

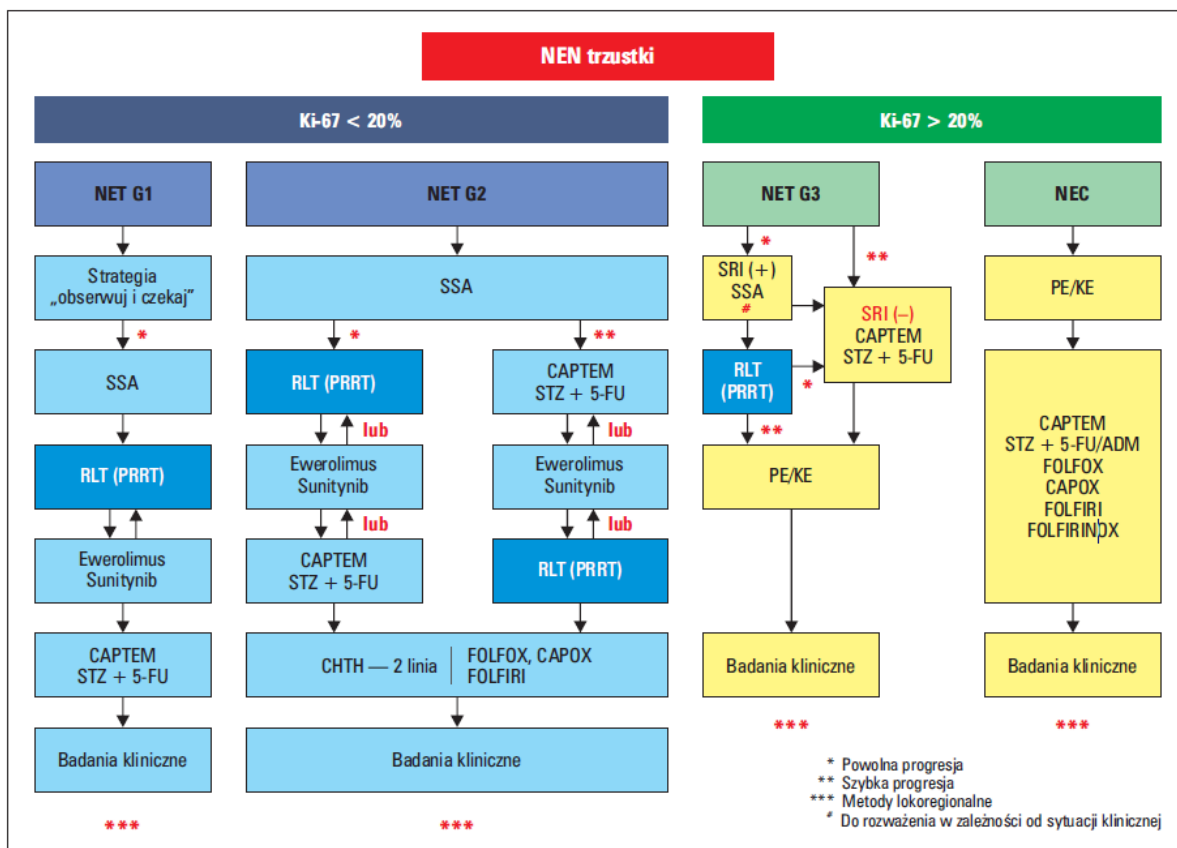
**WYTYCZNE POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNEGO
U CHORYCH NA NOWOTWORY NEUROENDOKRYNNE TRZUSTKI
PODSUMOWANIE ZALECEŃ**

Zalecenie	Siła zalecenia*
1. Diagnostyka	
1.1. Minimalny zakres badań biochemicznych w diagnostyce PanNEN	
1.1.1. Oznaczenie stężeń CgA (surowica, osocze) ma wiele ograniczeń, może jedynie wskazywać obecność NET oraz służyć monitorowaniu przebiegu choroby, ale nie stanowi podstawy do rozpoznania zespołu F-PanNEN. W NF-PanNEN, oprócz CgA, przydatny w diagnostyce (do wczesnego wykrywania nowotworów trzustki w zespole MEN-1 oraz NEC, zwłaszcza przy niskim stężeniu CgA) może być PP	IV, 2A
1.1.2. Ocenę stężenia specyficznych markerów (gastryna, insulina, serotonina, VIP, glukagon itp.) powinno się wykonywać, jeśli u pacjenta pojawią się objawy sugerujące hormonalny zespół kliniczny	IV, 2A
1.1.3. Specyficzne testy dynamiczne wykonuje się w wybranych przypadkach	IV, 2A
1.1.4. Obowiązuje diagnostyka w kierunku zespołu MEN-1 u młodych pacjentów, z mnogimi guzami endokrynnymi i/lub rodzinną historią, a także w gastrinoma.	-
1.2. Minimalny zakres badań patomorfologicznych	
1.2.1. Minimalny raport histopatologiczny PanNEN trzustki powinien zawierać: —typ histologiczny nowotworu z podziałem na WD-NET, NEC wielko- lub drobnokomórkowe lub MiNEN; —stopień histologicznej dojrzałości (G) odnoszący się do nowotworów wysokorozóżnicowanych (PanNET G1, PanNET G2, PanNET G3) i NEC; —stopień zaawansowania pTNM według klasyfikacji TNM AJCC/UICC 8 wydanie 2017 (ważne jest, aby w każdym przypadku podać afiliację klasyfikacji); —ocenę marginesów chirurgicznych	I, 1
1.2.2. Rozpoznanie histopatologiczne NEN należy obowiązkowo potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi, oceniając ekspresję markerów neuroendokrynnych synaptofizyny i CgA oraz aktywność proliferacyjną Ki-67 przy użyciu przeciwciała MIB1 (mindbomb homolog 1)	I, 1
1.3. Minimalny zakres badań obrazowych i radioizotopowych	
1.3.1. Podstawowym badaniem jest wielofazowe CT/MRI, kolejnym badaniem jest SRI	V, 2A
1.3.2. EUS obecnie uważa się za najczulszą metodę wykrywania PanNENs (zwłaszcza małych o średnicy < 1 cm), pozwalającą na uzyskanie materiału do badania histopatologicznego i immunochemicznego	V, 2A
1.3.3. SRI można rozważyć jako badanie pierwszego wyboru w PanNEN	V, 2A
1.3.4. W przypadku niewidocznienia ognisk guza insulinowego w SRI i EUS istnieją wskazania do badania ze znakowanym analogiem GLP-1 (badanie w chwili obecnej jest nierfundowane przez NFZ)	V, 2A
1.3.5. W przypadku PanNET G3 i G2 z Ki-67 ≥ 10% należy rozważyć obrazowanie molekularne za pomocą [18F]FDG PET/CT i SRI celem stratyfikacji ryzyka bardziej agresywnego fenotypu PanNEN	V, 2B
1.3.6. W NEC trzustki oraz w przypadku PanNETs szybko rosnących należy wykonać obrazowanie [18F]FDG PET/CT	V, 2A
2. Leczenie	
2.1. Minimalny konsensus leczenia chirurgicznego	

2.1.1. Bezobjawowe, NF-PanNETs, G1 i G2 o niskim Ki-67 (<10%), ≤ 2 cm, bez cech radiologicznej złośliwości, można obserwować [IV, 2A]Ⓜ. Zalecenia niektórych towarzystw naukowych oraz wyniki części publikacji rekomendują obserwację guzów do wielkości 1 cm, pozostawiając decyzje dotyczące guzów 1–2-centymetrowych zespołowi leczącemu i pacjentowi	V, 2A
2.1.2. Objawowe PanNETs, F-PanNETs niezależnie od wielkości oraz NF-PanNETs > 2 cm wymagają zabiegu chirurgicznego, najczęściej z usunięciem węzłów chłonnych	IV, 1
2.1.3. Sporadyczne guzy gastrynowe są wskazaniem do resekcji. Resekcji <i>gastrinoma</i> powinna towarzyszyć limfadenektomia	IV, 2A
2.1.4. U chorych z zespołem MEN-1/ZES, u których <i>gastrinoma</i> ma średnicę ≤ 2 cm, rutynowa resekcja chirurgiczna nie jest zalecana. U pacjentów z guzem o średnicy > 2 cm rekomenduje się jego resekcję. Zakres zabiegu powinien być dobierany indywidualnie dla każdego pacjenta. Gdy guz nie jest widoczny w badaniach obrazowych, rozważa się poszukiwanie ogniska pierwotnego przez eksplorację chirurgiczną po indywidualnym ustaleniu wskazań	IV, 2A
2.1.5. <i>Insulinoma</i> jest wskazaniem do leczenia chirurgicznego [IV, 1]Ⓜ. Zaleca się zabiegi oszczędzające mięsz. W wybranych przypadkach guzów insulinowych można rozważyć zastosowanie terapii ablacyjnej [IV, 2A]	IV, 1 IV, 2A
2.1.6. W wybranych przypadkach, małych (≤ 2 cm), dobrze ograniczonych PanNETs G1–G2, można wykonać resekcje atypowe, do których zalicza się wyłuszczenie i resekcję środkowego segmentu (konieczne pobranie węzłów chłonnych do badania histopatologicznego). Resekcje obwodowe i wyłuszczenia guzów trzustki można przeprowadzić metodą laparoskopową	IV, 2A
2.1.7. Resekcję guza G1–G2 należy rozważyć nawet w przypadku obecności przerzutów w wątrobie. W przypadku zaawansowanych F-PanNETs jej celem jest redukcja masy guza i zmniejszenie nasilenia objawów. Cytoredukcję rozważa się, gdy możliwe jest usunięcie ponad 90% masy guza, nawet w przypadku występowania przerzutów zlokalizowanych w wątrobie	IV, 2A
2.1.8. Cytoredukcję przerzutów PanNET G1–G2 w wątrobie rozważa się w F-PanNET, gdy możliwe jest usunięcie ponad 70% masy guza	IV, 2A
2.1.9. W przypadku nieresekcyjnych przerzutów w wątrobie jako leczenie paliatywne zaleca się metody ablacyjne oraz embolizację	IV, 2A
2.1.10. Transplantację wątroby wykonuje się w wyselekcjonowanej grupie chorych z nasilonymi objawami, związanymi z produkcją hormonów. Korzyści z transplantacji odnoszą pacjenci w wieku poniżej 60 lat, bez przerzutów poza wątrobą, z niską ekspresją Ki-67	IV, 2A
2.1.11. Nie zaleca się resekcji w zaawansowanych, rozsianych NECs, natomiast w NETs G3 należy rozważyć resekcję jako składnik leczenia skojarzonego, gdy możliwa jest resekcja R0	IV, 2A
2.1.12. Leczenie pacjentów z PanNET powinno być kompleksowe i prowadzone przez multidyscyplinarny zespół lekarzy, zabieg operacyjny zaś winien być wykonany w ośrodku specjalizującym się w chirurgii trzustki	IV, 2A
2.2. Minimalny konsensus leczenia endoskopowego	
2.2.1. Endoskopowa ablacja PanNETs trzustki pod kontrolą EUS stanowi alternatywę leczenia chorych z hormonalnie czynnymi (produkującymi insulinę i gastrynę) i nieczynnymi guzami G1/G2 o średnicy ≤ 2 cm, którzy nie są kandydatami do leczenia operacyjnego lub odmawiają leczenia operacyjnego	V, 2A

2.3. Minimalny konsensus leczenia ukierunkowanego molekularnie PanNEN	
2.3.1. Ewerolimus i sunitynib są lekami antyproliferacyjnymi o udowodnionej skuteczności w zaawansowanych PanNETs G1 i G2 i stanowią jedną z wielu opcji terapeutycznych oprócz SSA, PRRT i chemioterapii ogólnoustrojowej	I, 1
2.3.2. Ewerolimus lub sunitynib są zalecane po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem SSA, PRRT lub chemioterapii w NETs G1/G2 trzustki [I, 1]. Można również je rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu w PanNET SSTR(-), w sytuacji gdy nie można zastosować SSA lub w przypadku nietolerancji chemioterapii albo przeciwwskazań do niej [II, 2A]	I, 1 II, 2A
2.3.3. Standardowym postępowaniem jest kojarzenie leków celowanych z SSAs w hormonalnie czynnych PanNETs (hamowanie wzrostu guza i poprawa kontroli objawów)	II, 1
2.3.4. Brakuje dowodów na skuteczność terapii celowanych w NEC i NET G3 — trwają badania kliniczne	V, 3
2.4. Minimalny konsensus chemioterapii PanNEN	
2.4.1. Chemioterapia adjuwantowa (pooperacyjna)	
2.4.1.1. Nie ma wskazań do ChT adjuwantowej w NET G1–G3 [V, 2B]. Można ją rozważyć w NEC [IV, 2A]	V, 2B IV, 2A
2.4.2. Chemioterapia paliatywna (choroba zaawansowana lub z przerzutami odległymi)	
2.4.2.1. W PanNETs G1 i G2 o powolnym przebiegu nie rekomenduje się ChT w pierwszej linii	V, 2A
2.4.2.2. ChT z udziałem temozolomidu i kapecytabiny (CAPTEM) lub STZ+5-FU proponuje się z reguły w drugiej i kolejnych liniach, w przypadku progresji po leczeniu SSA lub PRRT lub terapii celowanej lub w kombinacji z wymienionymi metodami [IV, 2A]. U chorych z Ki-67 < 10% w pierwszej linii należy zastosować leczenie SSA w przypadku SRI(+) [I, 2A] lub leki celowane — ewerolimus lub sunitynib [I, 1]	IV, 2A I, 2A I, 1
2.4.2.3. W PanNETs G2 o szybkiej dynamice progresji można podjąć decyzję o ChT z udziałem CAPTEM lub STZ+5-FU w pierwszej linii lub w drugiej linii w przypadku progresji po leczeniu SSA lub PRRT lub terapii celowanej lub w kombinacji z wymienionymi metodami [IV, 2B]. W kolejnych liniach leczenia można rozważyć schematy: FOLFIRI, FOLFOX, CAPOX [V, 3]	IV, 2B V, 3
2.4.2.4. W PanNETs G3 rekomenduje się w pierwszej linii ChT z udziałem pochodnych 5-FU i temozolomidu (doustny schemat CAPTEM lub dożylny schemat FOLFOX lub FOLFIRI) lub alternatywnie STZ + 5-FU [II, 2A]. W kolejnych liniach preferuje się schemat z udziałem pochodnych platyny: PE lub KE [V, 2B]	II, 2A V, 2B
2.4.2.5. W PanNECs podstawową metodą leczenia jest ChT według schematu PE, a w przypadku przeciwwskazań do cisplatyny można zamiennie zastosować karboplatinę (KE) [IV, 2A]. W kolejnych liniach leczenia rekomenduje się zastosowanie schematów zawierających CAPTEM, FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX, FOLFIRINOX [V, 2B]	IV, 2A V, 2B
2.5. Minimalny zakres leczenia systemowego PanNEN	
2.5.1. W czynnych hormonalnie PanNETs G1/G2 zaleca się SSA, a w razie progresji choroby — dołączenie ewerolimusu	I, 1
2.5.2. W nieczynnych hormonalnie, zaawansowanych PanNETs G1/G2 zaleca się SSA (oktreotyd [I, 2A], lanreotyd [I, 1]), a w przypadku	I, 2A

choroby zagrażającej wydolności narządowej lub ze znacznymi objawami — ChT [optymalnie z zastosowaniem STZ w skojarzeniu z drugim lekiem, np. 5-FU, głównie u chorych z NET G2 lub alternatywny schemat — kapecytabina z temozolomidem (CAPTEM)] [IV, 2A], lub leczenie celowane (ewerolimus lub sunitynib po progresji na pierwszej linii leczenia) [I, 1]	I, 1 IV, 2A I, 1
2.5.3. W PanNETs G3 rekomenduje się w pierwszej linii ChT z udziałem pochodnych 5-FU i temozolomidu (doustny schemat CAPTEM lub dożylny schemat FOLFOX lub FOLFIRI) lub alternatywnie STZ + 5-FU [II, 2A]. W kolejnych liniach preferuje się schemat z udziałem pochodnych platyny: PE lub KE [III, 2A]. W przypadkach NET G3 z SRI (+) można rozważyć dołączenie do ChT SSA [V, 3]	II, 2A III, 2A V, 3
2.5.4. Postawą leczenia PanNEC jest chemioterapia oparta na cisplatynie i etopozydzie lub karboplatynie (przy niewydolności nerek) [IV, 2A], a w przypadku progresji lub oporności na leczenie: schemat oparty na pochodnych 5-FU i temozolomidzie [V, 2B]	IV, 2A V, 2B
2.6. Minimalny zakres leczenia radioizotopowego w NEN trzustki	
2.6.1. Leczenie radioizotopowe może być stosowane w zaawansowanych, 2.6.2. nieresekcyjnych G1 i G2	III, 1
2.6.3. W przypadku PanNETs G3 można rozważyć PRRT przy zachowanej wysokiej ekspresji SSTR	IV, 2B
2.6.4. PRRT należy rozważyć jako leczenie drugiej linii w guzach z Ki-67 < 10%. Leczenie to może stanowić alternatywę do inhibitorów kinaz tyrozynowych/ ChT	IV, 2B
2.7. Monitorowanie leczenia	
2.7.1. Badania kontrolne powinny obejmować ocenę objawów klinicznych, badania biochemiczne oraz obrazowe — anatomiczne (CT lub MRI) i czynnościowe (SSTR)	V, 2A
2.7.2. resekcji R0/R1 w NET G1–G2 badania CT lub MRI należy przeprowadzać co 3–6 miesięcy, a w NET G3 i NEC — co 2–3 miesiące. Podobne interwały badań kontrolnych stosuje się w zaawansowanej chorobie	V, 2B
<i>*Klasyfikacja siły zaleceń dostępna w pełnej wersji wytycznych</i>	



Rycina 1. Algorytm postępowania terapeutycznego w miejscowo zaawansowanych, nieoperacyjnych lub przerzutowych nowotworów endokrynych (NEN) trzustki. SSA (somatostatin analogues) — analogi somatostatyny; RLT (PRRT) radioligand therapy (radioisotope therapy) — radioizotopowa terapia; CAPTEM — chemioterapia: kapecytabina + temozolomid; STZ+5-FU/ADM — chemioterapia: streptozocyna+5-fluorouracil/adriamycyna; FOLFOX —chemioterapia: oksaliplatyna+5-FU; CAPOX — chemioterapia: kapecytabina+oksaliplatyna; FOLFIRI — chemioterapia: irynotekan + 5-FU; SRI (somatostatin receptor imaging) — scyntygrafia receptorów somatostatynowych; PE — chemioterapia: cisplatyna+etopozyd; KE — chemioterapia: karboplatyna + etopozyd; FOLFIRINOX — chemioterapia: oksaliplatyna + irynotekan + 5-FU; ***choroba ograniczona do wątroby: metastazektomia (resekcja lub cytoredukcja zmian przerzutowych), ablacja laserowa, termiczna ablacja prądem o wysokiej częstotliwości (RFA, radiofrekwency ablation); chemoembolizacja przez tętnicę (TACE, transarterial chemoembolization); radioembolizacja, w tym selektywna wewnętrzna radioterapia (SIRT, selective internal radiation therapy) i inne

Rycina 1 Schemat postępowania w miejscowo zaawansowanych, nieoperacyjnych lub przerzutowych NEN trzustki