



# *Neuroendokrini tumori*

Dijagnostika i liječenje  
Podsjetnik za izabrane ljekare

---

*Dr Olivera Bošković*

## **NOSILAC PROJEKTA**

**MINISTARSTVO ZDRAVLJA CRNE GORE i  
JZU Dom zdravlja „Dimitrije-Dika Marenić“ Danilovgrad**

## **ODGOVORNO LICE:**

**Direktor , Zorica Kovačević**

## **AUTOR I KOORDINATOR PROJEKTA:**

**Dr Olivera Bošković  
internista, endokrinolog**

## **DIZAJN I ŠTAMPA**

**„Firmoprom“ d.o.o Podgorica**

## **ŠTAMPU BROŠURE PODRŽAO**

**Novartis Pharma Services AG, Podgorica**

## UVODNA RIJEČ

Učestalost neuroendokrinih tumora (NET) je u porastu u svijetu i kod nas tokom poslednjih 30 godina. Saznanja u oblasti dijagnostike i liječenja ovih bolesti su izuzetno uznapredovala.

Neuroendokrine tumore čini heterogena grupa neoplazmi koje potiču iz endokrinih žlijezda kao što su hipofiza, paratireoidne, nadbubrežne kao i endokrina ostrvca unutar žljezdanog tkiva - tireoidnog ili pankreatičnog i endokrinih ćelija razasutih među egzokrinim ćelijama kao što su endokrine ćelije u digestivnom i respiratornom traktu.



Mogu da se prezentuju kao funkcionalni ili nefunkcionalni endokrini sindromi; javljaju se u vidu familijarnih formi ili su udruženi sa drugim tumorima. Specifičnim tumorski markeri visoke senzitivnosti koriste se u postavljanju dijagnoze i mogu imati prognostički značaj. Vizuelizacione dijagnostičke metode uključuju endoskopsku ultrasonografiju, kompjuterizovanu tomografiju, magnetnu rezonancu, scintigrafiju sa analogima somatostatina i metajodbenzilguanidinom.

Uspješan tretman diseminovanih NET zahtijeva pristup sa više terapijskih modaliteta. Hirurško liječenje je u ovom slučaju rijetko moguće. Dobro diferentovani i spororastući gastroenterohepatični tumori pored hirurškog mogu biti liječeni analogima somatostatina ili  $\alpha$ -interferonom, dok je hemoterapija rezervisana za loše diferentovane i progresivne tumore. Terapija sa radionuklidima može se koristiti u slučaju kada se dokaže preuzimanje od strane tumorskih ćelija na dijagnostičkom skenu a nakon hirurškog uklanjanja ili neuspjeha konvencionalne ili biološke terapije.

Očuvanje kvaliteta života pacijenta takodje spada među prioritete jer zahvaljujući savremenom liječenju i bolesnici sa diseminovanom bolešću imaju duže preživljavanje.

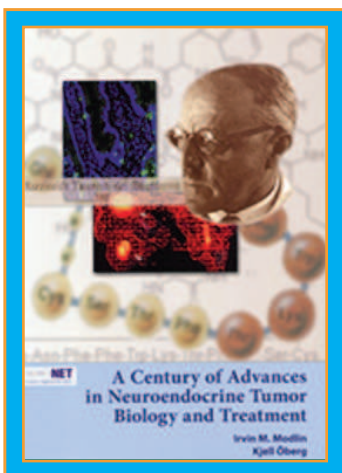
Zadovoljstvo mi je da Vam predstavim ovu publikaciju prilagođenu radu izabranog ljekara a koja može poslužiti i kao podsjetnik kolegama na svim nivoima zdravstvene zaštite. Nadamo se da će ispuniti očekivanja i biti od koristi u našem timskom radu na otkrivanju i liječenju neuroendokrinih tumora.

**MINISTAR ZDRAVLJA,**  
*Doc.dr Miodrag Radunović*

## NEUROENDOKRINI TUMORI

**Neuroendokrini tumori (NET)** su pravi izazov za ljekara. To su solidni maligni tumori porijeklom iz neuroendokrinih ćelija koje se nalaze u čitavom tijelu ( 1- 4).

**Neuroendokrini sistem** čine ćelije nervnog sistema (mozga i ganglija) i epitelne ćelije koje su grupisane u žlijezde (npr. hipofiza i paraštitaste žlijezde), ostrvca (npr. u pankreasu) ili su razasute između egzokrinih ćelija čineći difuzni neuroendokrini sistem kože, digestivnog i respiratornog trakta. Važna biološka osobina ovih ćelija je sposobnost sinteze biogenih amina i peptidnih hormona (5).



*Slika1: Vijek napretka otkrića biologije i liječenja neuroendokrinih tumora.*

Na slici je Siegfried Oberndorfer ( 1876-1944), patolog iz Mihnena, autor pojma karcinoid.

Irvin M. Modlin, Kjell E Öberg, A Century of Advaces In Neuroendocrine Tumor Bilyog and Treatment. 2007

Advaced Course in Diagnosis and treatment of NET's, Uppsala, Sweden, 2010.

Zahvaljujući: Kjell E Öberg, M.D., Ph. D. Uppsala, Sweden

## ISTORIJAT

Mali intestinalni neuroendokrini tumori su prvi put prepoznati među tumorima 1907. god. (6, 7). Nazvani su karcinoidni tumori jer je njihov spori rast bio nalik kancerima (7). Godine 1929. otkriveno je da su neki od ovih tumora u tankom crijevu maligni (6, 7). Enterohromafine ćelije koje čine karcinoidni tumor otkrio je 1897. Kulchitsky (6). Rapport je izolovao serotonin 1952. a 1953. Lembeck dokazuje prisustvo serotoninina u karcinoidu (6), kada je prepoznat i “flushing” efekat serotoninina. Karcinoid na srčanom mišiću je identifikovan 1952. (6) a karcinoid fibroza 1961. godine (6).



*Slika2: Nikolai Kulchitsky (1856-1925)*

Irvin M. Modlin, Kjell E Öberg, A Century of Advances In Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment. 2007  
Zahvaljujući: Kjell E Öberg, M.D., Ph. D. Uppsala, Sweden

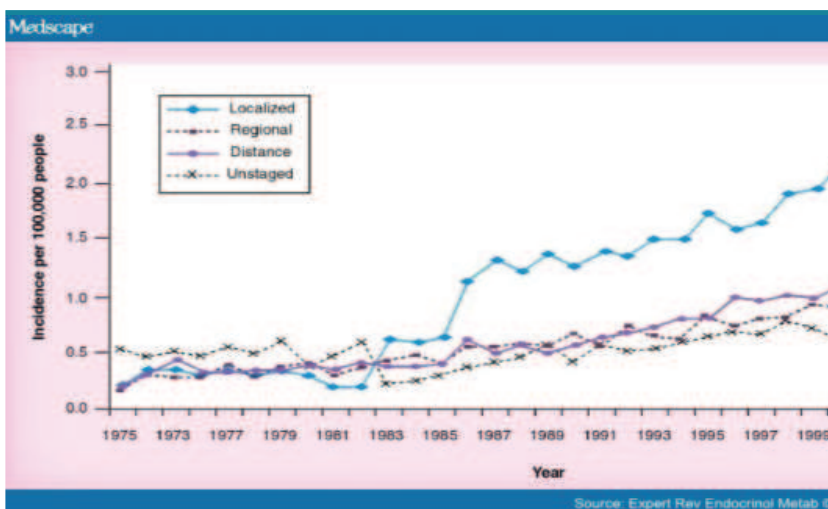
## INCIDENCA I PREVALENCIA

Ranije se smatralo da se radi o rijetkim tumorima dok se tokom poslednjih 30 godina incidenca povećala skoro petostruko (2, 5).

Godišnja incidenca klinički značajnih neuroendokrinih tumora je približno 2, 5 na 100 000 (8), od čega 2/3 karcinoidi a 1/3 ostali NET (Grafikon1).

Prevalenca je oko 4, 5 na 100 000 (8) a mnogo veća ako bi uključili klinički tihi tumore. Na autopsijskom materijalu je jo veća i iznosi 8/ 100 000.

Kako se povećava upotreba senzitivnih vizuelizacionih tehnika, kao npr. endoskopske ultrasonografije, veoma mali, klinički neznčajni NET se češće slučajno otkrivaju i nekada ne zahtijevaju hirurško uklanjanje.



*Grafikon1: Porast incidence dijagnostikovanih tumora i njihovih metastaza. Advanced Course in Diagnosis and treatment of NET's, Uppsala, Sweden, 2010. Zahvaljujući Kjell E Öberg, M.D., Ph. D. Uppsala, Sweden*

Karakteristike ovih tumora su:

- a) Najčešće sporo rastu i u trenutku otkrivanja bolesti pacijenti u veliko većini imaju regionalne ili metastaze u jetri.
- b) Sekretuju hormone i peptide koji izazivaju različite kliničke sindrome. Hormoni i peptidi koje tumori proizvode kao i neki njihovi metaboliti mogu biti markeri za dijagnostiku i praćenje bolesti (8-11).
- c) Ekspimiraju na površini ćelije peptidne receptore koji se mogu koristiti u lokalizacionoj diagnostici i ciljanoj terapiji.
- d) Klinički tok varira od sporog do brzo-progresivnog koji se završava letalno unutar nekoliko mjeseci.
- e) Mogu biti nasledni.
- d) Neradikalno liječenje značajno poboljšava preživljavanje i kvalitet života pacijenta.

Tumori koji proizvode i luče hormone, klinički se prezentuju endokrinim sindromom i nazivaju se funkcionalnim tumorima. Oni koji ne proizvode, ili proizvode hormone, ali ih ne luče u cirkulaciju nazivaju se klinički nefunkcionalnim tumorima.

## Klasifikacija neuroendokrinih tumora

Postoji više klasifikacija NET.

Williams i Sandler su 1963. godine uveli embriogenetsku klasifikaciju ovih tumora podijelivši ih na:

- ✘ Tumore prednjeg crijeva (“foregut”), srednjeg crijeva (“midgut”) i zadnjeg crijeva (“hindgut”)
- ✘ Foregut: pluća, želudac, duodenuma i proksimalnog jejunum (uključujući pankreas)
- ✘ Midgut: distalni jejunum, tanko crijevo, slijepo crijevo, debelo crijevo do sredine transferzalnog kolona
- ✘ Hindgut: ostatak kolona i rectum

WHO (Svjetska zdravstvena organizacija) klasifikacija NET

Zasnovana na malignom potencijalu.

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
I. Karcinoid	1. Dobro diferentovani neuroendokrini tumor 2. Dobro diferentovani neuroendokrini karcinomi 3. Slabo diferentovani neuroendokrini karcinomi	1. NET G1 (karcinoid) 2. NET G2* 3. NET G3 (sitno-ćelijski ili krupno-ćelijski)
II. Mukokarcinoid III. Miješane forme karcinoid-adenokarcinoma	4. Mješoviti egzokrino-endokrini karcinomi	4. Mješoviti adenoneuroendokrini karcinomi
IV. Pseudotumorske lezije	5. Lezije slične tumoru	5. Hiperplastične i preneoplastične lezije
G-engl. Grade-stepen		
*Ako je Ki67 index veći od 20%, ovaj NET se može označiti kao G3.		

Bosman FT, et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon, France: IARC Press; 2010.(13-17)



## Lokalizacija

NET se mogu naći na mnogim mjestima u organizmu a najčešće su lokazivani u crijevima i plućima. Sa različitim zastupljenošću mogu se naći u (18):

- Hipofiza
  - neuroendokrini tumor prednje hipofize
- Tumori tireoideje posebno medularni karcinom
- Tumori paratireoidnih žlijezda
- Tumori timusa i medijastinalni karcinoidni tumori (19, 20)
- Plućni neuroendokrini tumori (20, 21)
  - bronh
  - plućni karcinoidni tumori
  - sitnoćelijski plućni karcinom
  - krupnoćelijski neuroendokrini karcinom pluća
- Ekstratrapulmonarni sitno-ćelijski karcinom
- Gastroenteropankreatični neuroendokrini tumori (GEP-NET) (22, 23)
  - Prednje crijevo GEP-NET (uključujući pankreas, timus, pluća i bronh)
  - Pankreasni endokrini tumori (ako se posmatraju nezavisno od GEP- NETprednjeg crijeva) (24)
  - Srednje crijevo GEP-NET
- Appendix (25)
- Zadnje crijevo GEP-NET (26, 27)
- Jetra i žučna kesa (27,28)
- Adrenalni tumori, posebno adrenomedularni tumori
- Feohromocitom
- Tumori perifernog nervnog sistema kao što su:
  - Schwannoma
  - paraganglioma
  - neuroblastoma
- Dojka (29)
- Genitourinarni trakt
  - Karcinoidni tumor urinarnog trakta i neuroendokrini karcinom (30)
  - ovarijum
  - neuroendokrini tumor cerviksa (31)
  - testis
- Karcinom Merkel-ovih ćelija kože (trabekularni kancer)
- Nekoliko naslednih bolesti: (32)
  - multipla endokrina neoplazija tip 1 (MEN1)
  - multipla endokrinea neoplazija tip 2 (MEN2)
  - von Hippel-Lindau (VHL)
  - Neurofibromatoza tip 1
  - tuberozna skleroza

## KLINIČKA SLIKA

Kliničke manifestacije kod pacijenata sa NET u momentu postavljanja dijagnoze su raznovrsne i zavise od lokalizacije tumora, njegove raširenosti, kao i postojanja specifičnih simptoma u okviru kliničkih sindroma nastalih usled prekomjerne sekrecije hormonskih i drugih medijatora. Zbog nespecifičnosti simptoma često se sa dijagnozom NET kasni u rasponu od 2-3 godine.

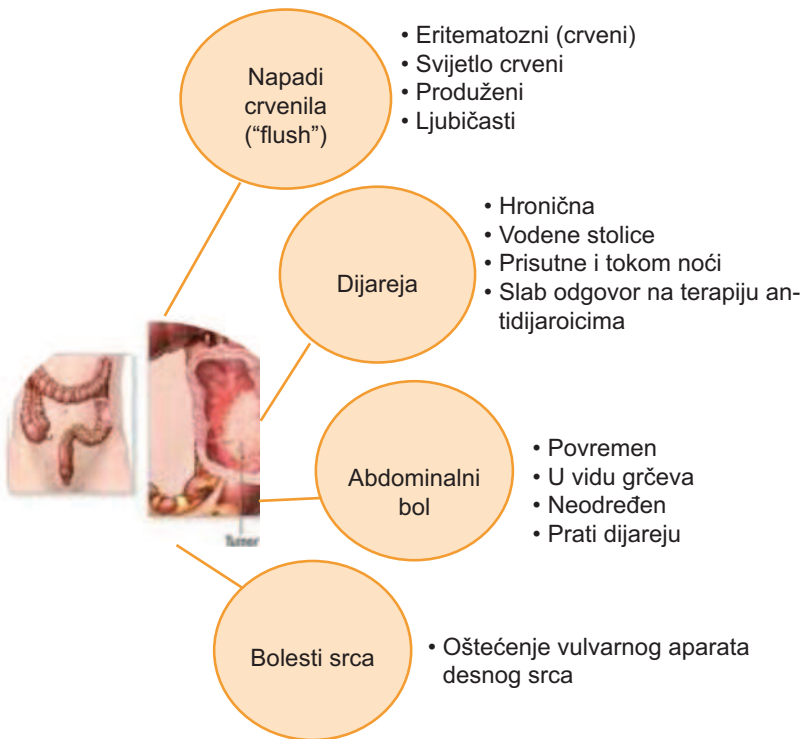
### Karcinoidni tumori

- Čine 2/3 gastroenteropankreatičnih-neuroendokrinih tumora (GEP-NET).

Karcinoid najčešće zahvata tanko crijevo, naročito ileum i najčešći je malignitet slijepog crijeva. Mnogi karcinoidi su asimptomatski i često se otkrivaju pri hirurškim intervencijama urađenim iz drugih razloga. Slučajno otkriveni karcinoidi su česti. Takođe, često ne daju simptome dok ne metastaziraju (33). S druge strane neki od njih, iako veoma mali, mogu da izazovu značajne simptome izazvane sekrecijom hormona. Oko 10% (34) karcinoida, naročito srednjeg crijeva sekretuje ekscesivne količine hormona i biogenih amina, prvenstveno serotonin (5-HT) ili supstancu P (34) prouzrokujući grupu simptoma nazvanu karcinoidni sindrom (slika3):

- crvenjenje tzv. “flushing”
- dijareja
- bronhospazam ili vizing
- desnostrane srčane mane i srčana insuficijencija
- abdominalni grčevi
- periferni edemi
- srčane palpitacije (35)

Ovo su simptomi i znaci klasičnog karcinoidnog sindroma, ali se kod nekih pacijenata mogu javiti samo neke od ovih manifestacija. U okviru sindroma se mogu javiti i: gubitak u težini, pojačano znojenje i kožne promjene slične pelagri.



*Slika 3: Karcinoidni sindrom*

## Napadi crvenila lica ( “flushing”)

Mehanizam nastanka flaševa nije u potpunosti razjašnjen. Mogu biti spontani ili provocirani a uzroci provokacije su brojni: stres (fizički i psihički), infekcija, alkohol, izvjesne vrste hrane (jako začinjena hrana), neki lijekovi (npr. injekcije kalcijuma, kateholamina i pentagastrina) (34). Danas se smatra da su medijatori odgovorni za nastanak flaševa tahikinini - supstancija K, supstancija P neuropeptid K, kao i kalikrein i bradikinini, kod pojedinih i histamine (35). Eritomatozni - crveni tip flašinga, najpoznatiji, manifestuje se naglim, difuznim, crvenim flašom koji zahvata lice, vrat i gornji dio grudi. Flaševe kože lica treba razlikovati od idiopatskog flaša koji počinje rano tokom života i traje godinama, kao i od menopausalnih vreljih flaševa (valunzi) koji obično zahvataju cijelo tijelo i praćeni su intezivnim preznjavanjem. Eritematozni flaš kratko traje, 1-5 min. Nekada bude praćen osjećajem toplote i lupanjem srca (slika4).



*Slika 4: karcinoidni flaš, često tamno crven, na licu i gornjim partijama grudnog koša. Često je praćen telenagiektazijama na nosu i obrazima.*

Advanced Course in Diagnosis and treatment of NET's, Uppsala, Sweden, 2010.

Zahvaljujući: Prof Eva Tiensuu Janson, Uppsala, Sweden 2010.



*Slika5: Kožne promjene kod pacijenta sa glukagonomom.*

Advanced Course in Diagnosis and treatment of NET's, Uppsala, Sweden, 2010.

Zahvaljujući: Prof Barbro Eriksson, Uppsala, Sweden, 2010.

Teleangiectazije su česte promjene na koži (Slika 6). Očekuju se kod ponavljanih flaševa tokom dužeg perioda, naročito kod pacijenta sa tumorima porijekla prednjeg crijeva.



*Slika6: Pacijentkinja sa telenagiektazijama koje su naročito izražene na licu, prednjoj strani vrata, donjim partijama leđa, na koži iznad sternum, grudnom košu i dorzumu šaka.*

Could it Be Neuroendocrine Tumour (NET)?

Detecting the Differences-Connecting the Clues, februar 2011.

Zahvaljujući: Dr Rodney Pommier, 2009.

Hronična ekspozicija visokim koncentracijama serotonina dovodi do zadebljanja srčanih valvula, što vremenom može da dovede do kongestivnog srčanog oštećenja. Ekscesivno lučenje serotonina dovodi do deficita niacina i pelagre koja je udružena sa dermatitisom, demecijom i dijarejom (1).

Dijareja se javlja kod 30-80% pacijenata sa karcinoidnim sindromom (35). Smatra se da je serotonin glavni medijator u nastanku proliva i to tako što stimuliše crijevni motilitet kao i sekreciju elektrolita i vode u crijevima posredstvom svojih 5-HT<sub>2A</sub> receptora (36).

Karcinoidna bolest srca je jedinstvena manifestacija karcinoidnih tumora koja nastaje kod 10-20% pacijenata kao posledica fibroznih promjena tj. pločastih zadebljanja endokarda valvula, pretkomore i komore desnog srca, što za posledicu ima stenozu i insuficijenciju zalistaka (37).

Zahvaljujući primjeni biološke terapije sa analogima somatostatina kao i interferona  $\alpha$  koji kontrolišu oslobađanje hormonskih medijatora, uznapredovala karcinoidna bolest srca danas je sve rjeđja. Karcinoid pluća može da dovede do oštećenja u lijevom srcu (38). Pored fibroze u srcu može doći i do fibroze u drugim organima napr. intraabdominalna i retroperitonealna fibroza, fibrozna okluzija mezenteričnih arterija i vena i dr.

Karcinoidna kriza može da nastane spontano ili da bude izazvana indukcijom anestezije, embolizacionim terapijskim procedurama zbog metastatske bolesti jetre, hemioterapijom ili infekcijama. To je veoma teško stanje koje može ugroziti život pacijenta a nastaje kao posledica naglog i masivnog oslobađanja hemijskih medijatora sa izrazitim pogoršanjem kliničke slike, pojavom izrazitih flaševa, proliva, hipotenzije, hipertermije i tahikardije (39). Na sreću danas se rijetko srijeće zahvaljujući liječenju analogima somatostatina.

Ektopična sekrecija ACTH i/ili CRH može dovesti do nastanka ektopičnog Kušingovog sindroma, naročito kod karcinoidnih tumora pluća i timusa (39).

Kod karcinoida porijekla prednjeg crijeva može doći i do ektopične sekrecije GHRH i nastanka akromegalije.

## Pankreasni neuroendokrini tumori (pNET)

pNET čine oko 1/3 gastroenteropankreatičnih-neuroendokrinih tumora (GEP-NET). Pankreasni NET (pNET) se razlikuje od uobičajenog kancera pankreasa, adenokarcinoma koji potiče iz egzokrinog pankreasa. Oko 95% pankreasnih tumora su adenokarcinomi; samo 1-2% klinički značajnih neoplazmi pankreasa su GEP-NET. Oko 70-80% pNET su funkcionalni, sekretuju hormone koji utiču na pojavu simptoma. Oko 15-30% su nesekretorni ili nefunkcionalni koji ne sekretuju ili količina i vrsta hormona koju sekretuju ne dovode do pojave kliničkog sindroma, kao na primjer pankreasni polipeptid (PPoma), hromogranin A i neurotenzin (32).

**Funkcionalni tumori** se često klasifikuju prema hormonu koga najviše sekretuju, kao na primjer:

- ✧ **Gastrinoma** : karakteriše ga hipersekrecija gastrina koji prouzokuje Zollinger-Elison sindrom sa velikim, multiplim i rekurentnim peptičkim ulceracijama želuca, duodenuma i tankog crijeva i dijarejama. Oko 10% pacijenata ima samo uporne dijareje. Maligni su u 90% slučajeva. Javljaju se u IV ili V deceniji života, nešto češće kod muškaraca (3:2) i u oko 25% slučajeva u sklopu MEN I sindroma. Terapija izbora je antisekretorna terapija: omeprazol (inhibitor protonske pumpe), oktreotid (somatostatinski analog) i/ili hirurško odstranjenje (40).
- ✧ **Insulinoma**: najčešći funkcionalni endokrini tumor pankreasa (70-75%), nešto češći kod žena (3:2) i u oko 90% slučajeva benignan. Obično je manji od 3cm i javlja se multiplo, posebno ako je u sklopu MEN I sindroma (10%). Kliničku sliku mu obilježava tzv. Whipple-ov trijas: hiperinsulinemijske krize gladi, hipoglikemija ispod 50mg/dl i smirivanje simptoma nakon uzimanja hrane ili davanja glukoze. Simptomi hipoglikemije mogu se podijeliti u dvije grupe: neuroglikopenijske (konfuzija, psihička tupost, grčevi, karakterne promjene, koma) i kateholaminske (palpitacije, tremor, tahikardija). Terapija je hirurška enukleacija ako je manji do 2cm ili parcijalna/radikalna pankreatična resekcija ako je veći, a u malignim i metastaskim slučajevima, kao i većina ovih tumora tretira se streptozotocinom, dakarbazinom, doksorubicinom ili 5-fluorouracilom (41).
- ✧ **Glukagonoma** (slika5): Čini svega oko 1% ovih tumora, češći je kod žena i oko 60-70% ima maligni tok. Može pokazivati i dodatno prisustvo PP i G ćelija. Njegov istoimeni sindrom je prepoznatljiv po pojavi teškog dermatitis (nekrolitičnog migratornog eritema u distalnom dijelu abdomena, perineumu i na nogama), blagog dijabetesa (abnormalnog testa glukozne tolerancije), angularnog stomatitisa, pojavom normocitne,

normohromne anemije i gubitkom težine. Povremeno se opisuje pojava depresije, suvog i crvenog jezika, teških infekcija, kao i venske tromboze. Najčešće se liječi oktreotidom (42).

- ✧ **VIPoma:** produkuje velike količine vazoaktivnog intestinalnog peptida koji može da prouzorkuje Verner-Morrison-ov sindrom (vodena dijareja, hipokalijemija, ahlorhidrija ili hipohlorhidrija WDHA ili tzv. pankreasna kolera). Treći je po zastupljenosti među ovim tumorima (manje od 5%), u oko 70% pokazuje maligni klinički tok. Obično je solitaran, pretežno se nalazi u repu ili tijelu pankreasa, često je većih dimenzija. Budući da je u trenutku otkrivanja u 50% slučajeva sa metastazama, streptozotocid ili oktreotid su terapija izbora (42).
- ✧ **Somatostatinoma:** veoma rijedak, solitaran maligni tumor, obično u periampularnom region pankreasa (češći je u duodenumu). Pacijenti obolijevaju između V i VII decenije života. Somatostatinoma sindrom je nespecifičan i teško se dijagnostikuje a karakterišu ga: dijabetes, gubitak težine, steatoreja, gastrična hipohlorhidrija, holelitijaza (42).
- ✧ **Karcinoid (serotoninoma):** pankreasa je rijedak, čije enterohromafine ćelije (Kulchitsky ćel.) produkuju 5-hidroksitriptamin i ukoliko ga sekretuju izazivaju pojavu istoimenog sindroma. To je primjer tumora sa ektopičnom neoplastičnom produkcijom peptida/hormona koji se ne luče od strane normalnih insulocita. Dva najčešća takva tumora su pankreatični ACTH-oma (do sada objavljeno oko 80 takvih tumora) i parathyrinoma, često u sklopu MEN I sindroma, kao i rjeđi tumori: calcitoninoma, GFR-oma (Growth hormone releasing factor-produkujući tumor), CCK-oma (holecistokinin), neurotensinoma, MSH-oma i dr. Suprotno, neki ekstrapankreatični tumori mogu pokazivati dijabetogene efekte, ali je to obično paraneoplastična hormonska aktivnost (42).

**Nefunkcionalni tumori pankreasa** čine oko trećinu tumora pankreasa, pretežno se nalaze u glavi, vratu i procesus uncinatusu pankreasa, a oko 50-70% pokazuje maligni klinički tok sa oko 50% petogodišnjeg preživljavnja. To su tumori koji nemaju povišene vrijednosti hormona/peptida u krvi (RIA metodom), ali mogu biti produktivni pa se određuje njihov hormonalni imunofenotip (tkivno imunohistohemijsko ispitivanje) a mogu biti i ne-produktivni (celularno nediferentovani, anaplastični neuro-endokrini tumori). Tumori mogu biti nefunkcionalni usled insuficijentne sekrecije hormona, funkcionalno abnormalne sekrecije ili brze degradacije u krvi. Oni obično klinički daju sliku malignog tumora pankreasa, tj. gubitak težine, opstruktivni ikterus, intestinalnu obstrukciju, krvarenje, rekurentni pancreatitis (42).

## Gastrointestinalni NET

Procjena incidencije intestinalnih NET je oko 2-2,4/100 000, češće kod žena. Dok NET kod ezofagusa čini svega 0, 05% GEP-NET koji se uglavnom javljaju kod muškaraca u 6. i 7. oj deceniji života, dotle NET želuca čini 2-4% (u Japanu oko 30% svih NET), a ilealni NET oko 25% i NET apendiksa oko 20% tumora sa sličnom učestalošću kod žena i muškaraca. Rektalni slabo diferentovani karcinomi uglavnom se javljaju kod muškaraca (42).

- ✧ **NET jednjaka:** najčešće se radi o slabo diferentovanim karcinomima ili mješovitim endokrino-egzokrinim karcinomima distalne trećine jednjaka. Prepoznaju se kao velike ulcero-vegetativne mase sa dubokom invazijom u paraezofagelna tkiva i regionalne limfne čvorove. Dobro diferentovani NET su polipoidni i manji od 4 cm u prečniku, afunkcionalni, često udruženi sa Barrett metaplazijom i/ili adenokarcinomom. Mogu dovesti do hiperkalcemije, kao i da imaju ADH i/ili VIP sekreciju. Kod dobro diferentovanih preživljavanje je oko 5,5 godina, za razliku od slabo diferentovanih, gdje je manje od 6 mjeseci.
  
- ✧ **NET želuca:** danas se razlikuju 4 tipa, od čega su tri tipa dobro diferentovani tumori ECL (histamin-produkujućih ćelija) i tip slabo diferentovanih karcinoma.
  1. Tip 1 (CAG-asocirani tip) koji se javlja na terenu hroničnog atrofičnog korpusnog gastritisa (CAG) autoimmune patogeneze, pretežno kod žena u 5. i 6. deceniji. Po pravilu prognoza je dobra, a rijetke LN metastaze se vide kod tumora većih od 2cm (40).
  2. Tip2 (MEN1 ili ZES-asocirani) je гастриčni NET udružen sa MEN I sindromom (sindrom multiple endokrine neoplazije tip1), u sklopu čega se razvija Zollinger-Ellison-ov sindrom (ZES), tj. genetski je determinisan.
  3. Tip 3 ili sporadični (CAG ili MEN1 asocirani) гастриčni NET su solitarni tumori koji su u 30% slučajeva veći od 2cm i po pravilu su dobro diferentovani. Češći su kod muškaraca, prosječno od 55 godina, a kada su veći od 2cm invazivni su.



4. Tip 4 ili slabo diferentovani NET karcinomi su rijetki, afunkcionalni tumori, češći kod strajjih muškaraca u vidu velikih ulcerantnih masa, koji po pravilu rijetko ekspimiraju hromograninA, ali redovno sinaptofizin. Loše su prognoze, sa preživljavanjem manjim od godinu dana.

- ✧ **NET duodenuma i proksimalnog jejunum:** razlikuju se najmanje 5 tipova NET sa ovom lokalizacijom: gastrinomi sa ili bez ZES (čine oko 30%), somatostatinomi (20%) sa ili bez neurofibromatoze tip 1 (NF1), serotonin ili kalcitonin-produkujući NET, slabo diferentovani karcinomi i ganliocitični paragangliomi. Specifičnim neuroendokrinim markerom NET duodenuma se smatra ksenin (xenin) ali se veoma rijetko koristi.
- ✧ **NET distalnog jejunum, ileuma i Meckelov-og divertikuluma:** karcinoidi su dobro diferentovani NET ove regije. Nisu hereditarni. Simptomi su izazvani lokalnim rastom (opstrukcija, subileus) ili sistemskim hormonskim/peptidnim, u prvom redu serotoninским efektima (karcinoidni sindrom). Petogošnje preživljavanje je kod oko 50-60% pacijenata bez metastaza ili 35% sa jetrenim metastazama (43).
- ✧ **NET apendiksa:** dobro diferentovani karcinomi su najčešće viđeni u apikalnoj trećini sa veličinom 1-2cm i infiltracijom zida apendiksa. Na prognozu utiče veličina, lokalizacija na apendiksu, sa rizikom metastaza u limfnim čvorovima svega 1% kod tumora manjih od 2cm ali 30% kod tumora većih od 2 cm i po pravilu bez karcinoidnog su sindroma u metastatskoj fazi.
- ✧ **NET kolona, rektuma i presakralne regije:** većina od njih su dobro diferentovani submukozni sesilni NET (karcinoidi), veličine manje od 1cm u rektumu. Slabo diferentovani karcinomi su češći u kolonu i prosječno su oko 5cm veličine. Imunohistohemijski kolorektalni NET pokazuju ekspresiju sinaptofizina, CD56 i NSE, kao i glukagona, glicentina i PP, rijede motilina, neurotenzina, supstance P i enkefalina, ali obično ne hromogranina A.

## MEN SINDROMI

### (Sindromi multiple endokrine neoplazije)

MEN čine nekoliko tipova (najmanje tri) relativno rijetkih naslednih sindroma koji pokazuje autozomno-dominantni način transmisije sa inkompletnom penetracijom. Mogući su i sporadični slučajevi. Prezentuju se poliglandularnom endokrinom hiperplazijom ili tumorima. Može se desiti da neke manifestacije nedostaju ili su metahrone (ne javljaju se u isto vrijeme), nekada su poremećaji diskretni ili afunkcionalni. Dijagnostika je iz tih razloga često otežana i uvijek je potrebno cjelokupno ispitivanje endokrinološkog statusa (44). Najčešći i najbolje proučeni je MEN I ili Wermer-ov sindrom, koji se naziva i **“3P sinrom”** jer zahvata tri “P” žlijezde

(Paratireoidna, Pankreas, Pituitarna). Incidenca se u SAD procjenjuje na 1 u 20 000 osoba. Rijetko se ispoljava u djetinjstvu, a može se javiti i u 7. deceniji života. Ipak, 95% pacijenata ispolji hiperparatireoidizam prije 30. god. što može upućivati na ovaj sindrom. Malignitet je rijedak prije 30. godine života i obično je povezan sa pankreasnim (naročito gastrinoma) ili timusnim tumorima. MEN II (Sipple-ov ili MEN II A sindrom) i MEN II (muko-kutani MEN IIB sindrom) su rijeđi, javljaju se ranije, obično u pubertetu.

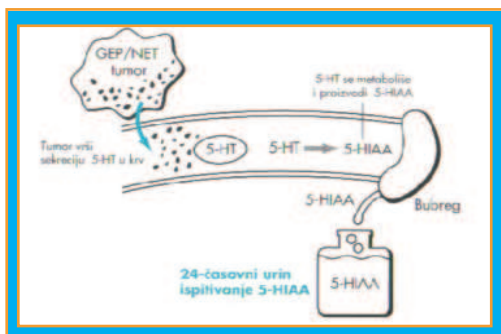
## DIJAGNOSTIKA

**Biohemijski markeri** koji se mogu koristiti u dijagnostici kao i praćenju toka bolesti i uspješnosti liječenja NET se dijele na specifične i opšte tumorske markere (Tabela 1) (45).

Organ u kome nastaje NET	Specifični marker	Nespecifični marker
GI sistem	Gastrin, CCK, GIP, VIP, motilin, glucagon, GRP, PP, GHRH, POMC, ACTH, serotonin	CgA, NSE, hCG
Ćelije pankreasnih ostrvaca	Insulin, gastrin, VIP, glucagon, SS, serotonin	CgA, NSE, hCG
Timus	SS, serotonin	CgA, NSE
Pluća	GRP, kalcitonin, SS, POMC, ACTH, ADH, serotonin, $\beta$ -hCG	
Jajnik	Serotonin, hCG, PTHrP, POMC, kalcitonin	CgA, NSE

**Tabela 1.** Česti tumorski markeri kod pacijenata sa NET.

CgA-hromogranin A; CCK-holecistokinin; GIP-gastrični inhibitory polipeptid; VIP-vazoaktivni intestinalni polipeptid; PP-pankreasni polipeptid; GHRH-oslobađajući hormone za hormone rasta; POMC-proopiomelanokortin; ACTH- adrenokr- tikotropni hormone; SS-somatostatin; GRP-“gastrin-releasing peptide”; ADH-antidiuretski hormone; hCG-humani horionski gonadotropin; PTHrP- “PTH-related protein”, NSE-neuron specifična enolaza.



Karcinoidi mogu da proizvode i izlučuju u različitoj mjeri serotonin, tahikinine, prostaglandine, kateholamine i histamine. **5-hidroksindol-sićetna kisjelina (5-HIAA)** je proizvod razgradnje serotoninina i može se mjeriti u sakupljenoj 24-časovnoj mokraći.

Mjerenje 5-HIAA u mokraći se široko koristi kao marker za dijagnozu i praćenje pacijenata sa karcinoidnim sindromom.

Izvjesne vrste hrane, kao i pojedini lijekovi mogu uticati na izlučivanje 5- HIAA, ukoliko se uzimaju neposredno prije ili tokom sakupljanja 24-časovne mokraće. Banane, avokado, ananas, šljive, lješnik, paracetamol, naproksen i kofein mogu da dovedu do lažno pozitivnih rezultata, a levodopa, aspirin, metildopa i fenotijazini mogu dovesti do lažno-negativnih rezultata (46).

Biohemijska dijagnoza insulinoma zahtijeva sledećih šest kriterijuma:

1. dokazana hipoglikemija u momentu simptoma (glikoza u krvi  $\leq 2,2$  mmol/l),
2. povećan/mjerljiv insulin u krvi ( $\geq 6$  mIU/ml) u momentu potvrđene hipoglikemije,
3. plazmatski/serumski nivoi C-peptida  $\geq 200$  pmol/l,
4. serumske koncentracije proinsulina  $\geq 5$  pmol/l,
5. serumske koncentracije  $\beta$ -hidroksibutirata (ketonska tijela) nemjerljive, tj.  $\leq 2, 7$  mmol/l,
6. odsustvo metabolita sulfonilureje preparata u urinu/serumu

Dalje ispitivanje podrazumijeva test gladovanja u trajanju od 72h, koji se sprovodi u bolničkim uslovima, i koji je zlatni standard u dijagnostici insulinoma.

Dijagnoza gastrinoma se postavlja na osnovu kliničke slike i mjerenja serumske koncentracije gastrina naštinu. Koncentracije gastrina su kod ovih pacijenata izrazito povećane (obično desetostruko), i praćene su povećanom bazalnom produkcijom želudačne kisjeline (BAO $>15$ mmol/h) i smanjenjem pH vrijednosti želudačnog sadržaja.

I drugi specifični hormonski marker imaju ulogu u slučaju postojanja specifičnih kliničkih sindroma, kao što su mjerenje VIP kod VIPoma, glukagona kog glukagonoma i serumskog somatostatina kod somatostatina (Tabela2).

**Tabela 2. Specifični tumorski marker kod NET.**

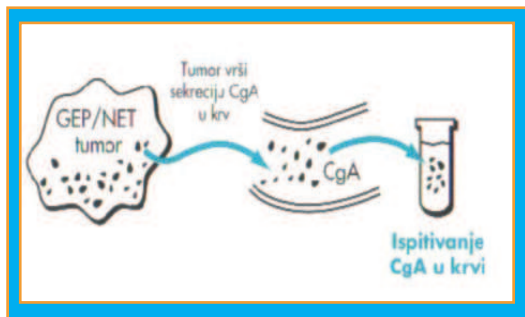
Tumor/sindrom	Tumorski marker	Rezultat testa
“Foregut” karcinoidi	5-HIAA u urinu	Povremeno
“Midgut” karcinoidi	5-HIAA u urinu, tahikinini u plazmi (supstancija P, neurokininA)	Najčešće
Insulinom	Insulin, proinsulin	
Gastrinom	Gastrin naštinu	
Glukagonom	Glukagon, PP	
VIPom	VIP, PHM	
PPom	PP	
Somatostatinom	SS	
Ektopična akromegalija	GHRH, GH, IGF-I	
Ektopični Sy Cushing	ACTH/CRH, urinarni kortizol	
Humoralna hiperkalcemija	PTH-rP	

5-HIAA-5-hidroksiindol-sirćetna kiselina; PP-pankreasni polipeptid; VIP-vazoaktivni intestinalni polipeptid; PHM-peptid histidin-metionin; SS-somatostatin; GHRH-oslobađajući hormone za hormone rasta; GH-hormon rasta; IGF-I-insulinu sličan faktor rasta I; ACTH-adrenokortikotropni hormone; CRH-kortikotropni hormone; PTHrP-“PTH-related protein”.

Nespecifični marker su zajednički za većinu GEP NET i ne mogu pomoći u odvajanju različitih NET. U kliničkoj praksi koristi se mjerenje koncentracije hromogranina A (CgA), neuron-specifične enolaze (47).

**Hromogranin A** je kisjeli glikoprotein sastavljen od 439 amino-kisjelina sa molekularnom masom od 49 kDa. Oslobađa se i u fiziološkim uslovima zajedno sa hormonima iz sekretornih granula, ali ga oslobađaju i neuroendokrini tumori u značajno većim količinama. Mjerenje CgA ne može pomoći u diferenciranju različitih NET. No, i pored toga, CgA se smatra najvažnijim tumorskim markerom

u krvi/serumu koji se koristi kako za postavljanje dijagnoze tako i za praćenje toka i uspješnosti liječenja NET (serijsko mjerenje CgA). Pokazana je značajna korelacija između serumskih koncentracija CgA i mase većine GEP NET izuzev kod gastrinoma (45). Kod većine gastrinoma se nalazi povećan CgA, čak i kada su tumori mali.



CgA može biti povišen i u nekim drugim oboljenjima kao što su: bubrežna insuficijencija i insuficijencija jetre (smanjen metabolički klirens CgA), atrofični gastritis, inflamatorne bolesti crijeva, ali i drugim negastrointestinalnim NET, kao na pr. feohromocitom.

Neuron-specifična enolaza (NSE) je izomer glikolitičkog enzima enolaze, koji je specifičan za neurone i neuroendokrine ćelije. Povećane serumske koncentracije NSE su specifične za slabiju diferencijaciju tumora (48).

I drugi biohemijski markeri se mogu koristiti u dijagnostici i praćenju NET, ali je njihova uloga ipak ograničena.

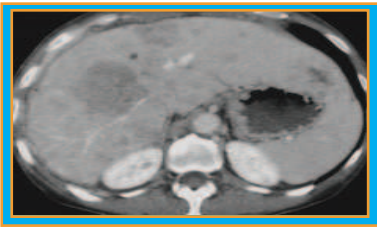
## VIZUELIZACIJA

Vizuelizacione procedure koje se koriste u dijagnostikovanju NET (49):

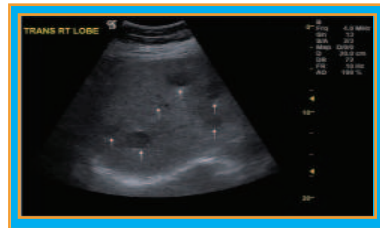
- Komjuterizovana tomografija (CT)
- Nuklearna magnetna rezonanca (NMR)
- Scintigrafija somatostatinskih receptora (SRS)
- Ultrasonografija
- Endoskopija(uključujući endoskopsku ultrasonografiju)

su najčešća dijagnostička vizuelizaciona sredstva koja se koriste za dijagnostiku NET. Koriste se i tokom praćenja pacijenata nakon hirurške resekcije tumora.

CT pregledom, koristeći kontrast, može da se detektuje oko 95% tumora većih od 3cm, ali ne i tumori manji od 1 cm. Standardne procedure kao što je CT i NMR omogućavaju dijagnostiku oko polovine primarnih tumora i imaju nešto veći dijagnostički uspjeh kada su u pitanju sekundarni depoziti (Slika7).



**Slika7.** CT abdomena  
*Atipični bronhijalni karcinoid u MEN  
I sa multiplim metastazama u jetri.*

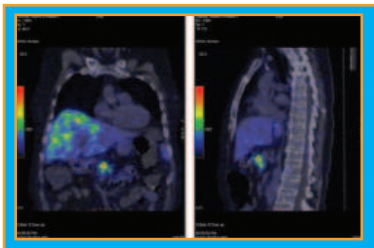


**Slika8.** EHO abdomena: *Metastaze  
NET u jetri.*

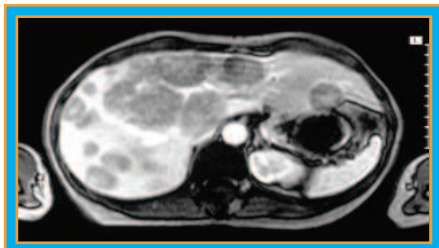
Prednost CT dijagnostike je u mogućnosti precizne lokalizacije tumora u odnosu na okolne strukture. Ipak, najsenzitivniji metod za dijagnostiku metastatske bolesti jetre je ultrasonografija koja može biti kombinovana sa biopsijom i histopatološkom verifikacijom (Slika8).

Komjuterizovana tomografija i nuklearna magnetna rezonanca se mogu koristiti za dijagnostikovanje metastaza u jetri (Slika10), metastatski izmijenjenih limfnih žlijezda u abdomenu i za lokalizaciju tumora pluća i medijastinuma.

Pozitronska emisiona tomografija (PET), uz korišćenje 5-HTP (5-hidroksitriptofana) obilježenog sa  $^{11}\text{C}$  je dokazano efikasan metod u lokalizovanju karcinoidnih tumora veličine oko 0,5 cm. Istovremeno ova metoda obezbjeđuje i informacije o metabolizmu tumora jer je 5-HTP prekursor u sintezi serotonina (Slika9).

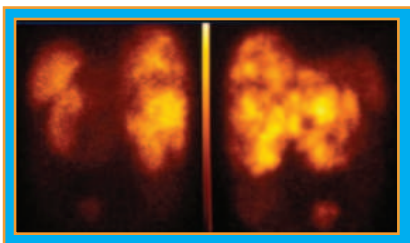


*Slika9. PET scan sa 68Ga-DOTA-Octreotide kod pacijenta sa "midgut carcinoidom". Detektuju se metastaze u jetri i LN.*



*Slika10. NMR abdomena: metastaza NET u jetri*

Scintigrafija somatostatinskih receptora (SRS) se koristi zbog stažiranja i terapijskog pristupa. Spajanjem analoga somatostatina sa radiofarmakom 125 natrijum jodida ( $^{125}\text{I}$ ), 131 natrijum jodida ( $^{131}\text{I}$ ) ili indijuma ( $^{111}\text{In}$ ) omogućava uočavanje tumora. Danas se najviše koristi OctreoScan intravenskim aplikovanjem  $^{111}\text{In}$ Indijumom obilježenog pentetreotida (konjugat oktreotida). Somatostatinski receptori sa visokim afinitetom su pronađeni kod 80-100% NET, te je visoko senzitivna u detekciji NET. Ovi receptori se nalaze i na primarnim i na metastatskim tumorima. Dijagnostički limit predstavljaju tumori koji ne ekspimiraju somatostatinske receptore tip 2 i tip 5 (oko 10%) i ukoliko su manji od 0,5 cm. Korišćenje radioobilježenih analoga somatostatina omogućava i receptorski specifičnu radijacionu terapiju ćelija koje ekspimiraju somatostatinske receptore.



*Slika11. Octreoscan® pacijenta sa "midgut carcinoidom". Metastaze u jetri.*

Značaj rane dijagnostike NET je jasno naglašen novom klasifikacijom Svjetske zdravstvene organizacije. Pacijent koji ima tumor u ranom stadijumu ima značajno duže preživljavanje u odnosu na pacijenta sa uznapredovalom bolešću.



## TERAPIJA

Zavisi od brojnih faktora kao što su tip tumora, TNM grupe kojoj tumor pripada, zahvaćenosti jetre metastazama, funkcionalnosti tumora, dostupnosti različitih terapijskih modaliteta i zahtijeva multidisciplinarni pristup. Može biti kurativna i palijativna. Observacija je moguća kod ne-funkcionalnog NET-a. Većina bolesnika se liječi kombinacijom hirurškog, PRRT (peptide receptor radionuclide therapy tj. radionuklidna terapija usmjerena na peptidne receptore) i medikamentoznim sredstvima (Tabela3).

*Tabela 3: Terapija NET*

### Terapijske opcije za liječenje NET

#### Hirurško liječenje

- Kurativno ( rijetko), ablativno (češće)

#### Debulking

- Radiofrekventna ablacija
- Embolizacija/hemoembolizacija/radioembolizacija

#### Medikamentozno liječenje

- Hemioterapija
- Biološka terapija
  - Analozni somatostatina
  - $\alpha$ -interferon
  - m-TOR inhibitori
  - VEGF R inhibitori
  - Drugi

#### Radioterapija

- Eksterna (kosti, mozak)
- Ciljana radioterapija sa analogima somatostatina vezanim za beta emitere ili emitere Augerovih elektrona

m-TOR - the mammalian target of rapamycin

VEGF R - Vascular endothelial growth factor receptor

**Hirurški pristup** predstavlja jedini vid liječenja NET intestinalnog trakta koji dovodi do izlječenja. Hirurški tretman zavisi od lokalizacije i prirodnog toka bolesti.

U liječenju bolesnika sa NET-om prvo se mora uspostaviti kontrola nad hormonskom sekrecijom i/ili njenim efektima. **Simptomatska terapija** ovih oboljenja se sastoji u primjeni biološke terapije, korišćenjem analoga somatostatina (SSA) i/ili interferona, kao i drugih terapijskih postupaka usmjerenih ka liječenju i korekciji poremećaja nastalih kao posljedica hormonskog ekscesa (43).

## Analozi somatostatina

Somatostatin je mali ciklični peptidni hormon, koji se u ljudskom organizmu nalazi u dva oblika: SRIF-14 (sadrži 14 aminokisjelina) i SRIF-28 (28 aminokisjelina). Svoje različite efekte na različitim organskim sistemima, ispoljava posredstvom somatostatinskih receptora (SSTR). Opisano je pet različitih podtipova označenih kao SSTR<sub>1-5</sub>. Njihovo prisustvo je dokazano u sluzokoži cijelog gastrointestinalnog sistema. Somatostatin ima ihibitorno dejstvo na peristaltiku, sekreciju intestinalnih hormona od strane intestinalnih endokrinih ćelija i sekreciju resorpcije crijevnog soka. Prisutna je značajna ekspresija ovih receptora u NET gastrointestinalnog trakta i pankreasa (49) (u preko 80% slučajeva uočeno je prisustvo SSTR<sub>2</sub>). Preko SSTR se može uticati na inhibiciju tumorske sekrecije peptidnih hormona i tumorskog rasta primjenom prirodnog somatostatina ili njegovih analoga. Obzirom da prirodni somatostatin ima kratak poluživot (2-3min), koriste se tzv. sintetski analozi somatostatina (SSA). Oktreotid je sintetski oktapeptid, koji se može aplikovati potkožno (2-3 puta na dan), ili putem kontinuirane intravenske infuzije (nekoliko sati ili dana), ili kao oblik sa sporim oslobađanjem koji se aplikuje na svake 4 nedjelje. Još jedan ciklični analog, lanreotid daje se na 10-15 dana intramuskularno, ili jedan put u 4 nedjelje subkutano. Oktreotid i lanreotid imaju visoki afinitet za SSTR<sub>2</sub> i SSTR<sub>5</sub>, pokazuju mali afinitet ka SSTR<sub>3</sub>, a za SSTR<sub>1</sub> i SSTR<sub>4</sub> ne pokazuju afinitet (50).

Upotreba analoga somatostatina kod oko 60% pacijenata dovešće do kompletnog nestanka tipičnog karcinoidnog flaša, smanjiti njegov intezitet u preko 85% i frekvenciju javljanja do 50%, čime se značajno poboljšava kvalitet života. Dijareja se može zaustaviti kod 30%, a značajno smanjiti njeno javljanje kod 75% slučajeva. Kako bi se ispitala bezbjednost i efikasnost primjene analoga somatostatina, terapiju je potrebno započeti primjenom kratko djelujućeg oktreotida.

Neželjene efekte, koji nastaju nakon nekoliko nedjelja, čine abdominalni bol, nadutost i ponekad steatoreja. Kasni neželjeni efekti su nastanak kamena u žučnoj kesi i uporne steatoreje (koje dovode do deficit vitamina D, vitamina B<sub>12</sub> i malapsorpcije kalcijuma).

Što se tiče upotrebe analoga somatostatina kao **antiproliferativnog** medikamenta u liječenju GEP NET nedavno je objavljena placebo kontrolisana studija kod bolesnika sa dobro diferentovanim neuroendokrinim tumorima crijeva. Pokazano je da primjena dugodjelujuće formulacije oktreotida smanjuje rizik od progresije bolesti za 66% kao i da je tokom šest mjeseci primjene lijeka stabilizacija bolesti postignuta kod 67% bolesnika. Bolji rezultati su postizani kod bolesnika sa manjom zahvaćenošću jetre ili ukoliko je učinjena resekcija primarnog tumora (51).

## Interferon- $\alpha$

Poznato je da interferon posjeduje antivirusne i antitumorske osobine. Opisano je pet grupa interferona. Rekombinantni interferon- $\alpha$  2a (RoferonA) i interferon- $\alpha$  2b (Intron A) su najčešće korišćeni interferoni u liječenju NET gastrointestinalnog trakta i pankreasa (52). Efekti interferona- $\alpha$  posredovani su interferonskim receptorima tip I. Antitumorski efekat interferona- $\alpha$  obuhvata antiproliferativne, apoptotičke, diferencijacione i antiangiogene imunomodulatorne mehanizme. Takodje podstiče nastanak fibroze unutar metastaza u jetri (53).

Smanjenje simptoma i poboljšanje kvaliteta života se postiže kod oko 40% oboljelih. Blaži neželjeni efekti su simptomi slični gripu (dobro reaguju na primjenu paracetamola), gubitak apetita, gubitak u težini i umor. Teži neželjeni efekti su oštećenje koštane srži (31%), hepatotoksičnost (31%), autoimmune bolesti, depresija i dr. mentalni poremećaji.

## Hemioterapija

Hemioterapija se primjenjuje kod bolesnika sa progresivnom bolešću i gdje postoji više metastaza i kod kojih nije indikovano hirurško liječenje. Tip hemioterapije zavisi od porijekla primarnog tumora i njegove histološke diferencijacije.

## Lokoregionalne ablativne metode u liječenju metastaza GEP NET u jetri

Primjena vaskularne okluzije predstavlja vid liječenja u svrhu ishemije metastaza u jetri. U upotrebi su hirurško podvezivanje hepatične arterije, prolazna hepaticna ishemija ili sekvencijalna hepaticka dearterijalizacija.

## Transarterijska hemoembolizacija (TAHE)

Rezervisana je za bolesnike sa uznapredovalim GEP tumorima koje nije moguće liječiti hirurškim metodama. Kod progresivnih ili simptomatskih tumora tankog crijeva sa metastazama ograničenim na jetru, hemoembolizacija se može predložiti kao prvi izbor u liječenju (54).

## Destrukcija tumora primjenom ablativnih metoda

Radiofrekventna i laserska ablacija

Ablacija in situ se koristi kod bolesnika sa primarnim ili sekundarnim tumorima jetre, kao i monoterapija ili u kombinaciji sa resekcijom jetre. Radiofrekventna ablacija se sprovodi primjenom visokofrekventnom, naizmjeničnom strujom. Veličina i broj metastaza su ograničavajući faktori, naime potrebno je da promjene budu manje od 35mm i da ih bude manje od pet (55).

Primjena toplotne ablacije laserom pokazala je ohrabrujuće rezultate u liječenju GEP metastaza u jetri (56).

Ultrazvukom vodjena perkutana primjena alkohola dovodi do tromboze malih krvnih sudova, koagulacione nekroze i formiranja fibroznog i granulacionog tkiva. Koristi se za liječenje promjena od 3-5cm sa promjenljivim odgovorom.

## Radionuklidna terapija usmjerena na peptidne receptore

Većina GEP tumora eksprimira SSTR<sub>2</sub> receptore. Modifikacijom oktreetida dobijen je oktreetat sa spovećanim afinitetom vezivanja za SSTR<sub>2</sub>. Pronalazak i razvoj helatora kakav je DOTA (tetra-aza-cyclododecane-N N'N''N'''-tetra-acetate), omogućio je kombinovanje sa trovalentnim jonima metala (indijum, galijum, itrijum, lutecijum) poboljšavajući mogućnosti njihove primjene u dijagnostičke (scintigrafija usmjerena na somatostatinski receptor) i terapijske svrhe. Ova metoda pokazala se kao veoma efikasna u detekciji čak i vrlo malih NET. Ranije su upotrebljevale velike doze indijuma-111. Veoma dobri rezultati postignuti su upotrebom [<sup>177</sup>Lu-DOTA-Tyr3] oktreetata (57). Kompletna remisija je postignuta kod 2% bolesnika, djelimičan odgovor kod 26%, djelimičan odgovor sa smanjenjem tumora za 25-50% kod 19% bolesnika, stabilizacija bolesti kod 35% a progresija kod 18% bolesnika u nevedenoj studiji (57).

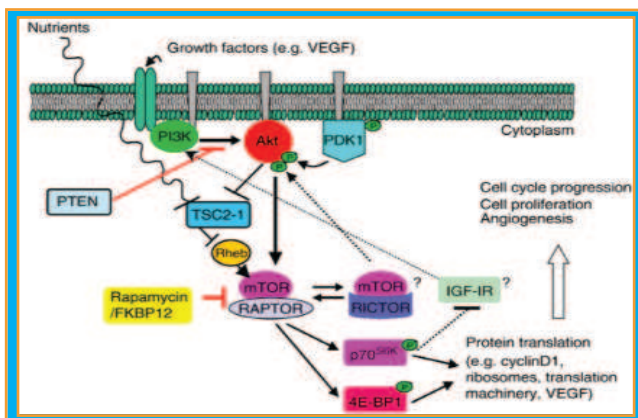
## Novi lijekovi u liječenju NET

Neuroendokrini tumori posjeduju specifičnu tumorsku vaskularizaciju sa velikom ekspresijom proangiogenih molekula kao što je VEGF (Vascular endothelial growth factor) i ekspresiju određenih tirozin kinaznih receptora, kao što je receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR), receptor za faktor rasta sličan insulin (IGFR) i komponente nishodnog signalnog puta PI3K-AKT-mTOR. Svi oni se koriste kao mete za nove lijekove.

Trenutno se sprovode kliničke studije sa više antiangiogenih agenasa, koji se mogu podijeliti u tri grupe:

1. VEGF monoklonsko antitijelo bevacizumab,
2. mali molekuli koji inhibiraju receptorske TK domene VEGF i PDGFR (Plateled-derived growth factor receptor), kao što je SU 11248 ili sunitinib, sorafenib i valatanib, i
3. drugi molekuli sa različitim antiangiogenim mehanizmima, kao što je talidomid i endostatin.

mTOR (the mammalian target of rapamycin) je serin-treonin kinaza koja učestvuje u regulaciji apoptoze, proliferacije i ćelijskog rasta preko modulacije progresije ćelijskog ciklusa (58). Postoje pouzdani klinički dokazi da mTOR kompleks može igrati važnu ulogu u NET. Sirolimus (rapamicin) i njegovi derivati temsirolimus i everolimus su imunosupresivni makrolidi koji blokiraju mTOR i imaju potencijalnu antiproliferativnu aktivnost kod različitih kancera.

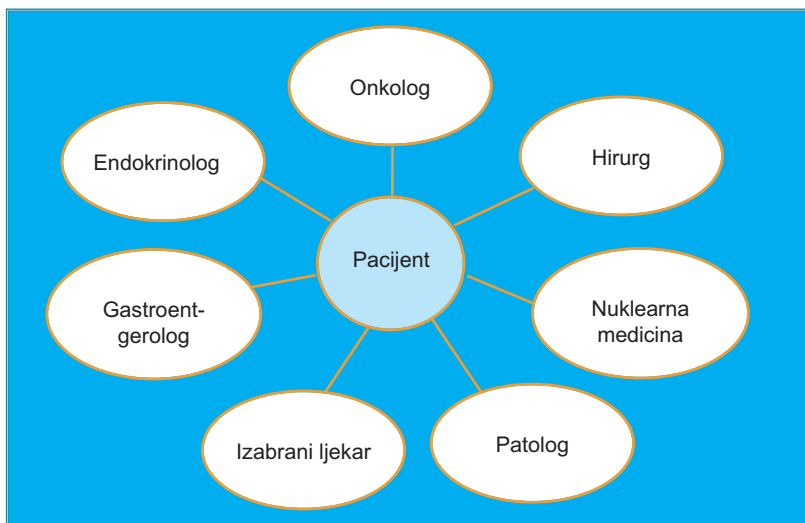


Primjena multireceptorskih somatostatinskih analoga kao što je SOM230 (pasireotid) i himeričkih molekula kao što je dopastatin (kombinacija analoga somatostatina i dopaminskog agoniste), predstavlja novu terapijsku generaciju lijekova zasnovanu na endokrinim principima.

## ZAKLJUČAK

Poštovane kolege, biće mi izuzetna čast i zadovoljstvo ako Vam ovaj podsjetnik na neuroendokrine tumore posluži tokom rada u Vašim ambulantomama. A biću izuzetno srećna ukoliko nekog od Vas, ovim podsjećanjem na NET inspirišem da im se dublje posvetite i budete važan dio tima.

## NET multidisciplinarni tim



## LITERATURA:

1. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, et al. "Guidelines for management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours". 2005;54(Suppl 4):1-16.
2. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. U one hundred years after "Carcionid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Onkol.* 2008; 26: 3663–3072.
3. Vinik AI, Renar IP. Neuroendocrine tumors of carcinoid variety. In: De Groot L, ed. *Endocrinology.* 3rd ad. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1995:2803–2814.
4. Kaltsas GA, Besser GM, Gorssman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev.* 2004;25:458-511.
5. Warner, R. R. P. (2005). "Enteroendocrine Tumors Other Than Carcinoid: A Review of Clinically Significant Advances". *Gastroenterology* 128 (6): 1668–1684
6. Modlin, I. M.; Shapiro, M. D.; Kidd, M. (2004). "Siegfried oberndorfer: Origins and perspectives of carcinoid tumors". *Human Pathology* 35 (12): 1440–1451.
7. Arnold R, Göke R, Wied M, Behr T (2003). "Chapter 15 Neuroendocrine Gastro-Entero-Pancreatic (GEP) Tumors". In Scheppach W, Bresalier RS, Tytgat GNJ. *Gastrointestinal and Liver Tumors.* Berlin: Springer. pp. 195–233.
8. Öberg, K.; Castellano, D. (2011). "Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors". *Cancer and Metastasis Reviews* 30: 3–7.
9. Modlin IM, Moss SF, Chung DC, Jensen RT, Synderwine E. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1282-1289.
10. Kaplan LM. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 13th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1994:1535-1542.
11. Rorstad O. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *J Surg Oncol.* 2005;89:151-160.
12. Creutzfeldt W. Carcinoid tumors: development of our knowledge. *World J Surg.* 1996;20:126-131.

13. Bosman FT, et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon, France: IARC Press; 2010.
14. Klimstra, D. S.; Modlin, I. R.; Coppola, D.; Lloyd, R. V.; Suster, S. (2010). "The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors". *Pancreas* 39 (6): 707–712.
15. Öberg, K.; Castellano, D. (2011). "Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors". *Cancer and Metastasis Reviews* 30: 3–7
16. Kimura, W.; Kuroda, A.; Morioka, Y. (1991). "Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas". *Digestive Diseases and Sciences* 36 (7): 933–942.
17. Tan, E. H.; Tan, C. (2011). "Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors". *World Journal of Clinical Oncology* 2 (1): 28.
18. Soga, J. (2003). "Carcinoids and their variant endocrinomas. An analysis of 11842 reported cases". *Journal of experimental & clinical cancer research* : CR 22 (4): 517–530.
19. Soga, J.; Yakuwa, Y.; Osaka, M. (1999). "Evaluation of 342 cases of mediastinal/thymic carcinoids collected from literature: A comparative study between typical carcinoids and atypical varieties". *Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia* 5 (5): 285–292.
20. Oberg, K.; Jelic, S.; Esmo Guidelines Working, G. (2008). "Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up". *Annals of Oncology* 19: ii102–ii103.
21. Beasley, M.; Brambilla, E.; Travis, W. (2005). "The 2004 World Health Organization classification of lung tumors". *Seminars in roentgenology* 40 (2): 90–97.
22. Gustafsson, B. I.; Kidd, M.; Chan, A.; Malfertheiner, M. V.; Modlin, I. M. (2008). "Bronchopulmonary neuroendocrine tumors". *Cancer* 113 (1): 5–21.
23. Massironi, S.; Sciola, V.; Peracchi, M.; Ciafardini, C.; Spampatti, M.; Conte, D. (2008). "Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system". - *World Journal of Gastroenterology* 14 (35): 5377.
24. Modlin, I. M.; Oberg, K.; Chung, D. C.; Jensen, R. T.; De Herder, W. W.; Thakker, R. V.; Caplin, M.; Delle Fave, G. et al. (2008). "Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours". *The Lancet Oncology* 9 (1): 61–72.
25. Metz, D. C.; Jensen, R. T. (2008). "Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors:



Pancreatic Endocrine Tumors”. *Gastroenterology* 135 (5): 1469–1492.

26. Griniatsos, J.; Michail, O. (2010). “Appendiceal neuroendocrine tumors: Recent insights and clinical implications”. *World Journal of Gastrointestinal Oncology* 2(4): 192.
27. C, C.; M, N.; V, M. (2004). “Primary hepatic carcinoid tumours”. *HPB: Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 6: 13–17.
28. Moriura, S.; Ikeda, S.; Hirai, M.; Naiki, K.; Fujioka, T.; Yokochi, K.; Goto-u, S. (1993). “Hepatic gastrinoma”. *Cancer* 72 (5): 1547–1550.
29. Soga, J. (2003). “Primary endocrinomas (carcinoids and variant neoplasms) of the gallbladder. A statistical evaluation of 138 reported cases”. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR* 22 (1): 5–15.
30. Soga, J.; Osaka, M.; Yakuwa, Y. (2001). “Gut-endocrinomas (carcinoids and related endocrine variants) of the breast: An analysis of 310 reported cases”. *International surgery* 86 (1): 26–32.
31. Murali, R.; Kneale, K.; Lalak, N.; Delprado, W. (2006). “Carcinoid tumors of the urinary tract and prostate”. *Archives of pathology & laboratory medicine* 130 (11): 1693.
32. Soga, J.; Osaka, M.; Yakuwa, Y. (2001). “Gut-endocrinomas (carcinoids and related endocrine variants) of the uterine cervix: An analysis of 205 reported cases”. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR* 20 (3): 327–334.
33. Jensen, R. T.; Berna, M. J.; Bingham, D. B.; Norton, J. A. (2008). “Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: Advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies”. *Cancer* 113 (7 Suppl): 1807–1843.
34. Kimura W, Kuroda A, Morioka Y (Jul 1991). “Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. Analysis of autopsy cases”. *Dig Dis Sci.* 36 (-7): 933–42.
35. Kvols LK. 2002. *Carcinoid Tumors and the Carcinoid Syndrome: What’s New in the Therapeutic Pipeline.* (The Carcinoid Cancer Foundation: Carcinoid Symposium 2002)
36. Fitzgerald TL, Smith AJ, Ryan M et al. Surgical treatment of incidentally identified pancreatic masses. *Can J Surg* 2003;46:413-418.

37. Nikou GC, Toubanakis C, Nikolaou P et al. VIPomas an update in diagnosis and management in a series of 11 patients. *Hepatogastroenterology* 2005;52:1259-1265.
38. Ilias I, Jorpy DJ, Pacak K et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotrophin secretion: twenty year's experience at the national Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:371-377
39. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol metab* 2006;91:371-377.
40. Grotzinger C. Tumour biology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2004;80(Suppl1):8-11.
41. Grant, C. "Insulinoma". *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005;19(5): 783-798.
42. Benson AB, Myerson RJ, and Sasson AR. *Pancreatic, neuroendocrine GI, and adrenal cancers. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach* 1-3th edition 2010.
43. Apodaca-Torrez Fr, Trivino T, Lobo EJ et al. Pancreatic insulinomas: diagnosis and treatment. *Arq gastroenterol* 2003;40:73-79.
44. de Herder WW, Krenning EP, van Eijck CH et al. Considerations concerning a tailored, individualized therapeutic management of patients with (neuro)endocrine tumours of the gastrointestinal tract and pancreas. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:19-34.
45. de Herder WW. Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21:33-41.
46. Kema IP, de Vries EG, Muskiet FA. Measurement of 5-HIAA in urine. *Ann Clin Biochem* 1995;32:102-104.
47. de Herder WW, Oberg K. Clinical and biochemical markers. In *A Century Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment*. 2007; Modlin I, Oberg K. Pp304-307.
48. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A et al. Chromogranin A, neuron-specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patient with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1999;86:858-865.
49. Tan, E. H.; Tan, C. (2011). "Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors". *World Journal of Clinical Oncology* 2 (1): 28.

50. Reubi JC, Kvols LK, Waser B et al. Detection of somatostatin receptors in surgical and percutaneous needle biopsy samples of carcinoids and islet cell carcinomas. *Cancer Res.* 1990;50:5959-5977.
51. Rinke A et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients metastatic neuroendocrine midgut tumors; a report from the PROMID study group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656-4663.
52. Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine tumors and their possible mechanism of action. *Yale J Biol Med* 1992;65:519-529.
53. Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine tumors and their possible mechanism of action. *Yale J Biol Med* 1992;65:519-529.
54. Roche A, Girish BV, de Baere T et al. Trans-catheter arterial chemoembolization as first-line treatment for hepatic metastases from endocrine tumours. *Eur Radiol* 2003;13:136-140.
55. Berber E, Flesher N, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg* 2002;26:1052-1056.
56. Dick EA, Joarder R, de Jode M et al. MR-guided laser thermal ablation of primary and secondary liver tumours. *Clin Radiol* 2003;58:112-120.
57. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH et al. radiolabeled somatostatin analog [<sup>77</sup>Lu-DOTA0, Tyr3] octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumours. *J Clin Oncol* 2005;23:2754-2762.
58. Vignot S, Faivre S, Aguirre D, Raymond E. mTOR-targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives. *Ann Oncol* 2005;16:525-537.

*Štampu brošure podržao*

