

# Sérové markery a zobrazovacie metódy pri neuroendokrinných nádoroch pankreasu

*Serum markers and imaging methods in pancreatic neuroendocrine tumors*

Veronika Roškovičová<sup>1</sup>, Viliam Weis<sup>2</sup>, Jana Kaľuchová<sup>1</sup>, Viera Lehotská<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I. chirurgická klinika LF UPJŠ, Košice, Slovenská republika

<sup>2</sup>Klinika radiologie a zobrazovacích metód (KraZM) Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice, Slovenská republika

<sup>3</sup>Onkologicky ústav sv. Alžbety, Bratislava, Slovenská republika

## Hlavní stanovisko práce

Popísať diagnostiku asymptomatických neuroendokrinných nádorov pankreasu pomocou sérových markerov a zobrazovacích metód.

## Major statement

The main position of the thesis is to describe the diagnosis of asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors using serum markers and imaging methods.

## SÚHRN

Roškovičová V, Weis V, Kaľuchová J, Lehotská V. Sérové markery a zobrazovacie metódy pri neuroendokrinných nádoroch pankreasu

S pribúdajúcim výskytom neuroendokrinných nádorov sa posúva aj diagnostika. V 21. storočí sa diagnostika opiera najmä o zobrazovacie vyšetrenia doplnené sérovými biomarkermi, ktoré môžu odhaliť špecificky podtyp nádoru už v jeho ranných štádiách. Mnohokrát však sú neuroendokrinné nádory náhodným nálezom z dôvodu asymptomaticity pri zobrazovacích vyšetreniach. V článku sa zaoberáme všeobecnými sérovými biomarkermi a následne základnými zobrazovacími vyšetreniami použitými pri asymptomatických neuroendokrinných nádoroch a funkčnými zobrazovacími metódami, ktoré sú využívané pri symptomatických neuroendokrinných nádoroch.

**Kľúčové slová:** neuroendokrinný tumor, pankreas, diagnostika, marker.

## SUMMARY

Roškovičová V, Weis V, Kaľuchová J, Lehotská V. Serum markers and imaging methods in pancreatic neuroendocrine tumors

As the incidence of neuroendocrine tumors increases, so does the diagnosis. In the 21st century, diagnosis relies mainly on imaging tests supplemented with serum biomarkers, which can reveal a specific tumor subtype already in its early stages. Many times, however, neuroendocrine tumors are an incidental finding due to the asymptomatic nature of imaging examinations. In the article, we deal with general serum biomarkers and subsequently basic imaging examinations used in asymptomatic neuroendocrine tumors and functional imaging methods used in symptomatic neuroendocrine tumors.

**Key words:** neuroendocrine tumor, pancreas, diagnostics, marker.

Prijato: 1. 6. 2024

### Korespondenčná adresa:

MUDr. Viliam Weis  
Klinika radiologie a zobrazovacích metód (KraZM) Univerzitná nemocnica L. Pasteura  
Trieda SNP 1, 040 11 Košice, SR  
e-mail: dr.weisviliam@gmail.com

Konflikt záujmov: žiadny.

## ÚVOD

So stúpajúcou incidenciou tumorov pankreasu, stúpajú aj ich raritné podtypy. Jednými z nich sú aj neuroendokrinné nádory. Tvoria heterogénnu skupinu nádorov s rôznymi klinickými prejavmi na základe podtypu, z dôvodu hormonálnej hypersekrécie. Neuroendokrinné

nádory pankreasu majú približnú incidencia 0,5 na 100 000 pacientov ročne a patria medzi najčastejšie neuroendokrinné nádory gastrointestinálneho traktu (1). Prvýkrát bol neuroendokrinný nádor pankreasu popísaný ako adenóm pochádzajúci z Langerhansových ostrovčekov v roku 1902 (2).

Tab. 1. WHO klasifikačný systém 2017/2019 neuroendokrinných nádorov

Table 1. WHO classification system 2017/2019 of neuroendocrine tumors

Typ	Benígny/malígny	Veľkosť	Mitotický charakter	Ki-67 pozitivita	Invazivita
dobre diferencovaný endokrinný nádor	benígny	< 2 cm v priemere	≤ 2 mitózy na 2 mm <sup>2</sup>	≤ 2 %	žiadna angioinvázia ani perineurálna invázia
dobre diferencovaný endokrinný nádor s neistým správaním	benígny	2 cm v priemere	2 až 20 mitózy na 2 mm <sup>2</sup>	3 – 20 %	žiadna angioinvázia ani perineurálna invázia
dobre diferencovaný neuroendokrinný karcinóm	nízky stupeň malignity	> 2 cm v priemere	> 20 na 2 mm <sup>2</sup>	> 20 %	prítomná lokálna invázia a/alebo tvorba vzdialených metastáz
nízko diferencovaný neuroendokrinný karcinóm	vysoký stupeň malignity	> 2 cm v priemere	> 20 na 2 mm <sup>2</sup>	> 20 %	prítomná lokálna invázia a/alebo tvorba vzdialených metastáz

Následne Siegfried Oberndorfer v roku 1907 zaviedol pojem karcinoid na opis malých nádorov endokrinného pôvodu distálneho ilea (3). Medzi neuroendokrinné nádory pankreasu na základe pôvodu buniek zaradujeme inzulínóm, gastrinóm, VIPóm, glukagonóm, PPóm, adrenokortikotropný adenóm a iné zriedkavé nádory. Najčastejšie vyskytujúcim sa podtypom sú inzulínómy s výskytom približne 1 % (4). Klinicky sa prejavujú všetky podtypy hormonálnou hypersekréciou alebo vo väčšine prípadov asymptomaticky. Rarítne inzulínómy vytvárajú v pankrease extra inzulín, ktorý následne spôsobuje výrazné zníženie hladiny cukru v krvi. Inzulínómy môžu vzniknúť v akomkoľvek veku a majú rovnaké zastúpenie medzi pohlaviami. Z dôvodu rýchleho lokálneho šírenia a tvorby vzdialených metastáz majú vysokú mortalitu a morbiditu (5). Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) sa neuroendokrinné nádory pankreasu bežne klasifikujú do štyroch skupín (6). Klasifikáciu uvádzame v tabuľke 1. Európska spoločnosť pre neuroendokrinné nádory navrhla v roku 2010, s poslednou úpravou v roku 2023, klasifikáciu a systém určovania štádií do troch skupín na základe mitóz a indexu Ki-67:

- NET stupeň 1 (G1)
- NET stupeň 2 (G2)
- neuroendokrinný karcinóm stupňa 3 (G3) (7)

Definitívna diagnostika neuroendokrinných nádorov pankreasu závisí od imunohistochemického vyšetrenia nádorového tkaniva. Predbežnú diagnózu môžeme stanoviť na základe sérových markerov, ak sa jedná o symptomatický neuroendokrinný nádor. Asymptomatické nádory sú častokrát objavené náhodne pri zobrazovacích vyšetreniach.

## SÉROVÉ MARKERY

Sérové biomarkery rozdeľujeme na základe špecificity na všeobecné a špecifické pre jednotlivé typy neuroendokrinných nádorov. My sa budeme venovať všeobecným biomarkerom vylučovaným pri všetkých neuroendokrinných tumoroch, keďže sú finančne a časovo efektívnejšie ako špecifické biomarkery.

### Chromogranin A

Chromogranin A je glykoproteín vylučovaný neurónmi a neuroendokrinnými bunkami. Patrí medzi biomarkery s najvyššou senzitivitou (66%) a najvyššou špecificitou (95%) (8). Nevýhodou je falošná pozitivita vyskytujúca sa pri zápalových ochoreniach čriev, chronickej gastritíde, renálnom a hepatálnom zlyhaní, rakovine prostaty a pankreatitíde (9). Napriek tomuto faktu, by chromatografín A mohol byť sľubným markerom sekundárnej prevencie a prognostickým faktorom celkového prežitia pacientov (10). Niekoľko štúdií ukázalo, že odpoveď na liečbu a aj prítomnosť vzdialených metastáz korelujú s hladinami chromograninu A (8, 11).

### Pankreatický polypeptid

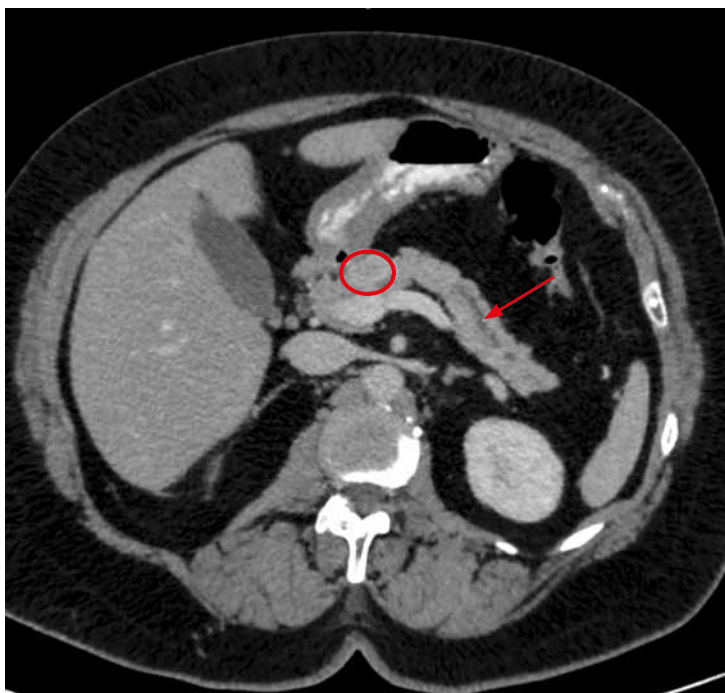
Pankreatický polypeptid produkujú bunky ostrovcikov v hlave a processus uncinatus pankreasu. Môže vykazovať falošnú pozitivitu po stavoch spojenými s hladovaním, ako sú fyzická záťaž alebo nadmerné hladovanie. Štúdie uvádzajú senzitivitu pre pankreatický neuroendokrinný nádor medzi 41–63 %, pre gastrointestinálny 18–53 % (12, 13). Panzuto et al. vo svojej štúdií, ktorá zahŕňala 68 pacientov, analyzovali kombináciu chromograninu A s pankreatickým polypeptidom, ktorá zlepšila diagnostickú citlivosť až na 84 % (14).

### Neurón-špecifická enoláza

Neurón špecifická enoláza je bunkovo špecifický izoenzym glykolýzy a glukoneogenézy. Expresia daného enzýmu je neskorým krokom v neurálnej diferenciácii charakteristickej pre neuróny a neuroendokrinné bunky. Zvýšená hladina spojená s falošnou pozitivitou môže byť z dôvodu hemolýzy séra, keďže neurón-špecifická enoláza je exprimovaná aj v erytrocytoch (15). Hladiny neurón-špecifickej enolázy niesú závislé od sekrečnej aktivity nádoru. V sekundárnej prevencii je možné sledovať zvýšenie neurón-špecifickej enolázy ako dobrej odpovede na liečbu, keďže je vylučovaná pri zvýšenom obrate buniek (16). Zatiaľ čo korelácia medzi začiatocnými štádiami neuroendokrinných pankreatických hormónov a hladín neurón-špecifickej enolázy bola dokázaná len so senzitivitou 39–43 % a špecifickosťou 65–73 % (16, 17).

### Synaptofyzín

Synaptofyzín patrí do rodiny príbuzných vezikulárných proteínov (18). Bol jedným z prvým identifikovaných synaptických proteínov, ale jeho funkcia zostala dodnes neznáma. Základným účinkom je uvoľňovanie neurotransmiterov, ako sú acetylcholín, norepinefrín, serotonín, kyselina gamaaminomaslová, glycin, histamín a glutamát (19). Spolu s chromatografínom A patrí medzi najsenzitívnejší biomarker neuroendokrinných nádorov pankreasu. Podľa štúdie Tomita et al. je pomocou imunohistochemického farbenia špecifického pre synaptofylín možné oddiferencovať rôzne druhy neuroendokrinných nádorov pankreasu. Niektoré štúdie uvádzajú najvyššiu senzitivitu synaptofyzínu pomedzi biomarkerov, až 93%. Pri neuroendokrinných karcinómoch môže byť ale senzitivita o čosi niečo nižšia, približne 86% z dôvodu citlivosti neuroendokrinné diferenciácie (20).



**1** CT abdomenu vo venóznej fáze koronárna projekcia, elipsou a šípkou zvýraznený NET pankreasu  
Abdominal CT in venous phase, coronary view, ellipse and arrow show pancreatic NET



**2** CT abdomenu vo venóznej fáze, transversálna projekcia, elipsou zvýraznený NET pankreasu, šípkou zvýraznená dilatácia d. Wirsungi za prekážkou  
Abdominal CT in venous phase, transversal image, ellipse shows NET of the pancreas, arrows shows dilated Wirsung duct

## IMUNOLOGICKÉ A VASKULÁRNE FAKTORY

Mnohé cirkulujúce imunologické a vaskulárne faktory, ako napr. IL-2, IL-8, endoteliálny rastový faktor, boli skúmané pre rôzne typy nádorov, vrátane neuroendokrinných tumorov. Väčšina týchto markerov ale nevykazuje vysokú špecifickosť, keďže sa vyskytujú aj v rámci iných imunologických procesov. Avšak paraneoplastické MA2 protilátky sa prospektívne skúmali u pacientov s neuroendokrinnými tumormi v gastrointestinálnom trakte so senzitivitou 46 %, avšak so špecificitou až 98 % (21). Ďalším vaskulárnym faktorom, ktorý by mohol slúžiť ako biomarker, je angio-poetín 2, ktorý bol pri neuroendokrinných nádoroch pankreasu zvýšený najmä pri metastatických neuroendokrinných nádoroch (22, 23).

### Somatostatin

Neuroendokrinné nádory produkujúce somatostatín pochádzajú prevažne z duodena alebo pankreasu, ich výskyt je približne 1 : 40 miliónov. Preto skôr patrí ku špecifickým markerom neuroendokrinných nádorov (24). Klinický

obraz zahŕňa cholelitiázu, steatoreu, diabetes mellitus z dôvodu multisekretnej insuficiencie. Hladiny somatostatínu je možné merať v sére. Selektívny odber venóznym vzorkám na hormonálne gradienty je však raritný a vykonáva sa iba vo vysokošpecializovaných centrách.

## ZOBRAZOVACIE METÓDY

Základom diagnostiky neuroendokrinných nádorov v našich podmienkach sú zobrazovacie metódy. Keďže väčšina z neuroendokrinných nádorov je asymptomatická alebo spojená s nešpecifickými príznakmi, diagnostika je častokrát náhodná. Vo všeobecnosti so spojitou s neuroendokrinnými nádormi delíme zobrazovacie metódy na tie, ktoré nám ponúkajú anatomické zobrazenie, a druhou skupinou sú zobrazovacie metódy zaoberajúce sa biologickým, funkčným, správaním neuroendokrinného tkaniva.

### Anatomické zobrazovacie metódy

Základnou diagnostickou metódou v našich zemepisných šírkach u pacienta, ktorý pociťuje nešpecifické symptómy,

je ultrasonografia brucha, ktorá ale v rámci neuroendokrinných nádorov pankreasu nevykazuje dostatočnú zobrazovaciu presnosť. Senzitívnejšia zobrazovacia modalita ako USG abdomenu, s možnosťou biopsie je endoskopická ultrasonografia s kontrastom. Použitie kontrastu s mikrobublinami výrazne zlepšuje zobrazovaciu možnosť, pretože väčšina neuroendokrinných nádorov pankreasu je hypervaskulárna (25). Duktálne adenokarcinómy pankreasu sú hypoechogénne, použitie endoskopickéj ultrasonografie s kontrastom má vysokú presnosť (88 %) a špecifickosť (85–100 %) na diferenciáciu duktálneho adenokarcinómu a neuroendokrinných tumorov (26). Najčastejším ďalším krokom je odoslania pacienta na CT abdomenu s intravenóznym kontrastom. Je potrebné poznamenať, že mnoho lokalizovaných alebo pokročilých NET sa objaví náhodne na CT vykonanom pre iné indikácie. V analýze štyroch štúdií, ktoré obsahovali spolu 253 pacientov, bola diagnostická senzitivita založená na CT a diagnostická špecifickosť na detekciu NET 82 % a 86 % (27). Kompletná sekvencia CT skenovania pozostáva z viacfázového zobrazovania, ktoré zahŕňa natívne

zobrazenie a postkontrastné arteriálne/portálne/venózne/oneskorené fázy po podaní kontrastnej látky. Citlivosť CT skenovania, podobne ako v iných prierezových zobrazovacích štúdiách, závisí do veľkej miery od veľkosti nádorovej hmoty. Diagnostická hodnota dynamických CT abdomenu pre NET má senzitivitu 64 – 81 % (28). CT abdomenu má hlavnú pozitívnu schopnosť v rámci určovania patologických znakov, ktoré sa vyskytujú pri neuroendokrinných nádoroch pankreasu ako postihnutie pankreatického vývodu. Dilatácia pankreatického vývodu je vhodný znak na diferenciáciu od adenokarcinómu pankreasu, ktorá je pri adenoakarcinómoch výraznejšia (29). Ďalšími znakmi sú horšie diferencovaný, heterogénny a hypovaskulárnejší vzhľad oproti adenokarcinómu. Okrem toho na základe špecifických znakov dokáže určiť približný patologický stupeň nádoru, ktorý častokrát koreluje s histologickým výsledkom. Ako napríklad stupeň G2 oproti G1 je väčšinou rozmerovo väčší, s hyperatenuáciou nádoru v porovnaní s pankreatickým parenchýmom počas portálnej fázy (30). Prítomnosť izo-/hypogénnych častí koreluje s vyšším stupňom gradingu. Tzv. CT ratio, ktoré predstavuje podiel kvantitatívnej hodnoty v nádore ku parenchýmu v arteriálnej fáze, dokáže určiť stupeň G3 so senzitivitou 100 % a špecifitou 94 % (31). Najdôležitejším diagnostickým znakom je hustota vaskularity. Vyšší stupeň nádoru lineárne koreluje s veľkosťou, nedostatočne definovanými okrajmi a sférickou nárou. Špecifickejšie je MR abdomenu, ktoré zahŕňa T1 a T2 sekvencie, pred a po podaní kontrastnej látky (gadolinia) a trojrozmerné sekvencie s venóznymi, arteriálnymi a oneskorenými akvizícnymi sekvenciami s difúzne váženým obrazom (32). Podobne ako pri iných modalitách prierezového zobrazovania je citlivosť

MR na identifikáciu neuroendokrinných nádorov ovplyvnená najmä veľkosťou tumoru. MR vyšetrenie je prognosticky významné pre určenie gradingu nádoru a samozrejme má pomocou určitých špecifických znakov možnosť rozlíšiť neuroendokrinné nádory od adenokarcinómov. Jedným z nich je hyperintenzita na T2-vážených obrazoch, namiesto hypointenzity. Vysoký T2 signál homogénne zosilnenie v arteriálnej fáze, hypervaskulárne pečenevé metastázy, absencia obštrukcie duktálneho vývodu alebo vaskulárneho obalu tumoru sú ďalšími znakmi na odlíšenie neuroendokrinných tumorov od adenokarcinómu (33, 34). Intravoxelový inkoherentný pohyb odvodený od pohybového objemu krvi a hustoty mikrociev je pri duktálnych adenokarcinómoch významne nižší ako pri NET (32). MR na základe vyššie uvedených znakov vie odlíšiť NET od adenokarcinómov so senzitivitou 64 % a špecifitou 99 % (26).

### Funkčné zobrazovacie metódy

Základom diagnostiky najmä symptomatických neuroendokrinných nádorov sú špecifickejšie modalítity. Receptory pre somatostatín majú na povrchu viaceré nádorové bunky. Na lokalizáciu takých nádorových buniek môžeme využiť zobrazovanie značenými analógmi hormónov, najmä somatostatínu, napríklad Indiom značkovaný oktreotid, takzvaný Octreoscan s diagnostickou presnosťou 80 – 100 %, v inej literatúre 60 – 85 %, a prítomnosť metastáz do 86 až 95 % (35). Keďže je nádor energetickejšie tkanivo ako fyziologické, ďalším vhodným funkčným zobrazovacím vyšetrením je <sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglukóza s PET/CT zobrazením (36). Je to štandardné vyšetrenie v diagnostike nádorových ochorení a jeho využitie je založené na hromadení a vychytávaní fluorodeoxyglukózy. Počas rozpadu

fluorodeoxyglukózy je krátky, približne 110 minút. Podľa potreby je dovážaný zo zahraničia, pretože výroba rádioizotopu prebieha v cyklotróne. Indikáciou takého vyšetrenia je staging a restaging nádoru, suspektná recidíva, dispenzarizácia pacientov či určenie miesta pre cieľnú biopsiu. Veľkosť pod 5 milimetrov a nižšia metabolická aktivita niektorých nádorov môžu byť limitáciou takého vyšetrenia. Zápal, chemoterapia, rádioterapia a krátky časový interval od operácie môžu spôsobovať falošnú pozitívitu. Vyššiu špecifitu na NET je pozitronová emisná tomografia s izotopom uhlíka značkoványm prekurzorom sérotonínu 5-hydroxytryptamínu. Pri tomto vyšetrení je korelácia medzi vychytávaním radiofarmaká a progresii, resp. regresii, nádoru. Táto diagnostická metóda zatiaľ nie je na Slovensku dostupná. Na základe EBM sa indikácie k funkčným zobrazovacím metódam neustále aktualizujú. Funkčná diagnostika využívajúca princípy nukleárnej medicíny je na chvoste reťazca v zobrazovaní. V diferenciálno-diagnostickej otázke je potrebné vylúčiť iné nádory GITu a dýchacích ciest, pri diarhoei vylúčiť infekčný a alimentárny pôvod, pretože terapia NET má svoje špecifiká.

### ZÁVER

Výskyt neuroendokrinných nádorov pankreasu každoročne stúpa. Nevýhodou je, že väčšina z nich má asymptomatický priebeh. Základom diagnostiky sú sérové biomarkery doplnené o základné zobrazovacie vyšetrenia, ktoré s vysokou presnosťou dnes určujú staging nádoru. Pri symptomatických neuroendokrinných nádoroch je diagnostika jednoduchšia, zakladá sa na špecifických funkčných zobrazovacích vyšetreniach, ktoré nám vedú odhaliť podtyp nádoru. ●

### LITERATÚRA

1. Scott AT, Howe JR. Evaluation and Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *Surgical Clinics of North America* 2019; 99(4): 793–814.
2. Kumar S, Senapati S, Bhattacharya N, et al. Mechanism and recent updates on insulin-related disorders. *World Journal of Clinical Cases* 2023; 6(25): 5840–5856.
3. Jenss H. Siegfried Oberndorfer und das Karzinoid. *Zr Gastroenterol.* 2019; 57(12): 1463–1464.
4. Oberg K., Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2005; 19: 753–781
5. Mihalache O, Doran H, Poiana C, et al. Pancreatic Neuroendocrine Tumors—Case Series and Literature Review. *Chirurgia (Bucur)* 2019; 114(5): 630–638.
6. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020; 76: 182–188.
7. Sorbye H, Grande E, Pavel M, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma. *Journal of Neuroendocrinology* 2023; 35(3): 13249.
8. Pulvirenti A, Rado D, McIntyre CA, et al. Limited role of Chromogranin A as clinical biomarker for pancreatic neuroendocrine tumors. *HPB* 2019; 21: 612–618.



9. **di Giacinto P, Rota F, Rizza L, et al.** Chromogranin A: from laboratory to clinical aspects of patients with neuroendocrine tumors. *International Journal of Endocrinology* 2018; 8126087.
10. **Raof M, Jutric Z, Melstrom LG, et al.** Prognostic significance of Chromogranin A in small pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 2019; 165(4): 760–766.
11. **Modlin IM, Bodei L, Kidd M.** Neuroendocrine tumor biomarkers: From monoanalytes to transcripts and algorithms. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016; 30: 59–77.
12. **Adrian TE, Uttenthal LO, Williams SJ, et al.** Secretion of pancreatic polypeptide in patients with pancreatic endocrine tumors. *The New England Journal of Medicine* 1986; 315: 287–291.
13. **Hofland J, Zandee WT, de Herder WW.** Role of biomarker tests for diagnosis of neuroendocrine tumours. *Nature Review Endocrinology* 2018; 14: 656–669.
14. **Panzuto F, Severi C, Cannizzaro R, et al.** Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *Journal of Endocrinological Investigation* 2004; 27: 6–11.
15. **Kečkėš Š, Palaj J, Waczulíková I, et al.** Pretreatment Levels of Chromogranin A and Neuron-specific Enolase in Patients With Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasia. *In Vivo* 2021; 35(5): 2863–2868.
16. **Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, et al.** Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *British Journal of Cancer* 1998; 78: 1102–1107.
17. **Nobels FR, Kwekkenboom DJ, Coopmans W, et al.** Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82: 2622–2628.
18. **Rizzoli SO.** Synaptic vesicle recycling: Steps and principles. *EMBO Journal* 2014; 33(8): 782822.
19. **Tomita T.** Significance of chromogranin A and synaptophysin in pancreatic neuroendocrine tumors. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* 2020; 3(20): 336–346.
20. **Moller K, Uhlig R, Gorbokov N, et al.** Comparison of INSM1 immunostaining with established neuroendocrine markers synaptophysin and chromogranin A in over 14,000 neuroendocrine and non-neuroendocrine tumors. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2024; 581: 112106.
21. **Leja J, Essanghir A, Essand M, et al.** Novel markers for enterochromaggin cells and gastrointestinal neuroendocrine carcinomas. *Modern Pathology* 2008; 22: 261–272.
22. **Lee E, O’Keefe S, Leong A, et al.** Angiopoietin-2 blockade suppresses growth of liver metastases from pancreatic neuroendocrine tumors by promoting T cell recruitment. *Journal of Clinical Investigation* 2023; 133(20): e167994.
23. **Figuroa-Vega N, Diaz A, Adrados M, et al.** The association of the angiopoietin/Tie-2 system with the development of metastasis and leukocyte migration in neuroendocrine tumors. *Endocrine-Related Cancer* 2010; 17(4): 897–908.
24. **Stueven AK, Kayser A, Wetz C, et al.** Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future. *International Journal of Molecular Sciences* 2019; 20(12): 3049.
25. **D’Onofrio M, Canestrini S, De RR, et al.** CEUS of the pancreas: Still research or the standard of care. *European Journal of Radiology* 2015; 84: 1644–1649.
26. **Lee L, Ito L, Jensen RT.** Imaging of pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances, current status, and controversies. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2018; 18(9): 837–860.
27. **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: 212–244.
28. **Zilla A, Arcidiacono PG, Conte D, et al.** Clinical impact of endoscopic ultrasonography on the management of neuroendocrine tumors: lights and shadows. *Digestive and Liver Disease* 2018; 50: 6–14.
29. **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. *European Radiology* 2016; 26: 1338–1347.
30. **Takumim K, Fukukura Y, Higashi M, et al.** Pancreatic neuroendocrine tumors: Correlation between the contrast-enhanced computed tomography features and the pathological tumor grade. *European Journal of Radiology* 2015; 84: 1436–1443.
31. **Horigushi S, Katto H, Shiraha H, et al.,** Dynamic computed tomography is useful for prediction of pathological grade in pancreatic neuroendocrine neoplasm. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2017; 32: 925–931.
32. **Jeon SK, Lee JM, Joo I, et al.** Nonhypervascular Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Differential Diagnosis from Pancreatic Ductal Adenocarcinomas at MR Imaging Retrospective Cross-sectional Study. *Radiology* 2017; 284: 77–87.
33. **Ansari NA, Ramalho M, Semelka RC, et al.** Role of magnetic resonance imaging in the detection and characterization of solid pancreatic nodules: An update. *World Journal of Radiology* 2015; 7: 361–374.
34. **Guo C, Chen X, Wang Z, et al.** Differentiation of pancreatic neuroendocrine carcinoma from pancreatic ductal adenocarcinoma using magnetic resonance imaging: The value of contrast-enhanced and diffusion weighted imaging. *Oncotarget* 2017; 8: 42962–42973.
35. **Ito T, Jensen RT.** Molecular imaging in neuroendocrine tumors: recent advances, controversies, unresolved issues, and roles in management. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2017; 24: 15–24.
36. **Rinzivillo M, Partelli S, Prosperi D, et al.** Clinical Usefulness of (18)FFluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the Diagnostic Algorithm of Advanced Entero-Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Oncologist* 2018; 23(2):186– 92.