

# SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE NEUROENDOKRINIH TUMORA PROBAVNOG SUSTAVA I GUŠTERAČE

Vanja Zjajić-Rotkvić, Damir Vrbanec, Maja Cigrovski Berković, Luka Rotkvić



**Izdavač:**

Klinika za unutrašnje bolesti  
KB „Sestre milosrdnice“  
Zagreb, 2009.

**U suradnji sa:**

Hrvatskim liječničkim zborom  
Endokrinološkim društvom HLZ-a  
Društvom za internističku onkologiju HLZ-a

**Grafičko oblikovanje i tisak:**

Studio2M

**Naklada:**

300 komada

ISBN 978-953-97018-7-9





# SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE NEUROENDOKRINIH TUMORA PROBAVNOG SUSTAVA I GUŠTERAČE

prof. dr. sc. Vanja Zjajić-Rotkvić, dr. sc. Maja Cigrovski Berković, dr. Luka Rotkvić

Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma  
Klinika za unutrašnje bolesti, KB „Sestre milosrdnice“



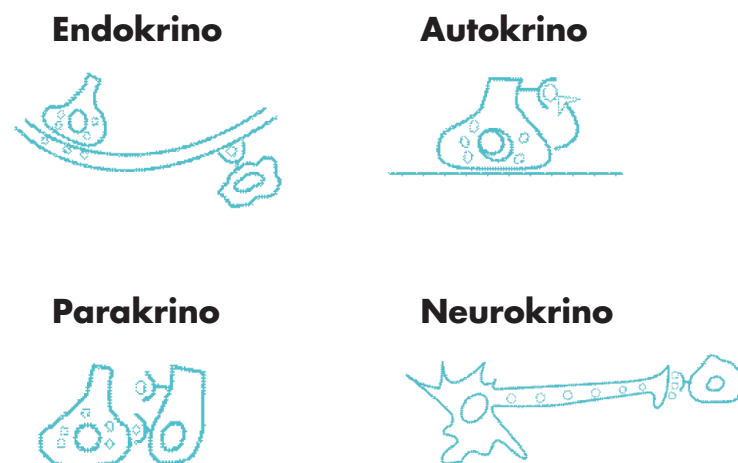
Neuroendokrini tumori (NET) probavnog sustava neuroektodermalnog su embrionalnog podrijetla. Izrastaju iz gastrointestinalne sluznice ili stanica Langerhansovih otočića, koje i normalno posjeduju endokrinu aktivnost. Poseban su dijagnostički i terapijski izazov, za razliku od drugih neoplazmi probavnog sustava, češće izazivaju kliničke simptome zbog prekomjernog lučenja hormona nego zbog samog tumorskog rasta. Očuvana je visokodiferencirana stanična funkcija, tumorske stanice imaju sekretorna granula i očuvane procese za lučenje peptidnih hormona i monoaminskih neurotransmitora kao što su serotonin, dopamin ili histamin, tj. pripadaju sustavu APUD stanica (Amine Precursor Uptake and Decarboxilation), a tumori se nazivaju još i apudomima.

Neuroendokrini tumori gušterače pojavljuju se ili sporadično ili u sklopu multiple endokrine neoplazije tip 1 (MEN 1) udruženi s adenomima hipofize i hiperparatireoidizmom. Najčešće se u hereditarnim sindromima pojavljuju gastrinomi (2/3) i inzulinomi (1/3), a analizom DNA nađene su mutacije u proteinu meninu, kodiranom na 11q13.

Neuroendokrini tumori gušterače najčešće rastu sporo, život bolesnika više je ugrožen zbog nekontroliranog lučenja hormona nego zbog invazivnog učinka tumora. Iako se najčešće nazivaju tumorima stanica Langerhansovih otočića, nije dokazano da endokrini tumori gušterače potječu iz gušteračnih otočića. Oni često zadržavaju strukturu duktusa i stvaraju hormone koji normalno ne postoje u gušterači odraslih osoba, kao što su gastrin i vazoaktivni intestinalni polipeptid, stoga je jedna od pretpostavki i da su duktalnog podrijetla.

I fiziološke osobitosti čine neuroendokrine tumore iznimnima. Stanice NET-a zbog ekspresije proteina poput sinaptofizina, neuron specifične enolaze (NSE) i kromogranina (Cg) pokazuju fenotipsku sličnost s neuralnim stanicama. Često je izlučivanje peptidnih produkata pulzatilno, a samim time popratna simptomatologija intermitentna. U tumorskom tkivu može istodobno koegzistirati i nekoliko klonova stanica s različitim sekretornim potencijalom, pa stoga nije začuđujuća niti dramatična promjena kliničke slike. Također su opisani i slučajevi u kojih su se primarni tumori razlikovali od njihovih metastaza po secerniranom hormonskom produktu i kliničkoj slici.

Slika 1.: Mehanizmi djelovanja regulatornih peptida



Peptidni produkti NET-a svojim parakrinim i autokrinim učinkom reguliraju rast i sekreciju i samog tumora (slika 1).

U proteklom desetljeću bilo je mnogo pokušaja uspostave jedinstvene klasifikacije, dijagnostičkog i terapijskog protokola za neuroendokrine tumore probavnog sustava. Najčešće upotrebljavana klasifikacija neuroendokrinih tumora iz 1963. godine uzimala je u obzir embriogenetsko podrijetlo, histološke i biokemijske osobitosti neuroendokrinih tumora. Prema njoj su se ovi tumori dijelili na tumore prednjeg (pluća, želudac, duodenum, proksimalni jejunum, gušterača), srednjeg (distalni jejunum, ileum, apendiks, proksimalni kolon) i stražnjeg crijeva (distalni kolon i rektum). Osnovna zamjerka ovoj klasifikaciji bio je nedostatak informacija o diferencijaciji i invazivnosti.

Tek je klasifikacija tumora difuznog endokrinog sustava prema WHO iz 2000. godine omogućila donošenje smjernica za njihovu dijagnostiku i liječenje. Ova kliničkopatološka klasifikacija uzima u obzir veličinu tumora, angioin vazivnost, proliferacijsku aktivnost, lokalnu invazivnost, prisutnost udaljenih metastaza i hormonsku aktivnost tumora (tablice 1-4).

Tablica 1.: **Klasifikacija GEP-NETs, WHO, 2000.**

- Dobro diferencirani neuroendokrini tumori (karcinoid)
- Dobro diferencirani neuroendokrini karcinom (maligni karcinoid)
- Slabo diferencirani neuroendokrini karcinom

Kriteriji: veličina tumora, angioin vazivnost, proliferativna aktivnost, lokalna invazivnost i udaljene metastaze, hormonska aktivnost (klinički sindromi)

Tablica 2.: **Dobro diferencirani NET**

a) benigni, ograničen od okolnog parenhima

<2 cm u promjeru, nema angioin vazije

<2 mitoze, <2% Ki67 pozitivnih stanica

- funkcionalno aktivan: npr. inzulinom
- funkcionalno inaktivan

b) benigni ili maligni niskog stupnja

ograničen od okolnog parenhima, >2 cm

>2% Ki67 poz. st. ili angioin vazivan

- funkcionalno aktivan: inzulinom, glukagonom...
- funkcionalno inaktivan

Tablica 3.: **Dobro diferencirani neuroendokrini karcinom**

- malignost niskog stupnja, invazija okolnih organa i/ili metastaze
- funkcionalno aktivan
- funkcionalno inaktivan

Tablica 4.: **Slabo diferencirani neuroendokrini karcinom**

- visokog stupnja zloćudnosti

(metastaze, lokalna invazivnost, angioin vazivnost,

>30% Ki67 pozitivnih stanica,

bez prepoznatljivog hormonskog sindroma)

Neuroendokrini tumori probavnog sustava rijetki su tumori, javljaju se s incidencijom između 1 i 8 na 100.000 stanovnika. Na obdukcijama se, međutim, opisuje učestalost asimptomatskih NET-ova između 0,5 i 1,5%. Čak do 75% sporadičnih neuroendokrinih tumora probavnog sustava je maligno, a uobičajena mjesta metastaziranja su jetra, okolni limfni čvorovi te, rjeđe, kosti, pluća i nadbubrežne žlijezde.

Definitivna dijagnoza NET-a je histopatološka; bilo imunokemijski dokaz specifičnog neuroendokrinog tumorskog tipa, bilo in situ hibridizacija i dokaz mRNA za specifični peptid u tumorskom tkivu.

Simptomi hormonske hipersekrecije ili pak simptomi zbog spaciokompresivnog djelovanja tumora nažalost obično i po nekoliko godina prethode biokemijskoj dijagnostici koja se temelji na radioimunološkom određivanju hormona u krvi i/ili metabolita monoaminskih neurotransmitera u urinu, pa ovi diferentni pacijenti često neprepoznati dugo lutaju po neurološkim, psihijatrijskim, kirurškim, pa čak i internističkim odjelima.

Uza specifične peptide kod hormonski aktivnih tumora (adrenokortikotropin (ACTH), kortikoliberin (CRF), hormon rasta, inzulin, gastrin, vazointestinalni polipeptid (VIP), glukagon), kromogranin A je najdiferentniji biljeg. To je glikoprotein veličine 49 kDa koji se nalazi pohranjen u sekretornim granulama neuroendokrinih stanica. Koristan je za detekciju „nefunkcionalnih“

6 neuroendokrinih tumora koji nemaju jasnog kliničkog sindroma, jer bez obzira na diferenciranost, tumorske neuroendokrine stanice zadržavaju sposobnost sintetiziranja i lučenja kromogranina. Njegova serumska vrijednost korelira s veličinom tumora, a pad inicijalne vrijednosti za 50% je dobar prognostički pokazatelj, pa se osim u dijagnostičkom postupku rabi i pri praćenju uspjeha liječenja.

Važan tumorski biljeg neuroendokrinih tumora srednjeg crijeva je 5-hidroksiindolactena kiselina (5-HIAA), metabolit serotonina koji se određuje u 24-satnom urinu. Obično je povišen u bolesnika s jetrenim metastazama.

Za utvrđivanje anatomske lokalizacije rabe se klasične metode vizualizacije poput CT-a i MRI-ja koje su često važnije za ocjenu proširenosti bolesti nego za otkrivanje primarne lokalizacije. Scintigrafija somatostatinskih receptora s oktreotidom smatra se zlatnim standardom među lokalizacijskim tehnikama, ima najveću osjetljivost i specifičnost za prikaz tumora koji na površini stanica imaju receptore za somatostatin 2 i 5. Endoskopski ultrazvuk (EUS) je važna pretraga za lokalizaciju mukoznih i submukoznih lezija probavnog sustava, također je moguće i uzimanje bioptata za patohistološku verifikaciju lezije u istom aktu.

U posebnim centrima dostupna je i pozitron-emisijska tomografija (PET) koja omogućava detekciju i lezija manjih od 5 mm. Ako se pozitron-emisijska tomografija radi s radioaktivno obilježenim triptofanom, L-dopom i fluorodeoksiglukozom, može se zaključivati i o metaboličkoj aktivnosti tumora. Kombinacija PET-a i CT-a omogućava još preciznije zaključivanje o lokalizaciji tumorskog tkiva.

Katkad se primjenjuje i angiografija mezenterijalnih arterija i trunkusa celiakusa za detekciju dobro vaskulariziranih tumora te perkutana transhepatička venska kateterizacija i uzimanje uzoraka venske krvi za određivanje hormona. U detekciji nekih malih pankreatičnih tumora (npr. inzulinoma) najboljom se pokazala intraoperativna palpacija u kombinaciji s intraoperacijskim ultrazvukom.

U liječenju neuroendokrinih tumora nužan je timski i vrlo složeni pristup. Dobro lokalizirane lezije dostupne su kirurškom izlječenju, ali je već u trenutku postavljanja dijagnoze većina ovih tumora metastazirala, pa je potrebna i dodatna medikamentozna terapija, biološka i/ili kemoterapija te radioterapija. Jetrene metastaze mogu se liječiti i ligacijom ili embolizacijom hepatalne arterije, infiltracijom s etanolom ili visokofrekventnom ablacijom. Ove metode najčešće zahtijevaju ponavljanje svakih 6-12 mjeseci, a komplicirane su tumorskim krizama zbog otplavlivanja tumorskih stanica i njihovih aktivnih produkata u sistemsku cirkulaciju. Kod izoliranih jetrenih metastaza i poznatog primarnog tumora terapijska opcija uključuje i transplantaciju jetara. Zračenje se najčešće primjenjuje za amelioraciju boli zbog koštanih ili moždanih metastaza. Liječenje tumora radiofarmacima je moguće ako se izotop dobro nakuplja u tumoru, ostaje u njemu dovoljno dugo, a da se nevezani dio izluči iz tijela što je prije moguće. Upotreba oktreotida obilježenog s  $^{111}\text{In}$ -Indijem proizvodi ionizaciju unutar stanice mete, što omogućava lokalnu radijaciju tumora. Osim indijumom, oktreotid se može obilježiti i s  $^{90}\text{Y}$ -itrijem, koji ima višu energiju i veći domet beta zraka te je bolji u bolesnika u kojih postoji veća tumorska masa.

Kontrola hormonske hipersekrecije može se postići blokiranjem funkcije ciljanog tkiva (npr. hipersekrecija želučanog soka u gastrinomu blokatorima receptora  $\text{H}_2$  ili protonske pumpe, diazoksid u liječenju hiperinzulinizma) ili inhibicijom lučenja hormona iz tumorskih stanica.

Oktreotid je sintetski, dugodjelujući analog somatostatina, snažnog inhibitora sekrecije hormona iz neuroendokrinih stanica. Može se primijeniti subkutano dva do tri puta na dan u dozi od 50 do 500 mikrograma, a danas su na raspolaganju i pripravci duljeg djelovanja koji se mogu aplicirati intramuskularno svaka dva tjedna (lanreotid) ili svaka četiri tjedna (Sandostatin Lar). Oktreotid često otklanja simptome u bolesnika s različitim endokrinim tumorima nakon njihove nepotpune resekcije, ali se navode i njegovi antiproliferacijski učinci jer inhibira lučenje čimbenika tumorskog rasta. Kao najčešće nuspojave opisuju se holestijaza, intolerancija glikemije i hipokalcemija. Od 1982. g. u liječenju neuroendokrinih tumora u uporabi je i interferon, doza se titrira individualno, biokemijski učinak je zabilježen u oko 50% , a redukcija tumora u oko 15% bolesnika.

Dijagnostički postupci i liječenje bolesnika s neuroendokrinim tumorima probavnog sustava temeljili su se na iskustvima centara u kojima su se uspjela prikupiti iskustva na nekoliko desetaka bolesnika. Stoga se nametnula potreba za standardizacijom dijagnostičkih procedura i za usuglašenim preporukama u liječenju. Europsko društvo za neuroendokrine tumore (ENETS – European Neuroendocrine Tumor Society) pokrenulo je inicijativu za izradu smjernica. Prvo usuglašeno mišljenje o dijagnostičkom postupku i liječenju objavila je skupina stručnjaka 2004. godine (Neuroendocrinology 2004; 80:394-424). ENETS je potom organizirao konferenciju u Frascati, u Italiji, u studenome 2005., na kojoj su se usklađivale preporuke za liječenje neuroendokrinih tumora podrijetlom iz prednjeg crijeva, dok je druga konferencija održana u studenome 2006.

Usuglašeno mišljenje o liječenju neuroendokrinih tumora izradila su 62 stručnjaka s područja digestivnih neuroendokrinih tumora iz 20 različitih zemalja. Ekspertnu skupinu činilo je 13 endokrinologa, 14 gastroenterologa, četiri internista, devet kirurga, osam patologa, osam onkologa i šest specijalista nuklearne medicine. Iz sastava ekspertne skupine jasno proizlazi potreba za multidisciplinarnim pristupom problematici neuroendokrinih tumora probavnog sustava.

Tematski je konferencija bila podijeljena u 12 sjednica prema anatomskej lokalizaciji neuroendokrinih tumora (želučani NET, sjednica 1 i 2; duodenalni NET; pankreatični NET, sjednica 1-4; slabo diferencirani endokrini karcinomi podrijetla prednjeg crijeva, dobro diferencirani neuroendokrini tumori/karcinomi jejunuma i ileuma, dobro diferencirani neuroendokrini tumori/karcinomi kolona i rektuma, slabo diferencirani endokrini karcinomi podrijetla srednjeg ili stražnjeg crijeva), a na plenarnoj sjednici su zaključci usklađeni. Zaključci su objavljeni u časopisu Neuroendocrinology (2006;84:155-215 i 2008;87:1-64), online, veljača 20;2007.

U nastavku ovog teksta iznijet ćemo u nešto skraćenom obliku temeljne postavke do sada objavljenih usuglašanih mišljenja o liječenju digestivnih neuroendokrinih tumora. Zahvaljujući napretku patohistoloških analiza i mogućnostima slikovnih pretraga, sve se češće danas i u nas susrećemo s bolesnicima u kojih su verificirani tumori difuznog neuroendokrinog sustava. Liječenje ovih bolesnika bilo je donedavno uglavnom empirijsko i provodilo se u samo nekoliko centara. Danas na raspolaganju imamo i vrlo uspješno biološko liječenje, ali je ono, međutim, skupo, dugotrajno i popraćeno znatnim nuspojavama. Postavljanje ujednačenih indikacija za liječenje i praćenje bolesnika s neuroendokrinim tumorima je prijeko potrebno i smatramo da su smjernice Europskog društva za neuroendokrine tumore u tome iznimno korisne. To je ujedno bio i zaključak sjednice posvećene neuroendokrinim tumorima probavnog sustava održane na IV. endokrinološkom kongresu u Rovinju u svibnju 2007.

Također su u zasebnom poglavlju, kao dodatku prethodno navedenih smjernica, iznesene mogućnosti kemoterapije i biološkog liječenja neuroendokrinih tumora probavnog sustava. Učinak citostatskog liječenja određen je i stupnjem zloćudnosti i primarnom lokalizacijom neuroendokrinih tumora. Otvara se također niz novih mogućnosti biološkog liječenja, pa smo smatrali potrebnim iznijeti dosadašnja iskustva i spoznaje o mjestu djelovanja, učinku pojedinih „pametnih“ lijekova te fazama njihovih kliničkih ispitivanja.

## DOBRO DIFERENCIRANI TUMORI/KARCINOMI ŽELUCA (GET)

Dijagnoza endokrinih tumora želuca postavlja se sve češće kako se proširuju indikacije za endoskopske pretrage probavnog sustava. Iako su najčešće asimptomatski i benigni, sporadični gastrični endokrini tumori mogu katkad imati agresivan tijek, poput želučanog adenokarcinoma.

Procjenjuje se da gastrični endokrini tumori čine oko 8% endokrinih tumora probavnog sustava. Mogu se razviti iz želučanih ECL stanica (enterochromaffin-like cells) kao posljedica kronično povišene razine gastrina. Do kroničnog porasta lučenja gastrina dolazi ili zbog aklorhidrije, koja je posljedica autoimunog atrofičnog gastritisa (tip 1 tumora), ili zbog tumorskog lučenja gastrina u gastrinomima; Zollinger-Ellisonov sindrom, multipla endokrina neoplazija tip 1 (tip 2 tumora). Iznimno se sporadično želučani endokrini tumori javljaju bez predispozicijskog čimbenika (tip 3 tumora), najčešće u fundusu ili korpusu želuca.

Tip 1 i tip 2 tumora najčešće se javljaju kao sitni, multipli i asimptomatski polipi, pretežito u žena između 50 i 70 godina. Tip 1 tumora je najčešće benigni i pripada grupi 1 prema WHO klasifikaciji, dok je tip 3 tumora obično solitarni i pripada grupi 2 prema WHO klasifikaciji (>2% Ki 67 stanica, >2 cm u promjeru uz infiltrativan rast) i češći je u muškaraca starijih od 50 godina.

U **dijagnostičkom postupku** je za tip 1 i 2 tumora temeljna pretraga **ezofagogastroduodenoskopija**.

**Endoskopskim ultrazvučnim pretraživanjem** može se procijeniti invazija tumora u želučanu stijenu, ispitati širenje procesa u regionalne limfne čvorove te učiniti **biopsija tumora uz patohistološku potvrdu (2 biopsije u antralnom dijelu i 4 biopsije u fundusu)**. Slikovne tehnike kao što su CT i MRI od manjeg su značenja u tipu 1 i 2 tumora, važnije su za procjenu postojanja jetrenih metastaza. Za procjenu udaljenih metastaza kod većih i invazivnih tumora u kosti, jetra i limfne čvorove primjenjuje se i **scintigrafija somatostatinskih receptora**.

Od laboratorijskih analiza od koristi su određivanje **gastrina u krvi, kromogranina A**.

8 Terapijske smjernice za gastične endokrine tumore navedene su u tablici 5.

- ECL-omi su najčešće smješteni u acidopeptičkoj mukozi
  - tip 1. uz atrofični gastritis (70-85%)
  - tip 2. uz primarnu hipergastrinemiju
  - tip 3. solitarni, WHO grupa 2 (13-20%)

#### Terapija:

**tip 1 i 2** <1 cm kontrola 1x na godinu

>1 cm endoskopska resekcija (do 6 polipa ako nije zahvaćen sloj mukoze – EUS)

mukozektomija u ostalih s invazijom parijetalne stijenke, a s i/ili pozitivnim

rubovima nakon mukozektomije obavlja se antrektomija

(učinkovita u >80% pacijenata) i lokalna resekcija tumora

**tip 3** resekcija tumora, totalna gastrektomija i disekcija limfnih čvorova

Biološko liječenje se ne preporuča (osim u bolesnika s funkcionalnim tumorima)

- \* Kemoterapija nije indicirana za tip 1 i 2
- \* Citoreduktivna terapija – malo izvješća (ne preporuča se kod tumora koji produciraju histamin)
- \* PRRT (peptide receptor radionuclide therapy, 90Y ili 177 Lu-oktreotid)?

## DOBRO DIFERENCIRANI DUODENALNI TUMORI/KARCINOMI (osim gastrinoma)

Tumori lokalizirani u duodenumu mogu ili ne moraju biti udruženi s funkcionalnim kliničkim sindromima. Termin duodenalni NET uključuje sve duodenalne tumore s neuroendokrinim karakteristikama dokazanim histološkim/imunohistološkim metodama uključujući pozitivnost na NET cistosolne markere (neuron specifična enolaza (NSE), PGP) ili proteine sekretornih granula (kromogranin A, sinaptofizin) te povremenu prisutnost specifičnih gastrointestinalnih hormona. Duodenalni NET čini 1-3% svih primarnih duodenalnih tumora (primarne duodenalne neoplazme nalaze se u 0,03-0,05% svih obdukcija).

### Kliničko-patološke karakteristike

Pretežno su to mali tumori, u više od 75% manji od 2 cm u promjeru. Iako su obično ograničeni na mukožu ili submukožu, u 40-60% postoje metastaze u regionalne limfne čvorove. Jetrene metastaze prisutne su u manje od 10% duodenalnih NET-ova. Obično su solitarne lezije, rijetko kad multiple, tada najčešće navode sumnju na multiplu endokrinu neoplaziju 1 (MEN 1).

### Klasifikacija:

1. Dobro diferencirani neuroendokrini tumori (karcinoid) 50-70% svih duodenalnih NET-ova.

Dobročudni: nefunkcionalni, ograničeni na mukožu/submukožu, neangioinvasivni, manji od 1 cm

- tumori koji produciraju gastrin (gornji dio duodenuma)
- tumori koji produciraju serotonin
- gangliocitični paragangliomi (svake veličine i ekstenzije, najčešće periampularno)

Dobročudni ili niskog malignog potencijala (nesiguran maligni potencijal): ograničeni na mukožu, s angioin vazijom ili bez angioin vazije, ili veći od 1 cm

- funkcionalni tumori koji produciraju gastrin (gastrinomi) – sporadični ili udruženi s MEN-om
- nefunkcionalni tumori koji produciraju somatostatini
- tumori u tipu neurofibromatoze 1 koji su nefunkcionalni i produciraju serotonin

## 2. Dobro diferencirani neuroendokrini karcinomi (maligni karcinomi) – 25-50%

Malignost niskog stupnja: invazija muskularis proprije i dubljih slojeva ili metastaze

- funkcionalni karcinomi koji produciraju gastrin (gastrinomi) – sporadični ili udruženi s MEN-om
- nefunkcionalni karcinomi koji produciraju somatostatin (ampularno) s neurofibromatozom tipa 1 ili bez nje
- nefunkcionalni ili funkcionalni karcinomi (udruženi s karcinoidnim sindromom)
- maligni gangliocitični paragangliomi

## 3. Slabo diferencirani neuroendokrini karcinomi 1-3%, malignost visokog stupnja

Iako 95% duodenalnih neuroendokrinih tumora sintetizira peptide probavnog sustava, 90% ih nije udruženo s funkcionalnim sindromom. Kod onih koji izazivaju funkcionalne sindrome najčešći funkcionalni sindromi su ZES (Zollinger Ellisonov sindrom) te, nešto rjeđi, karcinoidni sindrom. Najveći dio tumora smješten je u proksimalnom duodenumu, dok je 20% tumora smješteno periampularno. Također se diferenciraju ampularni i periampularni tumori od ostalih NET-ova duodenuma zbog kliničkih, histoloških karakteristika te razlika u rastu.

Duodenalni NET-ovi karakteristično metastaziraju u proksimalne limfne čvorove i samo povremeno (manje od 10%) u jetra i dalje. U pacijenata s dobro diferenciranim duodenalnim NET-ovima petogodišnje preživljenje je 80-85%, a u bolesnika s dobro diferenciranim karcinomima pada na 72%. U bolesnika s duodenalnim NET-ovima udruženim sa Zollinger-Ellisonovim sindromom petogodišnje preživljenje je više od 90%. Preživljenje u bolesnika s lokalnim metastazama pada na 65-75%, te na 20-40% u bolesnika s metastazama u jetrima i izvan jetara. Invazija muskularis mukoze, veličina primarnog tumora i povećana mitotska aktivnost koreliraju s metastazama i agresivnošću tumora.

Najčešće se dijagnosticiraju u šestom desetljeću života. Otkrivaju se slučajno tijekom endoskopije (ezofagogastroduodenoskopija najčešće zbog dispepsije) ili zbog simptoma koje izaziva sam tumor: bol, ikterus, mučnina, povraćanje, krvarenje, anemija, dijareja, duodenalna opstrukcija. Sindromi ZES-a prisutni su u oko 10% bolesnika s duodenalnim NET-ovima, također mogu biti prisutni i karcinoidni sindrom, Cushingov sindrom, akromegalija, hipoglikemija u sklopu inzulinoma, simptomi izazvani hipersekrecijom glukagona, somatostatinski sindrom ili razvoj policitemije rubre vere. Periampularni tumori češće su udruženi s ikterusom i češće s boli, mučninom i povraćanjem, mogu biti povezani i s von Recklinghausenovom bolešću.

## Dijagnostičke procedure

Zbog svoje veličine duodenalni NET-ovi se najčešće ne otkriju konvencionalnim imaging metodama (CT, MRI, UZV, angiografija).

**Ezofagogastroduodenoskopija s biopsijom** je najsenzitivnija metoda za detekciju i dijagnozu NET-ova, koju slijedi EUS s procjenom proširenosti bolesti.

**CT, MRI i scintigrafija somatostatinskih receptora** trebaju se primjenjivati za procjenu proširenosti bolesti, a u ljudi s proširenim metastazama u kosti treba se učiniti i MRI kralježnice.

**Kromogranin A** trebao bi se učiniti u svih pacijenata s duodenalnim NET-ovima, povišena vrijednost u serumu nađena je u 56-100% bolesnika. Također se mogu učiniti gastrin, somatostatin, HR, kortizol, 5-HIAA ako su prisutni simptomi koji upućuju na hormonsku aktivnost ili ako je imunohistokemijskim analizama dokazano da duodenalni NET-ovi sadrže te hormone. U pacijenata s MEN 1 i duodenalnim NET-ovima treba odrediti somatostatin, CgA, gastrin, prolaktin, glukagon, inzulin, PTH, GUK i ionizirani kalcij. U osoba s von Recklinghausenovom bolešću trebalo bi odrediti somatostatin, kromogranin A i kalcitonin.

## Patologija

Svi duodenalni NET-ovi trebaju biti pretraženi na Cga, sinaptofizin, te im treba biti određena mitotska aktivnost i Ki67 proliferacijski indeks. S-100 bojenje trebalo bi napraviti u slučaju sumnje na gangliocitični paragangliom. U ljudi s multiplim tumorima ili s obiteljskom anamnezom suspektom na MEN 1 trebalo bi napraviti DNA testiranje na MEN 1.

## 10 Kirurška terapija

Svi duodenalni NET-ovi bez distalnih metastaza trebali bi se kirurški odstraniti. Manji tumori (manji od 1 cm) mogu se odstraniti endoskopski ako nisu prisutne metastaze u limfne čvorove. Periampularni tumori zahtijevaju lokalnu resekciju. Veći tumori ili NET-ovi bilo koje veličine s metastazama u limfnim čvorovima zahtijevaju lokalnu resekciju (u prvom dijelu duodenuma), distalnu duodenektomiju (u 4. dijelu duodenuma) ili pankreatoduodenektomiju (povremeno u 2. ili 3. dijelu duodenuma). Budući da ne postoji korelacija između veličine ampularnih tumora i malignosti, pankreatoduodenektomija je preporučena u svih bolesnika s ampularnim tumorima. Također se može primijeniti i paliјativna resekcija u bolesnika s jetrenim metastazama.

### Medikamentozna terapija

Za 10% bolesnika s funkcionalnim tumorima treba se primijeniti specifična terapija.

Za ZES inhibitor protonske pumpe, za karcinoidni sindrom analozi somatostatina te eventualna terapija za ektopični Cushingov sindrom. U pacijenata s uznapredovalom metastatskom bolesti može se upotrijebiti alfa-interferon (ograničena iskustva), kombinacija streptozotocina i 5-FU/doksorubicina (tumori s niskom do srednjom proliferacijskom aktivnosti) te cisplatin/carboplatin plus etopozid (slabo diferencirani tumori). Također se u bolesnika s metastatskom bolesti bez drugih opcija treba razmisliti o PRRT-u.

### Praćenje nakon kirurške terapije

Endoskopsko odstranjenje – EGD, UZV, CT i CgA nakon 6, 24 i 36 mjeseci.

Kirurško odstranjenje – CT, SRS, CgA nakon 6 i 12 mjeseci, zatim jednom na godinu barem tri godine. Ako su nalazi sumnjivi, preporuča se učiniti EUS.

## GASTRINOMI (DUODENALNI I PANKREATIČNI)

Gastrinomi su neuroendokrini tumori koji luče gastrin, a najčešće su smješteni u dvanaesniku i gušterači. Dovode do prepoznatljivog kliničkog sindroma poznatog kao Zollinger-Ellisonov sindrom (ZES) u kojem su glavne manifestacije teška peptička bolest i dijareje.

Čak 50-80% gastrinoma gušterače i dvanaesnika pripada skupini dobro diferenciranih endokrinih karcinoma, obično su veći od 1 cm, pokazuju lokalnu invazivnost i metastaziraju u proksimalne limfne čvorove. Jetrene metastaze su češće u pankreatičnih gastrinoma nego u gastrinomima dvanaesnika. Pri kirurškim zahvatima 70-85% gastrinoma se nalazi u tzv. gastrinomskom trokutu (područje glave gušterače i dvanaesnika).

Na Zollinger-Ellisonov sindrom treba posumnjati u bolesnika s: a) teškom ili obiteljskom peptičkom ulkusnom bolesti, posebice bez H. pylori infekcije, b) peptičkom ulkusnom bolesti rezistentnom na liječenje ili s komplikacijama u smislu perforacije ulkusa, penetracije ili krvarenja, c) peptičkom ulkusnom bolesti udruženom s drugim endokrinopatijama i dijarejama, d) peptičkom ulkusnom bolesti i zadebljanim želučanim naborima (prisutni u 92% bolesnika sa ZES-om).

U dijagnostičkom postupku bitno je određivanje vrijednosti gastrina u serumu natašte te pH želučanog sadržaja, prethodno je kroz tjedan dana obvezatno prekinuti liječenje inhibitorima protonske pumpe. Neodgovarajuće visoke vrijednosti gastrina natašte (10x više od normalnih) uz hiperklorhidriju (pH želučanog sadržaja <2) upućuju na ZES. U svih bolesnika sa ZES-om mora se odrediti i kalcemija, razina parathormona i prolaktina jer se oko 30% gastrinoma javlja u sklopu sindroma multiple endokrine neoplazije tip 1 (MEN 1) udruženog s hiperparatireoidizmom te tumorima hipofize. Ektopični Cushingov sindrom može se razviti u 5-15% bolesnika s uznapredovalom metastatskom bolesti.

Od slikovnih metoda za lokaliziranje tumora preporučuju se konvencionalne metode kao što su CT, MRI i ultrasonografija, selektivna angiografija, angiografija uz stimulaciju sa sekretinom za dokazivanje eventualnog hepatičkog i portalnog gradiјenta koncentracije gastrina te scintigrafija somatostatinskih receptora i endoskopski ultrazvuk (EUS). Za sve te pretrage



važna je varijabla veličina tumora i nije začudno da 50% tumora <1 cm u promjeru ostaje propušteno. **Intraoperativna transiluminacija duodenuma** često se primjenjuje da bi se odredilo mjesto duodenotomije, a **intraoperativni ultrazvuk** se rutinski primjenjuje za identificiranje pankreatičnih lezija.

Za procjenu proširenosti bolesti i detekciju jetrenih i udaljenih metastaza najpouzdanija pretraga je **scintigrafija somatostatinskih receptora, dok je MRI kralježnice** također obvezatan jer se u 30% bolesnika s jetrenim metastazama javljaju i koštane metastaze.

Patohistološke karakteristike u gastrinoma su identične kao i u ostalih neuroendokrinih tumora, ali se u bolesnika s MEN-om imunohistokemijske analize moraju obavljati s multiplim hormonskim produktima (PP, inzulin, glukagon, somatostatin).

### Minimalni konsenzus u medikamentoznom liječenju

Hipersekrecija želučane kiseline mora se kontrolirati da bi se spriječile akutne i/ili dugotrajne komplikacije peptičke bolesti. **Inhibitori protonske pumpe** su lijekovi izbora, preporučene doze su od 60 mg omeprazola 1x na dan do 40-60 mg 2x na dan. U pacijenata liječenih i do 15 godina s IPP-ima nije opažena tahifilaksija. Jednom na godinu mora se pratiti razina B12 vitamina.

**Kirurško liječenje je jedino koje može izliječiti gastrinom.** U 20-45% pacijenata sa sporadičnim ZES-om može se provesti resekcija bez pankreatikoduodenektomije (resekcije po Whippleu), ali u 0% bolesnika s MEN 1/ZES. Tumori u glavi gušterače trebaju se enukleirati, može se učiniti distalna pankreatektomija u kaudalnije lociranih tumora, a duodenotomija se čini rutinski za detekciju malih duodenalnih gastrinoma. Disekciju limfnih čvorova treba učiniti ako se i ne nađe primarni tumor, jer se primarni tumor može naći i u limfnim čvorovima. Rutinska kirurška eksploracija je kontroverzna u bolesnika s MEN 1/ZES jer ovi bolesnici obično imaju multiple duodenalne gastrinome, često s metastazama u limfnim čvorovima, ali imaju dobru prognozu i očekivano trajanje života ako su tumori manji od 2 cm. Kirurško liječenje se preporuča kada se preoperativnim pretraživanjem identificiraju tumori >2 cm, nastoji se smanjiti širenje u jetra. Laparoskopjska resekcija gastrinoma se ne preporuča.

Desetogodišnje preživljavanje je oko 96% ako nema jetrenih metastaza, a samo 16% ako postoje difuzne metastaze. U bolesnika s uznapredovalom bolesti dolaze u obzir citoreduktivni kirurški zahvati (ako se može odstraniti >90% jetrenih metastaza), a sama radiofrekventna ablacija (RFA) ako se u jetrima vidi <10 lezija.

Od kemoterapije dolaze u obzir streptozotocin i doksorubicin s 5-FU ili bez 5-FU.

**Od biološkog liječenja u obzir dolaze analozi somatostatina i interferon, rabili su se u svrhu antitumorskog liječenja.** Stabilizacija tumora opisivana je u 30-50% bolesnika, a manje od 10% bolesnika pokazivalo je smanjivanje tumorske mase, stoga je uporaba biološkog liječenja još uvijek kontroverzna i očekuju se randomizirane studije.

**Transplantacija jetara** može se razmatrati u mlađih i inače zdravih osoba bez dokaza ekstrahepatičkih metastaza.



## DOBRO DIFERENCIRANI PANKREATIČNI TUMORI/KARCINOMI: INZULINOMI

Inzulinomi su najčešći funkcionalni tumori pankreasa s incidencijom 1-2 na milijun stanovnika na godinu. Najčešći su u petom i šestom desetljeću života, te su nešto češći u žena. U 10% su multipli, u manje od 10% maligni i 5-10% udruženi sa MEN 1 sindromom, kada su maligni i u do 25% slučajeva.

### Histopatologija (tablica 6)

Većina inzulinoma je prema WHO klasifikaciji u grupi 1.

Makroskopska evaluacija	Mikroskopska evaluacija	Imunohistokemija
Veličina tumora	Mitotički indeks (kao broj mitozna na 10 polja)	Ekspresija kromogranina (da ili ne, ako da, % pozitivnih stanica) Inzulinska ekspresija (da ili ne, ako da, % pozitivnih stanica)
Metastaze u limfne čvorove (da ili ne, ako da, broj i lokacija čvorova)	Angioinvazija (da ili ne)	Ekspresija sinaptofizina (da ili ne, ako da, % pozitivnih stanica) Ekspresija inzulina (da ili ne, ako da, % pozitivnih stanica)
Ekstra pankreatična invazija (da ili ne)	Perineuralna invazija (da ili ne)	Ki-67 indeks (izražen u % pozitivnih stanica)
Udaljenje metastaze (da ili ne)		Ekspresija inzulina (da ili ne, ako da, % pozitivnih stanica)

Genetsko ispitivanje pri postojanju MEN 1 u obitelji ili von Hippel-Lindauove bolesti.

### Minimalni konsenzus o kliničkom dijagnostičkom postupku:

Dijagnoza inzulinoma može se postaviti ako je zadovoljeno šest kriterija:

- Zabilježena razina glukoze u plazmi manja od 2,2 mmol/l
- konkomitantna vrijednosti inzulina  $\geq 6 \mu\text{U/l}$
- C-peptid razina  $\geq 200 \text{ pmol/l}$
- Razina proinzulina  $\geq 5 \text{ pmol/l}$
- Razina  $\beta$ -hidroksibutirata  $\leq 2,7 \text{ mmol/l}$
- Isključena prisutnost sulfonilureje (metabolita) u plazmi ili urinu.

U daljnjem dijagnostičkom postupku provodi se test 72-satnog gladovanja koji je zlatni standard za dijagnozu inzulinoma. Ako pacijent razvije simptome hipoglikemije i zabilježe se vrijednosti glukoze u plazmi manje od 2,2 mmol/l, uzima se krv za određivanje C-peptida, proinzulina i inzulina. Dijagnostički je presudna neadekvatna supresija inzulina u prisutnosti hipoglikemije.

### Minimalni konsenzus o slikovnim dijagnostičkim postupcima:

Većina benignih inzulinoma su mali tumori koji rijetko mijenjaju konture gušterače, stoga je senzitivnost UZV-a i CT-a 30-80%. Kombinirani 3-fazni CT sa EUS-om može podići senzitivnost do 100%. Od ostalih metoda primjenjuje se MRI (85-95% senzitivnost), EUS (senzitivnost 94%), angiografija uz transhepatično skupljanje uzoraka iz ogranaka vene porte, intraoperativni UZV i laparoskopski UZV. <sup>111</sup>In. pentreotidska scintigrafija somatostatinskih receptora pozitivna je u samo 46% bolesnika. Rezultati PET-a s 18-fluorodeoksiglukozom (18F-FDG) su razočarali, vjerojatno zbog niskog proliferacijskog potencijala inzulinoma. Bolji su rezultati kada se upotrebljavaju 18F-DOPA, 11C-5-HTP i 67 Ga-DOTA-DpHE-Tyr3-oktreotid.

### Smjernice u liječenju

#### Kirurško liječenje:

Tijekom operacije mora se eksplorirati cijela gušterača. Prednost se daje enukleaciji tumora, ako je moguća, u protivnom se preporuča centralna ili distalna pankreatektomija. Slijepa distalna pankreatektomija kao metoda traženja okultnog inzulinoma više nije preporučljiva. U bolesnika sa MEN 1 treba tražiti multiple tumore.

**Medikamentozno liječenje:**

**Diazoksid** u dozi od 50 do 300 mg/dan, a koja se po potrebi može povisiti do 600 mg/dan suprimira sekreciju inzulina direktno djelujući na beta stanice i pospješuje glikogenolizu. Smatra se najučinkovitijim u kontroli hipoglikemija, ali nuspojave kao što su edemi, porast težine, oštećenje bubrega i dlakavost ograničavaju njegovu uporabu.

**Verapamil i difenilhidantoin** smatrali su se također uspješnima u kontroli hipoglikemija. Za refrakterne hipoglikemije dolazi u obzir primjena glukokortikosteroida (prednisolon).

**Analozi somatostatina** kao što je oktreatid i lanreotid mogu se primijeniti u bolesnika s tumorima pozitivnim na podtip 2 somatostatinskih receptora, ali zbog inhibicije učinka kontraregulatornih hormona mogu pogoršati hipoglikemije u bolesnika koji imaju tumore s drugim podtipovima somatostatinskih receptora.

**Liječenje malignih inzulinoma:**

Maligni inzulinomi čine 5-10% inzulinoma, solitarni su i veći od benignih tumora.

Nakon resekcije srednje vrijeme preživljenja je pet godina, recidiv nastaje u 60% slučajeva nakon 2,5-3 godine, medijan preživljenja u bolesnika s recidivom je dvije godine. Palijativna resekcija produljuje medijan preživljenja.

Kao citoreduktivne terapijske mogućnosti pri postojanju jetrenih metastaza u obzir dolaze radiofrekventna ablacija, krioterapija, embolizacija i kemoembolizacija, PRRT.

Kao sistemna kemoterapija primjenjuje se kombinacija stretozocina i doksorubicina, opisivana je 60% stopa regresije tumora, a remisija hipoglikemija može se održati kroz 1,5 godinu.

**RIJETKI FUNKCIONALNI PANKREATIČNI TUMORI**

- Luče PP, beta HCG podjedinicu, kalcitonin, neurotensin, glukagon, VIP i sl.
  - Smatraju se nefunkcionalnim tumorima (4-12/milijun/god)
- U većine bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze postoji metastatska bolest
- Pretežno su dobro diferencirani tumori (WHO grupa 2)
  - Petogodišnje preživljenje je za sve stadije 80%
  - Analozi somatostatina su učinkoviti u kontroli simptoma (VIP-omi, glukagonomi)
  - Antiproliferacijski učinak – selekcionirani pacijenti s pozitivnim nalazom SSR-a
  - Interferon može biti koristan (rIFN $\alpha$ 2b 3-5 milijuna jedinica 3-5x na tjedan sc.)
  - Bilateralna adrenalektomija dolazi u obzir u rijetkih bolesnika s Cushingovim sindromom
  - Kemoterapija se ne preporuča kao adjuvantno liječenje
  - PRRT – inoperabilna metastatska bolest, bitno pozitivan SRS (uptake gr 3-4)

**DOBRO DIFERENCIRANI NEFUNKCIONALNI PANKREATIČNI ENDOKRINI TUMORI (PET)**

- Nema kliničkih simptoma hormonske hipersekrecije (ali su imunohistokemijski pozitivni na hormone, neuropeptide ili neurotransmitere) – **INCIDENTALOMI**
- 2-10% svih tumora gušterače (80% PET-a je nefunkcionalno)
- Petogodišnje preživljenje je 60% (ovisi o hepatalnim i koštanim metastazama)
- Lokalizirani, mali, maligni tumori operiraju se agresivno s resekcijom limfnih čvorova
- <2 cm i vjerojatno benigni zahtijevaju procjenu kirurškog rizika/koristi
- U MEN 1 bolesnika s multiplim tumorima preporuča se profilaktični kirurški zahvat (jedna skupina preporuča samo za vidljive tumore >2 cm)
- Ne preporuča se redukcija tumorske mase u inoperabilnih tumora
- Kirurško liječenje jetrenih metastaza opravdano je ako se može odstraniti 90% tumorske mase
  - ❖ Lokoregionalni ablativni postupci u nefunkcionalnim tumorima – nedovoljno podataka o utjecaju na preživljenje (za radiofrekventnu ablaciju u obzir dolaze lezije <4 cm, za kemoembolizaciju <5 cm, ne više od 8 do 10 lezija, zahvaćenost jetara <75%, bez ekstrahepatičkih metastaza)
- Transplantacija jetara – u bolesnika bez izvanjetrenih metastaza i s niskim indeksom proliferacije

## Liječenje analozima somatostatina:

- parcijalna remisija u <10% bolesnika
- stabilizacija bolesti u oko 50% bolesnika

## Liječenje interferonom:

- više nuspojava
- kombinacija SSA i interferona ne povećava terapijski učinak

(R.Arnold, Clinical Gastroenterology and hepatology 2005; 3:761-771)

## DOBRO DIFERENCIRANI NEUROENDOKRINI TUMORI/KARCINOMI JEJUNUMA I ILEUMA

Između 23 i 28% svih neuroendokrinih tumora probavnog sustava smješteno je u donjem dijelu jejunuma i ileumu, s godišnjom incidencijom 0,28-0,8/100000. Većina je tumora dobro diferencirana, sporoprogresivnog tijeka, zbog čega oboljeli u času postavljanja dijagnoze imaju uglavnom uznapredovalu bolest. Tumori se najčešće javljaju u šestom i sedmom desetljeću života, s podjednakom učestalošću u oba spola. Čak 15-29% tumora sinkrono se javlja s drugim malignim bolestima, najčešće probavnog sustava.

Prema WHO klasifikaciji, dijele se na:

1. dobro diferencirane endokrine tumore (karcinoid) benignog ponašanja, ograničene na mukozu ili submukozu, bez angioin vazivnosti, promjera <1 cm ili nesigurnog ponašanja u slučaju tumora >1 cm s prisutnom angioin vazivnošću;
2. dobro diferencirane endokrine karcinome niskog stupnja malignosti, duboko invazivne (ispod lamine proprie) ili s udaljenim metastazama i
3. slabo diferencirane karcinome visokog stupnja malignosti.

Prema kliničkoj slici, dijele se na nefunkcionalne i funkcionalne neuroendokrine tumore.

**Asimptomatski** primarni neuroendokrini tumori distalnog dijela tankog crijeva najčešće se nađu u pacijenata s novootkrivenim jetrenim metastazama ili slučajno, tijekom endoskopije crijeva. U času pronalaska većina je >2 cm, invadiraju muskularis propriu. Metastaze u lokalnim limfnim čvorovima u času postavljanja dijagnoze nalaze se u 36-39%, dok su udaljene, najčešće jetrene metastaze prisutne u 64,1% oboljelih. Tipični simptomi kojima se tumori prezentiraju uključuju intermitentnu nelagodu u trbuhu (često pogrešno proglašenu sindromom iritabilnog crijeva), zatim simptome opstrukcije (izazvane peritumorskom fibrozom) ili nesekretorne proljeve zbog bakterijskog prerastanja. Katkad, kod izražene dezmodoplastičke reakcije, pacijenti se prezentiraju ishemijskom crijeva ili hidronefrozom.

**Funkcionalni tumori.** Do 18% pacijenata s prisutnim jetrenim metastazama neuroendokrinih tumora jejunio-ilealnog područja prezentira se simptomima karcinoidnog sindroma koji uključuje: flushing (zarumen), dijareju, karcinoidnu bolest srca i intermitentnu bronhokonstrikciju. U tih se pacijenata, zbog dezmodoplastičke peritumorske reakcije ili pak fibroze oko tumorom zahvaćenih limfnih čvorova, bolest može prezentirati i abdominalnim bolovima.

Posebno težak, potencijalno fatalan oblik funkcionalno aktivnih tumora je **karcinoidna kriza**, koja se najčešće javlja provocirana anestezijom ili invazivnim procedurama. Kliničkom slikom dominiraju flushing, hipotenzija ili hipertenzija, dijareja, teški bronhospazam te srčane aritmije.

Prognoza jejunio-ilealnih neuroendokrinih tumora u pravilu je nepovoljnija od prognoze gastrointestinalnih neuroendokrinih tumora drugih lokalizacija, s obzirom na tendenciju širenja u lokalne limfne čvorove i jetra. Preživljenje oboljelih korelira sa stadijem bolesti u času postavljanja dijagnoze te tako petogodišnje preživljenje dobro diferenciranih tumora iznosi 65%, a onih s udaljenim metastazama 36%. Prevalencija karcinoidne bolesti srca iznosi 30-65%, a uzrok smrti u 30-50% oboljelih češće je popuštanje desnog srca nego sam invazivni rast tumora.

**Dijagnostički postupci.** Standardne procedure za dijagnostiku jejunio-ilealnih neuroendokrinih tumora uključuju **transabdominalni ultrazvuk, CT i/ili MRI, scintigrafiju somatostatinskih receptora, endoskopiju, ehokardiografiju te scintigrafiju kosti** u slučaju

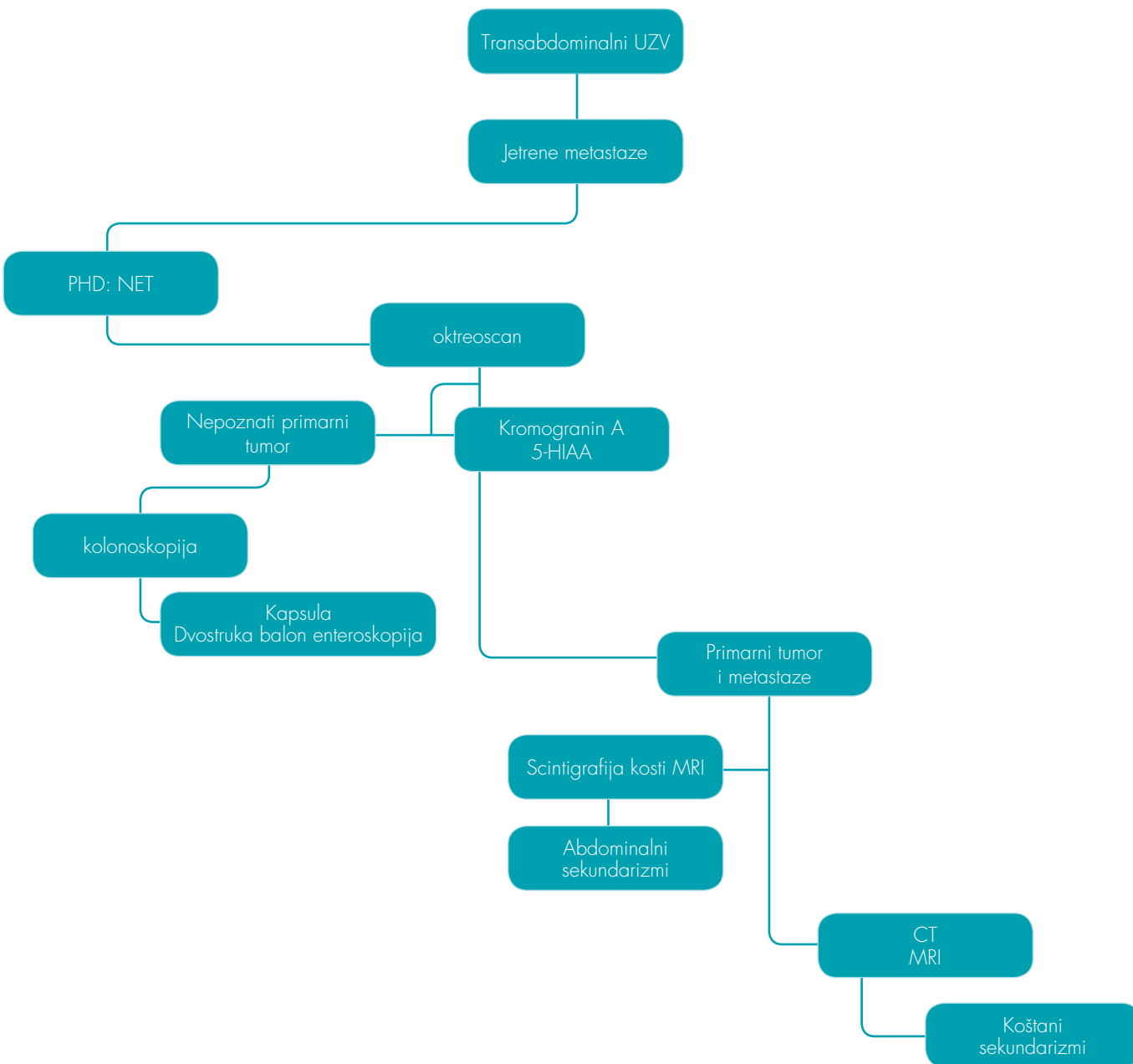
sumnje na koštane metastaze uz negativan nalaz somatostatinske scintigrafije. Standardni PET s  $^{18}\text{F}$ -deoksiglukozom (FDG) nije tako učinkovit u dijagnostici neuroendokrinih tumora jejunuma i ileuma. Kao alternativa u nekim se centrima koristi PET s  $^{68}\text{Ga}$ -somatostatinom,  $^{11}\text{C}$ -5-hidroksitriptofanom (HTP) ili  $^{18}\text{F}$ -dihidroksifenilalaninom (DOPA). **Kolonoskopija** je nezamjenjiva metoda za otkrivanje primarnog tumora, ali i s obzirom na činjenicu o sinkronom postojanju drugih neoplazmi. Posebno obećavajuće metode za otkrivanje primarnih tumora su **dvostruka balon-enteroskopija i kapsula**.

Od **biokemijskih pokazatelja** neuroendokrinih tumora jejunuma i ileuma važno je određivanje **kromogranina A**, koji osim u dijagnostici služi i za praćenje recidiva bolesti te **5-HIAA**. Lažno povišeni nalazi mogući su u pacijenata s atrofičnim gastritisom, upalnom bolesti crijeva i onih na terapiji s IPP-om.

**Patohistološka dijagnoza** temelji se na punkcijom dobivenom tkivu jetrenih sekundarizama ili iz bioptata tumorskog tkiva dobivenog tijekom kirurškog zahvata. Dijagnoza se postavlja na temelju imunohistokemijskog određivanja sinaptofizina i kromogranina A, a obvezno je i određivanje Ki-67 i mitotskog indeksa. Većina tumora pripada 2. grupi u času postavljanja dijagnoze. Za sada genetska podloga bolesti nije poznata, pa ne postoji ni indikacija za genetskim testiranjem.

**Dijagnostički algoritam** preglednije je prikazan na slici 2.

Slika 2.: Dijagnostički algoritam



## Liječenje.

Kurativno **kirurško liječenje** indicirano je za oboljele od neuroendokrinih tumora jejunuma i ileuma s lokaliziranom bolešću, ali i multicentričnom bolešću koja je prisutna do u 20% pacijenata, pri čemu veličina primarnog tumora ne igra ulogu u određivanju opsežnosti zahvata. Naime, bez obzira na primarni tumor, potrebna je opsežna resekcija lokalnih limfnih čvorova. U 20% oboljelih s resektabilnim jetrenim metastazama također je moguće kirurško liječenje. Jetrene se metastaze pritom mogu enukleirati, segmenti jetara sa sekundarizmima resecirati, a moguća je i hemihepatektomija, odnosno proširena hemihepatektomija. Za procjenu jetrenih metastaza indiciran je intraoperativni ultrazvuk.

Perioperativni mortalitet je <3%, a petogodišnje preživljenje 61%.

Citoreduktivna, paliјativna kirurgija preporuča se za pacijente u kojih je moguće odstraniti 90% tumora, a obuhvaća resekciju primarnog tumora i lokoregionalnih limfnih čvorova, samo resekciju jetrenih metastaza ili pak sinkronu resekciju primarnog tumora i jetrenih sekundarizama. Preživljenje nakon ovakvih kirurških postupaka kraće je za pacijente s funkcionalnim tumorima. Redukcija primarnog tumora indicirana je i kada prijete intestinalna opstrukcija ili ishemija zbog veličine samog tumora, odnosno izražene dezmozoplastičke reakcije. Navedeno liječenje povećava i preživljenje sa 69 na 130 mjeseci.

**Medikamentozna terapija.** **Analozi somatostatina** učinkoviti su u smanjenju simptoma hipersekrecije u pacijenata s karcinoidnim sindromom, ali i redukciji biokemijskih pokazatelja neuroendokrinih tumora (za 40-60%). Trajanje učinka može biti ograničeno tahifilaksijom ili desenzitizacijom, što se anulira povećanjem doze. Antiproliferativni učinak somatostatinskih analoga zabilježen je u 10%, a stabilizacija tumorskog rasta u 24-57% oboljelih. Nuspojave liječenja su blage, a ako uključuju steatoreju, indicirano je nadomještanje gušteračnih enzima. Analoge somatostatina prije kirurških zahvata i uvođenja u anesteziju potrebno je davati intravenski kako bi se prevenirao nastanak karcinoidne krize. Uz liječenje somatostatinom potrebno je kontrolirati vrijednost B<sub>12</sub> zbog moguće inhibicije unutrašnjeg faktora i kalcij s obzirom na to da steatoreja može dovesti do malapsorpcije vitamina D. **Interferon** se koristi u istim indikacijama, uz iznimku karcinoidne krize, u dozi 3-5 MJ 3-5 puta na tjedan.

Kemoterapija nije preporučena u liječenju neuroendokrinih tumora jejunuma i ileuma. Jedinu iznimku predstavljaju pacijenti sa slabo diferenciranim tumorima, a tada se najčešće primjenjuje polikemoterapija koja uključuje 5-FU, doksorubicin i DTIC ili pak kombinacija streptozotocina, doksorubicina ili 5-FU. Učinkovitost ove terapije zabilježena je u manje od 15% oboljelih.

Za pacijente čiji tumori ekspimiraju receptore tip 2 somatostatina, a refrakterni su na konvencionalnu medikamentoznu terapiju ili je bolest inoperabilna, indicirana je radionuklidna terapija peptidnim receptorima, najčešće <sup>90</sup>Y- ili <sup>177</sup>Lu-somatostatinom.

**Karcinoidna bolest srca.** Skrining za karcinoidnu bolest srca (godišnji ehokardiografski pregled) potrebno je redovito provoditi. Veća vjerojatnost ove komplikacije je u pacijenata s izrazito povišenim vrijednostima 5-HIAA i tahikinina. Liječenje uključuje medikamente za dekompenzaciju srca te implantaciju bioproteze na valvulama desnog srca u pacijenata kod kojih je postignuta kontrola hormonske hipersekrecije i tumorskog rasta. Kardiokirurške zahvate potrebno je provesti prije operativnih zahvata na jetrima ili jetrene kemoembolizacije.

Pacijente u kojih je provedeno kurativno kirurško liječenje potrebno je pratiti svakih 6-12 mjeseci, uz iznimku pacijenata sa 3. stadijem tumora koje je potrebno kontrolirati svaka tri mjeseca. U kontroli je nužno određivanje kromogranina A, 5-HIAA, a od imaging metoda indiciran je CT. Kod sumnje na recidiv, a prije započinjanja terapije indicirano je učiniti scintigrafiju somatostatinskih receptora. **Praćenje je doživotno.**

## SLABO DIFERENCIRANI ENDOKRINI KARCINOMI PODRIJETLA SREDNJEG ILI STRAŽNJEG CRIJEVA

Pretpostavljena incidencija slabo diferenciranih endokrinih karcinoma (velikostaničnih i malostaničnih varijanti) je 2 na milijun, ali stvarna učestalost još uvijek nije poznata, s obzirom na to da su neki slabo diferencirani endokrini karcinomi bili svrstavani u adenokarcinome prije donošenja smjernica WHO 2000. godine. Posebno ih je teško razlikovati od karcinoma s neuroendokrinom diferencijacijom. Čini se da navedeni tumori, zbog gubitka neuroendokrine diferencijacije, sadrže manje CgA i sinaptofizina. Također, navedeni tumori pokazuju veću sklonost instabilnosti genoma, a sinkrono se javljaju s karcinomima i adenomima crijeva. Tijek bolesti obilježen je lošom prognozom zbog često prisutnih metastaza u času postavljanja dijagnoze te nepostojanja adekvatne terapije.

**Malostanični slabo diferencirani endokrini karcinomi** najčešće su smješteni u jednjaku (53%), zatim u kolorektumu (20%) i želucu (11%), a ukupni udjel u gastrointestinalnim malignomima manji im je od 1%. Tumorske stanice obično imaju >10 mitozu/VVP (u prosjeku između 40 i 50) i pokazuju limfovaskularnu invazivnost. Gotovo polovina pokazuje i karakteristike adenokarcinoma i planocelularnu diferencijaciju. Uz CgA i sinaptofizin čest je i imunohistokemijski nalaz CEA.

**U dijagnostici** mikrocelularnih endokrinih karcinoma crijeva važne su endoskopske metode, a za procjenu proširenosti CT-a, MRI-ja i FDG-PET-a. Scintigrafija somatostatinom od manjeg je značenja s obzirom na dediferenciranost tumora i gubitak receptora za somatostatin. Lokalno uznapredovala bolest liječi se kirurški, dok je za metastatske karcinome indicirana kemoradioterapija. Najčešće korišteni kemoterapeutici su cisplatina i etopozid, a moguće su i kombinacije s ciklofosamidom, doksorubicinom i vinkristinom. Inicijalni odgovor na kemoterapiju je dobar, ali kratkotrajan (6-9 mjeseci).

**Velikostanični endokrini karcinomi** nešto su češće smješteni u desnom kolonu, a uključuju i karcinome nalik na medularni karcinom. Liječenje je identično kao i kod mikrocelularnih endokrinih karcinoma kolona, a također i ishod liječenja (medijan preživljenja je 7-10 mjeseci), a petogodišnje preživljenje gotovo i ne postoji.

## NEUROENDOKRINI TUMORI CRVULJKA

Neuroendokrini tumori crvuljka dijele se na:

1. dobro diferencirane endokrine tumore benignog ili nesigurnog tijeka
2. dobro diferencirane endokrine karcinome
3. adenokarcinoide ili mucinozne adenokarcinoide (goblet cell carcinoma).

Klinička incidencija im je 2-3/milijun/godina, češći su u žena, a dijagnosticiraju se u 3-9/1000 apendektomija.

- 19% svih gastrointestinalnih endokrinih tumora
- <2 cm, neinvazivni, ograničeni na stijenku, u vršku, potpuno su izliječeni s apendektomijom, preporuča se kontrola kromogranina A nakon 6-12 mjeseci.
- >2 cm, angioinvazivni, na bazi apendiksa, sa širenjem u mezoapendiks imaju nepredvidljiv maligni potencijal (petogodišnje preživljenje je 85%). U praćenju se preporuča CT abdomena i SSR, kontrola kromogranina A 1x na godinu, a u kirurškom pristupu desnostrana hemikolektomija. Praćenje bolesnika se preporuča doživotno
- Mucinozni karcinoid (GCC) je rijetki tumor apendiksa koji treba razlučiti od endokrinih tumora jer ima maligniji potencijal (egzokrino-endokrini karcinom), obično je uzrokom akutnog apendicitisa, a u trenutku postavljanja dijagnoze 11% ovih tumora je prošireno s metastazama po peritoneumu i u ovarije. Terapijske smjernice i kirurški postupak su identični kao i u endokrinih tumora >2 cm, u žena se preporuča i obostrana salpingo-ovarijektomija. Tijekom praćenja treba razmotriti i prisutnost sinkronih ili metakronih malignoma (kolon, dojka, endometrija), a praćenje kromogranina A nije nužno.

## DOBRO DIFERENCIRANI NEUROENDOKRINI TUMORI/KARCINOMI KOLONA I REKTUMA

Neuroendokrini tumori kolona su rijetki, učestalost im u odnosu na NET drugih lokalizacija iznosi 7,84%, a gotovo polovina ih je smještena u području cekuma. U času postavljanja dijagnoze zbog nespecifičnih simptoma gotovo 30% ih je metastaziralo, najčešće u jetra, lokalne limfne čvorove, mezenterij ili peritoneum, a petogodišnje preživljenje iznosi oko 50%.

Učestalost NET-a rektuma je u porastu, u ukupnom broju gastrointestinalnih neuroendokrinih tumora njihov udio iznosi 27,44%, a dijagnosticiraju se najčešće slučajno, u mlađim dobnim skupinama, prosječne starosti 56,2 godine. Izgledom su uglavnom male, polipoidne lezije, smještene između 4. i 20. cm iznad lineje dentate, obično na prednjoj ili lateralnim stijenkama rektuma. Kako umjesto serotonina uglavnom sadrže glukagon i glicetin, ne prezentiraju se simptomima karcinoidnog sindroma. Manji od 2 cm, gotovo nikada ne metastaziraju, pa je endoskopska, odnosno transanalna ekscizija uglavnom i kurativna. Udaljene metastaze javljaju se u 2,3%, uglavnom većih tumora, a najčešće su smještene u kostima, limfnim čvorovima i u jetrima. Neuroendokrini tumori rektuma rijetko su funkcionalni ili multicentrični. U starijih od 40 godina mogu se javljati zajedno s adenokarcinomima kolona, češće kod obiteljske pojavnosti raka crijeva.

18 Neuroendokrini tumori kolona uglavnom se dijagnosticiraju kasno, simptomi uključuju dijareju, abdominalne bolove, krvarenje i gubitak tjelesne težine te se po njima teško mogu razlikovati od adenokarcinoma crijeva. Često se gnijezda neuroendokrinih stanica nalaze uz prisutne inflamatorne promjene u sklopu upalne bolesti crijeva. Neuroendokrini tumori rektuma često su incidentalni nalaz prilikom kolonoskopije ili rektoskopije učinjene zbog promjena u navikama pražnjenja crijeva, krvarenja iz rektuma, gubitka na težini ili pak anorektalnih simptoma poput tenezama, nelagode ili bolova. Vrlo rijetko su simptomatski, a u slučaju da sadrže EC stanice, simptomi karcinoidnog sindroma ne razlikuju se od simptoma ilealnih neuroendokrinih tumora. Većina rektalnih NET-ova je u času postavljanja dijagnoze lokalizirana, tek između 1,7 i 8,1% tumora ima metastaze, najčešće u limfne čvorove.

Najlošiju petogodišnju prognozu imaju neuroendokrini tumori kolona (između 40 i 70%), s obzirom na u času postavljanja dijagnoze visoki stadij. Petogodišnje preživljenje pacijenata s neuroendokrinim tumorom rektuma iznosi više od 80% (posebice za tumore <2 cm), zahvaljujući maloj veličini tumora i povoljnijem histološkom nalazu u času postavljanja dijagnoze.

Naslijeđe ne igra ulogu u nastanku neuroendokrinih tumora kolona i rektuma te su ovi tumori vrlo rijetko dio sindroma multiple endokrine neoplazije.

**Dijagnostički postupci.** NET-ovi kolona i rektuma otkrivaju se **endoskopski** kao polipoidne lezije. U slučaju pozitivnog patohistološkog nalaza potrebno je učiniti totalnu kolonoskopiju zbog mogućih sinkronih neoplazmi crijeva. Nalaz ulceracije polipa ili pak centralne depresije sluznice indikativan je za metastatski potencijal tumora. **Irigografija i CT kolonografija** dopunske su metode koje mogu prethoditi endoskopiji, a CT ima važno mjesto u procjeni infiltriranosti perirektalnog masnog tkiva, perirektalne fascije te perirektalnih i pararektalnih limfnih čvorova. Važno mjesto u preoperativnoj dijagnostici rektalnih NET-ova ima i **TRUS** kojim se može procijeniti veličina tumora, dubina invazije i zahvaćenost perirektalnih limfnih čvorova. Uloga transabdominalnog ultrazvuka je u procjeni jetrenih sekundarizama. MRI i/ili CT korisni su za staging, posebno za procjenu proširenosti bolesti na zdjelčne organe. Uloga scintigrafije somatostatinskih receptora je u procjeni proširenosti bolesti, dok je otkrivanje primarnih tumora, posebno rektuma, ovom metodom često otežano. U slučaju negativnih nalaza moguća je upotreba PET-a.

**U laboratorijskoj obradi** važno je određivanje **kromogranina A i kisele fosfataze**. Kod rektalnih NET-ova korisno je i određivanje  $\beta$ -HCG, enteroglukagona i pankreatičnog polipeptida.

U patohistološkom preparatu potrebna je imunohistokemijska analiza sinaptofizina, kromogranina A i Ki-67. Budući da ovi NET-ovi češće potječu iz L-stanica, moguće je i određivanje glicetinskih produkata poput glukagona-29 i glukagona-37, glicetina, PP, PYY i njihovih prekursora. Od ostalih biljega u 80-100% slučajeva neuroendokrinih tumora rektuma pozitivna je prostata-specifična kiselina fosfataza, a p53 i  $\beta$ -HCG mogu se koristiti kao biljezi slabo diferenciranih tumora.

**Liječenje.** Kirurško liječenje NET-ova kolona u pravilu se ne razlikuje od liječenja adenokarcinoma, te uz pripadajuću kolektomiju uključuje resekciju pripadajućeg limfnog drenažnog područja. S obzirom na veličinu primarnog tumora te mogućnost opstrukcije, indicirano je i paliativno kirurško liječenje. Kod rektalnih NET-ova veličina tumora te prodor kroz muskularis propriju najbolji su prediktori malignosti, a time i opsežnosti kirurškog liječenja. **Tumore <1 cm moguće je u potpunosti resekirati endoskopski**, dok je za lezije između 1 i 2 cm još uvijek nejasno je li navedeni zahvat kurativan ili pak zahtijevaju opsežnije, kirurške zahvate. **Lezije >2 cm** nose i veći metastatski potencijal (između 60 i 80%) s obzirom na to da češće invadiraju muskularis propriju te je kod njih **indicirana totalna ekscizija mezorektuma**. Kod metastatske bolesti lokalno agresivno kirurško liječenje nije jamstvo duljeg preživljenja, ali pridonosi kvaliteti života. Adjuvantna medikamentozna terapija nije se pokazala učinkovitom, a učinkovitost polikemoterapije (5-FU, doksorubicin) manja je od 25%. Kod brzorastućih NET-ova kolona i rektuma učinkovita je primjena cisplatine i etopozida, dok je učinak novijih inhibitora angiogeneze ili mTOR još u fazi kliničkih ispitivanja. U slučaju metastatskih NET-ova kolona i rektuma s pozitivnim nalazom oktreoscana moguća je i upotreba radionuklidne terapije ( $^{177}\text{Lu}$  i  $^{90}\text{Y}$ -obilježenim somatostatinom) ili pak kod pozitivnog nalaza  $^{123}\text{I}$ -MIBG, upotreba  $^{131}\text{I}$ -MIBG.

## Praćenje.

- <1 cm bez zahvaćanja limfnih čvorova nije potrebno pratiti nakon endoskopskog ili kirurškog liječenja
- veličine 1-2 cm prati se u slučaju angioinvazivnosti, invadiranja muskularis proprije ili ako je histologija atipična
- >2 cm obvezno je pratiti. Metode praćenja uključuju endoskopske (kolonoskopija, TRUS), imaging (CT, MRI) i biokemijske biljege (CgA i kiselina fosfataza), a potrebno ih je planirati svakih 4-6 mjeseci tijekom prve godine, a potom jednom na godinu tijekom 10 godina.

## SMJERNICE ZA LIJEČENJE PACIJENATA S JETRENIM METASTAZAMA NEUROENDOKRINIH TUMORA PODRIJETLA PREDNJEG, SREDNJEG I STRAŽNJEG CRIJEVA S NEPOZNATOM LOKALIZACIJOM PRIMARNOG TUMORA

Liječenje oboljelih od GEP-NET-a s jetrenim metastazama je raznoliko, a uključuje kirurške, medikamentozne, radiološke i nuklearno-medicinske postupke različite učinkovitosti.

GEP-NET su heterogena skupina tumora, a jedan od najvažnijih prognostičkih faktora koji mijenja tijek bolesti je prisutnost jetrenih sekundarizama. U času postavljanja dijagnoze GEP-NET-a između 60 i 75% oboljelih od tumora prednjeg i srednjeg crijeva ima prisutne jetrene metastaze, posebno ako je riječ o nefunkcionalnim tumorima. Utjecaj jetrenih sekundarizama na duljinu preživljenja ovisan je i o smještaju primarnog tumora. Tako npr. petogodišnje preživljenje pacijenata s metastatskim primarnim tumorima gušterače iznosi 30-60%, dok je preživljenje pacijenata s metastazama gastrointestinalnih NET-ova 60-90%. Usprkos svim dostupnim dijagnostičkim postupcima, u 5-10% pacijenata primarna lokalizacija tumora ostaje nepoznata. Tada je od prognostičke važnosti histološki stadij tumora, opsežnost jetrenih promjena te prisutnost ekstrahepatičnih sekundarizama.

**Osobitosti tumora prednjeg crijeva.** Jetrene metastaze karakteristika su GET tip 3 (50-100% slučajeva) te, rjeđe, GET tip 2 (do u 30% slučajeva). Brza progresija jetrenih metastaza, definirana kao povećanje volumena metastaze za >25% volumena unutar 6-12 mjeseci, prognostički je loš faktor.

**Osobitosti tumora srednjeg crijeva.** Desetogodišnje preživljenje oboljelih od NET-a ileuma i jejunuma iznosi 45% u odsutnosti jetrenih metastaza, a ako su metastaze u jetrima prisutne, <40%.

**Osobitosti tumora crvuljka.** Petogodišnje preživljenje pacijenata s karcinoidom apendiksa iznosi 34% kod metastatske bolesti, a ako je bolest lokalizirana, 95%.

**Osobitosti NET-a rektuma i kolona.** Udaljene metastaze su gotovo iznimka kod rektalnih NET-ova, a ako su prisutni, tada prognoza petogodišnjeg preživljenja pada sa 75-88% na 21-32%. Prognoza je lošija za NET kolona jer se obično kasno otkrije.

**Osobitosti slabo diferenciranih endokrinih karcinoma.** Ovi tumori klasificiraju se u skupinu 3 prema WHO klasifikaciji. Prognoza je obično loša bez obzira na lokalizaciju primarnog tumora. Očekivano preživljenje iznosi između šest i 18 mjeseci.

Klinička prezentacija jetrenih metastaza NET-a ovisi o funkcionalnom statusu primarnog tumora. Simptomi tumora s hormonskom hipersekrecijom prezentiraju se specifičnim sindromima poput Zollinger-Ellisonovog ili karcinoidnog, dok je kod nefunkcionalnih tumora simptomatologija vezana za lokalizaciju metastaza i veličinu samog tumora. Budući da su navedeni simptomi sasvim nespecifični, metastaze nefunkcionalnih tumora mogu biti i slučajan nalaz. Često je i opseg metastaza nefunkcionalnih tumora veći od onog funkcionalnih NET-ova.

Morfološki se razlikuju tri osnovna obrasca jetrenih sekundarizama koji određuju i terapijski pristup. Metastaze su u 20-25% slučajeva smještene u jednom režnju ili pak ograničene na dva susjedna segmenta, pa su podobne standardnoj anatomskoj resekciji. U 10-15% slučajeva su bilobarne, odnosno pokazuju kompleksni obrazac s jednom većom metastazom i nekoliko manjih, satelitnih, ali i tada su dostupne kirurškoj resekciji. U čak 60-70% slučajeva metastaze su multifokalne.

Ako je moguće, **preferira se patohistološka dijagnoza sekundarizma.** U patohistološkom preparatu određuje se mitotički indeks i Ki-67. Staging slabodiferenciranih NET-ova mora uključivati CT toraksa, abdomena i zdjelice te oktreoscan. Oktreoscan je i dijagnostička metoda izbora za dobro diferencirane NET-ove nepoznatog primarnog sijela tumora. Od endoskopskih metoda indicirana je kolonoskopija s ileoskopijom. U slučaju nejasnih nalaza CT-a indiciran je MRI.

**Kirurško liječenje** preporuča se za sve pacijente s operabilnim metastazama dobro diferenciranih GEP-NET-ova, bez obzira na primarno sijelo tumora, a pridonosi preživljenju i kvaliteti života. Ako je moguća, kompletna resekcija metastaza tumora podrijetla srednjeg i stražnjeg crijeva povećava petogodišnje preživljenje i na 60-80%, naspram 30% preživljenja ako se sekundarizmi u jetrima ne resekiraju. Osim kurativne resekcije, metastazektomija pomaže i pri smanjenju simptoma. Nažalost, recidiv, intrahepatični ili ekstrahepatični, javlja se u gotovo 50-60% pacijenata nakon 16-20 mjeseci. Minimalni kriteriji za kurativnu resekciju jetrenih metastaza uključuju resektabilne, dobro diferencirane lezije, odsutnost desnostranog zatajenja srca, odsutnost ekstrahepatičnih metastaza, odsutnost karcinoze peritoneuma te prethodna resekcija primarnog tumora.

**Metastaze u lokalnim limfnim čvorovima ne predstavljaju apsolutnu kontraindikaciju za resekciju, pogotovo ako se planira i njihova ekscizija.** Ako se planira i operacija srca (zamjena valvula), indicirana bar tri mjeseca prije resekcije jetara, s obzirom na to da pacijenti trebaju antikoagulantnu terapiju. U pacijenata s karcinoidnim sindromom potrebna je perioperativna primjena somatostatinskih analoga za prevenciju intraoperativnih i postoperativnih karcinoidnih kriza. Tijekom operacije jetrenih metastaza od velike je pomoći intraoperacijski ultrazvuk kojim se mogu detektirati i manje, okultne lezije jetara.

U slučaju da se jetrene metastaze nalaze u oba jetrena režnja, mogući su sljedeći pristupi:

- 1) resekcija sekundarizama u lijevom režnju uz perkutanu embolizaciju desne portalne vene ili pak ligacija desne portalne vene tijekom operativnog liječenja primarnog tumora. Kao odgovor na navedenu ligaciju dolazi do atrofije desnog, a hipertrofije lijevog režnja, najčešće unutar šest tjedana, kada je moguće poduzeti i desnostranu lobektomiju;
- 2) metastaze manje od 3 cm mogu se liječiti ablativnim tehnikama, a veći tumori kirurški se resekiraju;
- 3) moguće su i ponavljane hepatektomije koje prema rezultatima studija nose isti mortalitet kao i primarna hepatektomija. U slučaju metastaza u oba režnja preferira se pristup u dva akta, radi redukcije operativnog mortaliteta. Obično se prvo resekiraju metastaze u lijevom režnju i lokalnim limfnim čvorovima. U sljedećem koraku, obično nakon 8-9 mjeseci, slijedi resekcija preostalih metastaza u desnom režnju. Tijekom operativnog liječenja preporuča se i preventivna kolecistektomija.

U slučaju funkcionalno aktivnih tumora i djelomična resekcija jetrenih metastaza (barem 90% volumena) dovodi do poboljšanja kvalitete života. Uz iznimku hepatocelularnog karcinoma, GEP-NET-ovi predstavljaju jedinu malignu bolest s indikacijom za transplantaciju jetara (ako postoji živi donor), uz uvjet da se isključe ekstrahepatični sekundarizmi. Navedeno se uglavnom može dokazati pomoću scintigrafije somatostatinom, CT-om ili dijagnostičkom laparoskopijom. Dugoročno preživljenje je, nažalost, nisko. Kao dobar prediktor uspješnog liječenja navodi se dob pacijenta manja od 50 godina te niska vrijednost Ki-67 indeksa.

Ako kirurško liječenje nije izvedivo, moguća je i upotreba selektivne hepatične trans-kateterske arterijske embolizacije ili kemoembolizacije. Ove metode liječenja posebno su korisne za kontrolu simptoma i veličine tumora, a u oko polovine bolesnika dovode i do bitnog sniženja biokemijskih markera. Za TACE se najčešće koriste doksorubicin ili streptozotocin, koji valja primijeniti u općoj anesteziji, u kombinaciji s lipidiolom. Najčešća komplikacija je postkemoembolizacijski sindrom. Postupak je kontraindiciran ako je prisutna tromboza portalne vene ili insuficijencija jetara. Također, navedeni se postupci izbjegavaju u pacijenata kod kojih je u planu transplantacija jetara jer induciraju endarteritis.

Za kontrolu simptoma koriste se analozi somatostatina sami ili u kombinaciji s interferonom. U slučaju planiranja operativnog liječenja navedeni se analozi primjenjuju venozno.

Kod inoperabilnih, progresivnih dobro diferenciranih NET-ova prednjeg crijeva primjenjuje se i sistemska kemoterapija koja uključuje streptozotocin i doksorubicin s 5-FU, dok ona nije učinkovita kod tumora srednjeg crijeva. Za slabo diferencirane NET-ove, bez obzira na podrijetlo primarnog tumora, primjenjuje se kemoterapija koja uključuje etopozid i cisplatinu. Također je obećavajuća radionuklidna terapija s <sup>90</sup>Y-DOTATOC-om ili <sup>177</sup>Lu-DOTATOC-om.



# KEMOTERAPIJA I PRIMJENA NOVIH BIOLOŠKIH/CILJANIH LIJEKOVA U LIJEČENJU NEUROENDOKRINIH TUMORA PROBAVNOG SUSTAVA I GUŠTERACE

prof. dr. sc. Damir Vrbanec

Zavod za internističku onkologiju  
Klinika za onkologiju, KBC Zagreb



22 Klasični citotoksični lijekovi imaju ograničenu učinkovitost u liječenju neuroendokrinih tumora gastrointestinalnog trakta. Terapijski odgovor varira i ovisi o stupnju diferenciranosti i anatomskoj lokalizaciji neuroendokrinih tumora probavnog sustava i kreće se od 0 do 73% (1, 11). Problem predstavlja i relativna rijetkost neuroendokrinih tumora, što rezultira kliničkim studijama s malim brojem uključenih bolesnika. Tako, primjerice, dobro diferencirani tumori/karcinomi probavnog trakta (s iznimkom gušterače) generalno vrijede za kemorezistentne i slabo odgovaraju na primjenu kemoterapije. S druge strane, neuroendokrini tumori imaju niz bioloških svojstava poput tumorske vaskularizacije s visokom razinom izražaja niza proangiogenih molekula, uključujući vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF). Također izražavaju i druge onkogene receptore poput receptora za epidermalni čimbenik rasta (EGFR) te receptor za inzulinski čimbenik rasta (IGFR), a poznat je i niz komponenata signalnih putova poput, primjerice, PI3K-AKT-mTOR. Postoje i brojni geni uključeni u onkogenezu neuroendokrinih tumora, iako njihovu ulogu u rastu i progresiji tumora treba još bolje upoznati i definirati. Sve navedeno predstavlja moguće nove ciljeve biološke terapije monoklonskim protutijelima i tzv. malim molekulama, te je posljednjih godina izviješteno o nizu kliničkih studija (uglavnom faze II) baziranih na biološkoj/ciljanoj terapiji ili njihovoj kombinaciji s postignutim vrlo obećavajućim terapijskim odgovorima (2,3,7).

## KEMOTERAPIJSKE SMJERNICE ZA LIJEČENJE NEUROENDOKRINIH TUMORA

Kemoterapija uznapredovalih/metastatskih neuroendokrinih tumora temelji se na prognostičkim karakteristikama (anatomska lokalizacija, stupanj diferenciranosti). U dobro diferenciranih neuroendokrinih tumora/karcinoma primjena kemoterapije može se razmatrati nakon rane progresije tumora (<6 mjeseci), dok je u slabo diferenciranih karcinoma visokog stupnja proliferacije inicijalna kemoterapija terapijska opcija prve linije liječenja. Može se primijeniti monoterapija ili kombinirana kemoterapija. Više kemoterapeutika danas se primjenjuje u liječenju neuroendokrinih tumora. To su ponajprije streptozotocin (nije registriran u RH), doksorubicin (Adriamycin), cisplatin i karboplatin, dakarbazin, etopozid i u novije vrijeme taksani (prije svega paklitaksel) i topotekan (4,5).

Treba napomenuti da se kemoterapija treba provoditi samo u ustanovama koje imaju iskustvo u liječenju neuroendokrinih tumora.

### Kemoterapijski protokoli u bolesnika s neuroendokrinim tumorima

#### 1. Etopozid+cisplatin (ponajprije u prvoj liniji uznapredovalih slabo diferenciranih neuroendokrinih karcinoma)

Etopozid 130 mg/m<sup>2</sup>/dan i.v. kroz 3 dana kao 1-satna infuzija (ili kontinuirana infuzija)

Cisplatin 45 mg/m<sup>2</sup>/dan i.v. 2. i 3. dan

Ciklus se ponavlja svaka 4 tjedna

#### 2. Streptozotocin+5-Fluorouracil (5-FU)

5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>/dan i.v. 1-5 dana

Streptozotocin 500 mg/m<sup>2</sup>/dan i.v. 1-5 dana

Ciklus se ponavlja svakih 6 tjedana

5-FU se može aplicirati kao infuzija s folnom kiselinom

#### 3. Doksorubicin+Streptozotocin

Adriamycin 50 mg/m<sup>2</sup> 1. i 22. dan

Streptozotocin 500 mg/m<sup>2</sup>/dan i.v. 1-5 dana

Ciklus se ponavlja svakih 6 tjedana

Doksorubicin se može primijeniti i kao monoterapija u navedenoj dozi svaka 3 tjedna

#### 4. 5-FU+Dakarbazin+Epirubicin

5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>/dan i.v. 1-3 dana

Dakarbazin 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. (30-minutna infuzija) 1-3 dana

Epirubicin 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1-3 dana

Ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna.

Terapijski odgovor u navedenim kemoterapijskim protokolima kreće se od 7 do 66%, ovisno o stupnju diferencijacije (niži je u dobro diferenciranih tumora niskog gradusa) i anatomskoj lokalizaciji. Dobiveno srednje preživljenje varira od 11,1 do 37 mjeseci. Nešto bolji rezultati postižu se kombiniranom terapijom, iako se i monoterapija može primijeniti u pojedinim bolesnika (primjerice streptozotocin ili doksorubicin). Kombinacija streptozotocina s 5-FU, doksorubicinom i dakarbazinom najbolje učinke pokazuje u metastatskom neuroendokrinom tumoru gušterače. Kardijalna toksičnost doksorubicina ograničuje broj kemoterapijskih ciklusa koji se mogu primijeniti. Kombinacija etopozida i cisplatine primjenjuje se ponajprije u prvoj liniji uznapredovalih slabo diferenciranih neuroendokrinih tumora.

Vrlo dobri rezultati postignuti su prema literaturi i kombinacijom taksana paklitaksela (200 mg/m<sup>2</sup>), karboplatine (AUC=6) i etopozida (50-100 mg). Odgovor na terapiju iznosio je 53% uz 15% kompletnog odgovora i srednjim preživljenjem od 14,5 mjeseci za cijelu grupu od 78 bolesnika s metastatskim slabo diferenciranim neuroendokrinim karcinomom (6).

## BIOLOŠKA/CILJANA TERAPIJA NEUROENDOKRINIH TUMORA

Zahvaljujući uvođenju ciljane (biološke) terapije, u posljednjih nekoliko godina došlo je do velikog pomaka u liječenju bolesnika sa solidnim tumorima. Za razliku od kemoterapije koja je uglavnom neselektivna, tj. djeluje i na zdrave i na tumorske stanice, a što uzrokuje brojne nuspojave i ograničenja u njezinoj primjeni, ciljana terapija uperena je protiv specifičnih biljega tumorskih stanica. To rezultira manjim brojem nuspojava i poboljšava rezultate liječenja. Postoji nekoliko skupina lijekova koji se primjenjuju u toj vrsti liječenja, a danas su u kliničkoj primjeni dvije skupine: *monoklonska protutijela i takozvane male molekule* sa svojstvom inhibicije signalnih putova. Terapija monoklonskim protutijelima je visokospecifična terapija s vrlo niskom toksičnošću. Dvije glavne funkcije protutijela su prepoznavanje i vezivanje za antigene te izazivanje imunog odgovora u organizmu domaćina nakon vezivanja za antigen. Male molekule blokiraju unutarstanične signalne putove, primjerice unutarstaničnu receptorsku tirozin-kinaznu domenu, sprečavajući fosforilaciju i aktivaciju signalnih putova (8,10).

Brojne studije (većinom faze II) koje primjenjuju biološke/ciljane lijekove s različitim mehanizmima i ciljevima djelovanja provedene su u uznapredovalih neuroendokrinih tumora. Prema principima djelovanja, te lijekove možemo podijeliti u nekoliko skupina:

1. antiangiogena terapija
2. molekule koje koče tirozin-kinaze
3. druge terapijske skupine/ciljevi.

### I. ANTIANGIOGENA TERAPIJA

Angiogeneza, proces stvaranja novih krvnih žila, ima središnje mjesto u rastu tumora, pa tako i neuroendokrinih, bilo da je riječ o lokalnom rastu bilo o metastaziranju. Brojni eksperimentalni radovi ukazuju na ulogu angiogeneze kao ključnog procesa u razvoju, širenju i metastaziranju solidnih tumora. Ključni signal za indukciju angiogeneze je hipoksijska. Tumori sadrže važan broj hipoksičnih stanica, što je rezultat brzog rasta tumora i nedovoljne neovaskularizacije. Vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF) jedan je od najsnažnijih proangiogenih čimbenika u tumorskoj angiogenezi. Biološki učinak VEGF-a ostvaruje se djelovanjem preko specifičnih endotelnih površinskih staničnih receptora. Vezivanje VEGF-a za receptore dovodi do aktivacije niza unutarstaničnih putova i u konačnici do aktivacije endotelnih stanica i rasta novih krvnih žila. Za razliku od citostatika koji direktno uništavaju stanicu tumora, antiangiogena sredstva koče tumorski rast sprečavanjem stvaranja novih krvnih žila. Brojni antiangiogeni spojevi i lijekovi testirani su u kliničkim studijama, samostalno ili u kombinaciji s drugim vrstama liječenja. Lijekovi koji pripadaju toj skupini, a koji se primjenjuju ili u kliničkoj praksi ili su u završnim fazama kliničkih pokusa, jesu: *bevacizumab (Avastin)* (humanizirano monoklonsko protutijelo koje blokira VEGF), *sunitinib malat (Sutent)* (multikinazni tirozin-kinazni inhibitor koji pripada skupini tzv. malih molekula i koči PDGFR-beta, VEGF receptore, Flt-3 i c-kit) te VEGF receptor tirozin-kinazni inhibitori: *vatalanib*, *vandetanib* i *AZD2171* i konačno *sorafenib (Nexavar)*, inhibitor raf kinaze i VEGF-receptora 2 kao i PDGFR-beta kinaze (9,12). Drugi princip djelovanja na VEGF sustav uključuje protutijela protiv VEGF receptora, odnosno formiranje topljivih VEGF receptora koji se vezuju i sprečavaju aktivnost VEGF liganda u cirkulaciji.

Lijek	broj bolesnika	vrsta tumora	terapijski odgovor /%/	vrijeme do progresije (mjeseci)
Sunitinib	41	karcinoid	2	10,5
	66	PNET	17	7,7
Sorafenib	51	karcinoid	18	16,5
	42	PNET	17	11.9
Bevacizumab (+oktreotid)	22	karcinoid	18	16.5
Everolimus (+oktreotid)	30	karcinoid	13	17.3
	30	PNET	20	9.8

Talidomid (Thalidomide) je oralni imunomodulator, djelovanja preko stvaranja TNF-alfa, snažni je antiangiogeni čimbenik *in vivo* (interferira putem VEGF-a i bFGF-a). U fazi II na 29 bolesnika postignut je djelomičan terapijski odgovor u 45%. Može se kombinirati u terapiji s temozolomidom:

#### **Temozolomidom + talidomid**

Temozolomid 150 mg/m<sup>2</sup> p.o. 1-7 dana

Talidomid 50-400 mg/m<sup>2</sup> p.o. dnevno

Ciklus se ponavlja svaki drugi tjedan.

## **II. MOLEKULE KOJE KOČE TIROZIN-KINAZE**

Na površini stanica neuroendokrinih tumora nalaze se receptori za više čimbenika rasta, uključujući receptorske tirozin-kinaze poput epidermalnog čimbenika rasta (EGFR), receptor za čimbenik matičnih stanica (SCF engl. stem cell receptor) i receptor za čimbenik rasta podrijetlom iz trombocita.

S lijekovima koji koče tirozin-kinaze (monoklonsko anti-EGFR protutijelo cetuximab (Erbix)) te malim molekulama poput gefitiniba (Iressa) i imatiniba (Glivec) provedeno je više kliničkih ispitivanja faze I i II do sada bez većih terapijskih uspjeha u skupini neuroendokrinih tumora.

#### mTOR inhibitori

mTOR (mammalian target of rapamycin) je serin-treonin-kinaza uključena u regulaciju apoptoze, proliferaciju i stanični rast preko moduliranja progresije staničnog ciklusa. U stanicama tumora (uključujući i neuroendokrine tumore) dolazi do aberantne aktivacije signalnog puta PI3K/AKT/mTOR s važnom ulogom u karcinogenezi. Dva tzv. mTOR inhibitora temsirolimus (Torisel) i everolimus (RAD001) pokazala su vrlo obećavajuće rezultate faze II u uznapredovalih neuroendokrinih tumora. Tako je RAD001 u fazi II kliničke studije u kombinaciji s okreotidom u uznapredovalih neuroendokrinih tumora niskog i intermedijarnog gradusa doveo do dvogodišnjeg preživljenja od 83% i trogodišnjeg od 81% u skupini od 60 bolesnika (13).

## **III. DRUGE TERAPIJSKE SKUPINE**

Tu je uključen cijeli niz molekula lijekova različitih mehanizama djelovanja u ranim fazama kliničkih ispitivanja. To su, primjerice: blokatori IGH1 putova, inhibitori src kinaze, inhibitori deacetilaze histona, bortezomib, nelfinavir i dr. O njihovu potencijalnom učinku na neuroendokrine tumore nema dovoljno kliničkih rezultata.



## LITERATURA:

1. Granberg D., Oberg K.: Neuroendocrine tumours. Update on cancer therapeutic 2: 41-52, 2007.
2. Phan A.T, Yao J.C., Evans B.: Treatment options for metastatic neuroendocrine tumors. *Surgery*, 144:895-8, 2008
3. Ehehalt F., Saeger H.D, Schmidt C.M., Grutzmann R.: Neuroendocrine tumors of the Pancreas. *The Oncologist*. 14:456-467, 2009.
4. Spiegel D.R, Hainsworth J.D, Greco F.A.: Neuroendocrine Carcinoma of Unknown primary site. *Seminars in Oncology*, 36:1, 52-59, 2009.
5. Arnold R., rinke Ch., Hofbauer L.: Chemotherapy. *Best Practice&Research Clinical Gastroenterology*. 19:4, 649-656, 2005.
6. Hainsworth J.D, Spigel D.R, Litchy S., Greco A.: Phase II Trial of paclitaxel, carboplatin, and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: A Minnie pearl research network study. *J Clin Oncol*. 24:3548-3554, 2006.
7. NCCN. Neuroendocrine tumors. Practice guidelines in oncology. 2008. Available from:[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/neuroendocrine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/neuroendocrine.pdf).
8. Capurso G., Fazio N., Festa S. et al.: Molecular targeted therapy for gastropancreatic endocrine tumours: Biological rationale and clinical perspectives. *Crit rev Oncol/Hematol* (2009), doi:10.10116/j.critrevonc.2009.01.008
9. Kulke M, HeinzJosef L.h; Meropol N.J. et al.: Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*, 26:3403-10, 2008.
10. Duran I., Salazar R., Casanovas O. et al.: New drug development in digestive neuroendocrine tumors. *Annals of Oncology*, 18:1307-1313, 2007.
11. Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al.: One hundred years after „carcinoid“: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 26:3063-72, 2008.
12. Yao J.C., Hoff P.M.: Molecular targeted therapy for neuroendocrine tumours. *Hematol Oncol Clin North Am*. 21:575-81, 2007.
13. Yao J.C, Phan A.T, Chang Z.D. et al.: Efficacy of RAD001 /Everolimus/ and Octreotide LAR in Advanced Low-to Intermediate-Grade neuroendocrine Tumors: Results of a Phase II Study. *J Clin Oncol*. 26:4311-4318, 2008.





**BILJEŠKE:**







ISBN 978-953-97018-7-9



9 789539 701879

SLR-G-10/09-HR

