92. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.047
32. Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): An update and the significance of early genetic and clinical diagnosis. *Front Endocrinol*. 2019; 10: 339. doi: 10.3389/fendo.2019.00339
33. Anderson CW, Bennett JJ. Clinical presentation and diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016; 25 (2): 363–74. doi: 10.1016/j.soc.2015.12.003
34. Lam AK, Ishida H. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Clinicopathological features and pathological staging. *Histol Histopathol*. 2021; 36 (4): 367–382. doi: 10.14670/HH-18-288
35. Yin F, Wu ZH, Lai JP. New insights in diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol*. 2022; 28 (17): 1751–67. doi: 10.3748/wjg.v28.i17.1751
36. Rindi G, Mete O, Uccella S, et al. Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022; 33 (1): 115–54. doi: 10.1007/s12022-022-09708-2
37. Fang JM, Shi J. A clinicopathologic and molecular update of pancreatic neuroendocrine neoplasms with a focus on the new World Health Organization classification. *Arch Pathol Lab Med*. 2019; 143 (11): 1317–26. doi: 10.5858/arpa.2019-0338-PA
38. Taskin OC, Clarke CN, Erkan M, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Current state and ongoing controversies on terminology, classification and prognostication. *J Gastrointest Oncol*. 2020; 11 (3): 548–58. doi: 10.21037/jgo.2020.03.07
39. Fang JM, Li J, Shi J. An update on the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol*. 2022; 28 (10): 1009–23. doi: 10.3748/wjg.v28.i10.1009
40. Pellat A, Coriat R. Well differentiated grade 3 neuroendocrine tumors of the digestive tract: A narrative review. *J Clin Med*. 2020; 9 (6): 1677. doi: 10.3390/jcm9061677
41. Koffas A, Giakoustidis A, Papaefthymiou A, et al. Diagnostic work-up and advancement in the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Front Surg*. 2023; 10: 1064145. doi: 10.3389/fsurg.2023.1064145
42. Tsvetkova V, Luchini C. Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms of the pancreas. *Surg Pathol Clin*. 2022; 15 (3): 555–63. doi: 10.1016/j.path.2022.05.008
43. Bevere M, Gkoutakos A, Martelli FM, et al. An insight on functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Biomedicines*. 2023; 11 (2): 303. doi: 10.3390/biomedicines11020303
44. Yang M, Ke NW, Zhang Y, et al. Functional and non-functional pancreatic neuroendocrine tumours: ENETS or AJCC TNM staging system?. *Oncotarget*. 2017; 8 (47): 82784–95. doi: 10.18632/oncotarget.20007
45. Chan K, Chauhan A, Shi C. AJCC cancer staging system version 9: Practice-informing updates for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol*. 2024; 31 (8): 4834–6. doi: 10.1245/s10434-024-15597-y
46. Chauhan A, Chan K, Halfdanarson TR, et al. Critical updates in neuroendocrine tumors: Version 9 American joint committee on cancer staging system for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin*. 2024; 74 (4): 359–67. doi: 10.3322/caac.21840
47. Buicko JL, Finnerty BM, Zhang T, et al. Insights into the biology and treatment strategies of pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Pancreat Cancer*. 2019; 2: 12–12. doi: 10.21037/apc.2019.06.02
48. Yan J, Yu S, Jia C, et al. Molecular subtyping in pancreatic neuroendocrine neoplasms: New insights into clinical, pathological unmet needs and challenges. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer*. 2020; 1874 (1): 188367. doi: 10.1016/j.bbcan.2020.188367
49. Parbhu SK, Adler DG. Pancreatic neuroendocrine tumors: Contemporary diagnosis and management. *Hosp Pract*. 2016; 44 (3): 109–19. doi: 10.1080/21548331.2016.1210474
50. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (6): 829. doi: 10.3748/wjg.v19.i6.829

51. Giannis D, Moris D, Karachaliou GS, et al. Insulinomas: From diagnosis to treatment. A review of the literature. *J BUON*. 2020; 25 (3): 1302–14.
52. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med*. 1995; 332 (17): 1144–52. doi: 10.1056/NEJM199504273321707
53. Hofland J, Refardt JC, Feelders RA, et al. Approach to the patient: Insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024; 109 (4): 1109–18. doi: 10.1210/clinem/dgad641
54. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, et al. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: Advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer*. 2008; 113 (7 Suppl): 1807–43. doi: 10.1002/cncr.23648
55. Rossi RE, Elvevi A, Citterio D, et al. Gastrinoma and Zollinger Ellison syndrome: A roadmap for the management between new and old therapies. *World J Gastroenterol*. 2021; 27 (35): 5890. doi: 10.3748/wjg.v27.i35.5890
56. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, et al. Nothing but NET: A review of neuroendocrine tumors and carcinomas. *Neoplasia*. 2017; 19 (12): 991–1002. doi: 10.1016/j.neo.2017.09.002
57. Abdullayeva L. VIPoma: Mechanisms, clinical presentation, diagnosis and treatment (review). *World Acad Sci J*. 2019; 1 (5): 229–35. doi: 10.3892/wasj.2019.22
58. Wu SL, Bai JG, Xu J, et al. Necrolytic migratory erythema as the first manifestation of pancreatic neuroendocrine tumor. *World J Surg Oncol*. 2014; 12: 220. doi: 10.1186/1477-7819-12-220
59. Regolo M, Cardaci N, Salmeri C, et al. Pancreatic neuroendocrine tumor (Pan-NET) presented by abdominal pain: A case report and literature review. *J Clin Med*. 2023; 12 (20): 6617. doi: 10.3390/jcm12206617
60. Cloyd JM. Non-functional neuroendocrine tumors of the pancreas: Advances in diagnosis and management. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (32): 9512. doi: 10.3748/wjg.v21.i32.9512
61. Bever M, Masetto F, Carazzolo ME, et al. An overview of circulating biomarkers in neuroendocrine neoplasms: A clinical guide. *Diagnostics*. 2023; 13 (17): 2820. doi: 10.3390/diagnostics13172820
62. Hofland J, Falconi M, Christ E, et al. European neuroendocrine tumor society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. *J Neuroendocrinol*. 2023; 35 (8): e13318. doi: 10.1111/jne.13318
63. Bocchini M, Nicolini F, Severi S, et al. Biomarkers for pancreatic neuroendocrine neoplasms (PanNENs) management—An updated review. *Front Oncol*. 2020; 10: 831. doi: 10.3389/fonc.2020.00831
64. Franchina M, Cavalcoli F, Falco O, et al. Biochemical markers for neuroendocrine tumors: Traditional circulating markers and recent development—A comprehensive review. *Diagnostics*. 2024; 14 (12): 1289. doi: 10.3390/diagnostics14121289
65. Perry RR, Feliberti EC, Hughes MS. Management of pancreatic neuroendocrine tumors: Surgical strategies and controversies. *Endocr Pract*. 2024; 30 (10): 908–16. doi:10.1016/j.eprac.2024.07.010
66. Kos-Kudła B, Castaño JP, Denecke T, et al. European neuroendocrine tumour society (ENETS) 2023 guidance paper for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol*. 2023; 35 (12): e13343. doi: 10.1111/jne.13343
67. Komarnicki P, Musiałkiewicz J, Stańska A, et al. Circulating neuroendocrine tumor biomarkers: Past, present and future. *J Clin Med*. 2022; 11 (19): 5542. doi: 10.3390/jcm11195542
68. Kelgiorgi D, Dervenis C. Pancreatic neuroendocrine tumors: The basics, the gray zone, and the target. *F1000Research*. 2017; 6: 663. doi: 10.12688/f1000research.10188.1
69. Arnold R, Wilke A, Rinke A, et al. Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6 (7): 820–7. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.052
70. Kos-Kudła B, Rosiek V, Borowska M, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms – Update of the diagnostic and therapeutic guidelines. *Endokrynol Pol*. 2022; 73 (3): 491–548.
71. Komarnicki P, Gut P, Cieśliewicz M, et al. Serum β -hCG as a biomarker in pancreatic neuroendocrine tumors: Rethinking single-analyte approach. *Cancers (Basel)*. 2024; 16 (11): 2060. doi: 10.3390/cancers16112060
72. Kaliszewski K, Ludwig M, Greniuk M, et al. Advances in the diagnosis and therapeutic management of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs). *Cancers*. 2022; 14 (8): 2028. doi: 10.3390/cancers14082028
73. Shah T, Srirajaskanthan R, Bhogal M, et al. Alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotrophin-beta as prognostic markers in neuroendocrine tumour patients. *Br J Cancer*. 2008; 99 (1): 72–7. doi: 10.1038/sj.bjc.6604428
74. Chiti G, Grazzini G, Cozzi D, et al. Imaging of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (17): 8895. doi: 10.3390/ijerph18178895
75. Tamm EP, Bhosale P, Lee JH, et al. State-of-the-art imaging of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016; 25 (2): 375–400. doi: 10.1016/j.soc.2015.11.007

76. Hopper AD, Jalal M, Munir A. Recent advances in the diagnosis and management of pancreatic neuroendocrine tumours. *Frontline Gastroenterol*. 2019; 10 (3): 269–74. doi: 10.1136/flgastro-2018-101006
77. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Radiological, nuclear medicine and hybrid imaging. *Neuroendocrinology*. 2017; 105 (3): 212–44. doi: 10.1159/000471879
78. Kim JH, Eun HW, Kim YJ, et al. Pancreatic neuroendocrine tumour (PNET): Staging accuracy of MDCT and its diagnostic performance for the differentiation of PNET with uncommon CT findings from pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol*. 2016; 26 (5): 1338–47. doi: 10.1007/s00330-015-3941-7
79. Ishii T, Katanuma A, Toyonaga H, et al. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Diagnostics*. 2021; 11 (2): 316. doi: 10.3390/diagnostics11020316
80. James PD, Tsolakis AV, Zhang M, et al. Incremental benefit of preoperative EUS for the detection of pancreatic neuroendocrine tumors: A meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2015; 81 (4): 848–56.e1. doi: 10.1016/j.gie.2014.12.031
81. Melita G, Pallio S, Tortora A, et al. Diagnostic and interventional role of endoscopic ultrasonography for the management of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *J Clin Med*. 2021; 10 (12): 2638. doi: 10.3390/jcm10122638
82. Lo GC, Kambadakone A. MR imaging of pancreatic neuroendocrine tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2018; 26 (3): 391–403. doi: 10.1016/j.mric.2018.03.010
83. Granata V, Fusco R, Setola SV, et al. The multidisciplinary team for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: The radiologist's challenge. *Radiol Oncol*. 2019; 53 (4): 373–87. doi: 10.2478/raon-2019-0040
84. Ushio J, Yokoyama K, Lefor AK, et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas: Diagnosis. *J Pancreas Online*. 2018; 5 (3): 335–45.
85. Khanna L, Prasad SR, Sunnapwar A, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: 2020 update on pathologic and imaging findings and classification. *RadioGraphics*. 2020; 40 (5): 1240–62. doi: 10.1148/rq.2020200025
86. Piscopo L, Zampella E, Pellegrino S, et al. Diagnosis, management and theragnostic approach of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Cancers*. 2023; 15 (13): 3483. doi: 10.3390/cancers15133483
87. Scott AT, Howe JR. Evaluation and management of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Surg Clin North Am*. 2019; 99 (4): 793–814. doi: 10.1016/j.suc.2019.04.014
88. Konukiewitz B, Jesinghaus M, Kasajima A, et al. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas: Diagnosis and pitfalls. *Virchows Arch*. 2022; 480 (2): 247–57. doi: 10.1007/s00428-021-03211-5
89. Sulciner ML, Clancy TE. Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancers*. 2023; 15 (7): 2006. doi: 10.3390/cancers15072006
90. Vaghaiwalla T, Keutgen XM. Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2020; 29 (2): 243–52. doi: 10.1016/j.soc.2019.11.008
91. Tsilimigras DI, Pawlik TM. Pancreatic neuroendocrine tumours: Conservative versus surgical management. *Br J Surg*. 2021; 108 (11): 1267–9. doi: 10.1093/bjs/zna232
92. Chang A, Sherman SK, Howe JR, et al. Progress in the management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Annu Rev Med*. 2022; 73 (1): 213–29. doi: 10.1146/annurev-med-042320-011248
93. Akirov A, Larouche V, Alshehri S, et al. Treatment options for pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancers*. 2019; 11 (6): 828. doi: 10.3390/cancers11060828
94. Jeune F, Taïbi A, Gaujoux S. Update on the surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Scand J Surg*. 2020; 109 (1): 42–52. doi: 10.1177/1457496919900417
95. De Ponthaud C, Menegaux F, Gaujoux S. Updated principles of surgical management of pancreatic neuroendocrine tumours (pNETs): What every surgeon needs to know. *Cancers*. 2021; 13 (23): 5969. doi: 10.3390/cancers13235969
96. Alberti P, Martin D, Gemenetzi S, et al. Surgical management of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Laparosc Endosc Robot Surg*. 2023; 6 (3): 83–90. doi: 10.1016/j.lers.2023.06.001
97. Ore AS, Barrows CE, Solis-Velasco M, et al. Robotic enucleation of benign pancreatic tumors. *J Vis Surg*. 2017; 3: 151. doi: 10.21037/jovs.2017.08.15
98. Wakabayashi T, Felli E, Cherkaoui Z, et al. Robotic central pancreatectomy for well-differentiated neuroendocrine tumor: Parenchymal-sparing procedure. *Ann Surg Oncol*. 2019 Jul; 26 (7): 2121. doi: 10.1245/s10434-019-07387-8
99. Zhang J, Jin J, Chen S, et al. Minimally invasive distal pancreatectomy for PNETs: Laparoscopic or robotic approach?. *Oncotarget*. 2017; 8 (20): 33872–83. doi: 10.18632/oncotarget.17513
100. Magi L, Marasco M, Rinzivillo M, et al. Management of functional pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Curr Treat Options Oncol*. 2023; 24 (7): 725–41. doi: 10.1007/s11864-023-01085-0
101. Prete AM, Gonda TA. Endoscopic ultrasound-guided local ablative therapies for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors and cystic lesions: A review of the current literature. *J Clin Med*. 2023; 12 (9): 3325. doi: 10.3390/jcm12093325

102. Tsoli M, Spei ME, Wallin G, et al. Association of a palliative surgical approach to stage IV pancreatic neuroendocrine neoplasms with survival: A systematic review and meta-analysis. *Cancers*. 2020; 12 (8): 2246. doi: 10.3390/cancers12082246
103. Feng T, Lv W, Yuan M, et al. Surgical resection of the primary tumor leads to prolonged survival in metastatic pancreatic neuroendocrine carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2019; 17 (1): 54. doi: 10.1186/s12957-019-1597-5
104. Cloyd JM, Wiseman JT, Pawlik TM. Surgical management of pancreatic neuroendocrine liver metastases. *J Gastrointest Oncol*. 2020; 11 (3): 590–600. doi: 10.21037/jgo.2019.11.02
105. Palmieri LJ, Dermine S, Barré A, et al. Medical treatment of advanced pancreatic neuroendocrine neoplasms. *J Clin Med*. 2020; 9 (6): 1860. doi: 10.3390/jcm9061860
106. Li YL, Cheng ZX, Yu FH, et al. Advances in medical treatment for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol*. 2022; 28 (20): 2163–75. doi: 10.3748/wjg.v28.i20.2163
107. Rodríguez-Freixinos V, Thawer A, Capdevila J, et al. Advanced pancreatic neuroendocrine neoplasms: Which systemic treatment should I start with? *Curr Oncol Rep*. 2021; 23 (7): 80. doi: 10.1007/s11912-021-01071-5
108. Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escolá C. Somatostatin analogs in clinical practice: A review. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (5): 1682. doi: 10.3390/ijms21051682
109. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID study group. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (28): 4656–63. doi: 10.1159/000443612
110. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014; 371 (3): 224–33. doi: 10.1056/NEJMoa1316158
111. Riechelmann RP, Taboada RG, De Jesus VHF, et al. Therapy sequencing in patients with advanced neuroendocrine neoplasms. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2023; (43): e389278. doi: 10.1200/EDBK_389278
112. Regalla DKR, Deep O, Paluri RK. Advances in understanding and management of high-grade pancreatic neuroendocrine neoplasm: A comprehensive review. *Chin Clin Oncol*. 2023; 12 (6): 67. doi: 10.21037/cco-23-79
113. Ambrosini V, Zannoni L, Filice A, et al. Radiolabeled somatostatin analogues for diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors. *Cancers*. 2022; 14 (4): 1055. doi: 10.3390/cancers14041055
114. Öberg K. Management of functional neuroendocrine tumors of the pancreas. *Gland Surg*. 2018; 7 (1): 20–7. doi: 10.21037/gs.2017.10.08