



Neuroendokrini tumori digestivne cevi: paradigma koja traje

Miloš M. Bjelović, Tamara D. Babić,
Klinika za Digestivnu hirurgiju - I hiruška, Klinički centar Srbije,
Beograd.

rezime Od prvog opisanog slučaja 1907. godine, neuroendokrini tumori (NET) digestivne cevi, predstavljaju medicinsku paradigmu koja traje i danas. Prethodni termin karcinoid korišćen je da opiše tumore patohistološki različite od adenokarcinoma, istih regija, sa mogućnošću sekrecije različitih neurotransmitera i potencijalno manjim malignim potencijalom. Prvi opisi slučajeva sa metastatskom bolešću i smrtnim ishodom promenili su način poimanja ove grupe tumora. U poslednje 3 decenije zapažen je izraziti porast incidence ovih tumora prevashodno zahvaljujući modernim dijagnostičkim metodama. Razvojem tehnika molekularne biologije otkrivena je heterogenost ove grupe tumora na celularnom i subcelularnom nivou i stvoreni su preduslovi za nastanak trenutno važećih klasifikacija i savremenih terapijskih modaliteta. Uprkos dostupnim dijagnostičkim i terapijskim procedurama, dijagnoza i lečenje NET digestivne cevi predstavlja pravi izazov u kliničkoj praksi.

Cilj rada predstavlja sistematizovan pregled dosadašnjih dostignuća u dijagnozi, lečenju i prognozi NET digestivne cevi.

Ključne reči: NET digestivne cevi, incidenca, dijagnoza, hiruško lečenje, prognostički kriterijumi

UVOD

Neuroendokrini tumori (NET), predstavljaju heterogenu grupu neoplazmi koje se međusobno razlikuju po lokalizaciji, kliničkom spektru ispoljavanja, odgovoru na primenjene metode lečenja i dužini preživljavanja.

Siegfried Oberndorfer 1907. godine prvi uvodi u medicinsku praksu termin karcinoid¹. Više od jednog veka termin karcinoid je korišćen da opiše tumore morfološki različite od tipičnih adenokarcinoma istih regija, sa moguć-

nošću sekrecije različitih aktivnih supstanci i potencijalno manjim malignim potencijalom. Prvi opisi slučajeva sa metastatskom bolešću i smrtnim ishodom pobudili su pažnju stručne medicinske javnosti i započeli paradigmu vezanu za ove tumore koja traje i danas².

EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA NET DIGESTIVNE CEVI

NET vode poreklo od ćelija difuznog neuroendokrinog sistema, tzv. APUD (Amine Precursor Uptake Decarboxylation) ćelija, rasutih po mukozni gastrointestinalnog i respiratornog trakta, timusa, prostate ili grupisanih u Langerhansova ostrvca u pankreasu³. Tumorske ćelije se karakterišu prisustvom sekretornih granula i potencijalnom sekrecijom više od 40 različitih peptidnih hormona i monoaminskih neurotransmitera koji mogu biti funkcionalno aktivni⁴.

Trenutno važeća klasifikacija Svetske zdravstvene organizacije klasifikuje sve NET u odnosu na lokalizaciju primarnog tumora, patohistološke karakteristike i sekreciji funkcionalnih neurotransmitera (Tabela 1)^{4,5}. Prema preporukama Evropskog udruženja za NET (ENET), procena stadijuma bolesti vrši se na osnovu TNM klasifikacije⁵.

NET čine oko 2% dijagnostikovanih malignih tumora u zapadnoj populaciji⁶. U poslednje tri decenije zapažen je značajan porast incidence ovih tumora prevashodno zahvaljujući modernim dijagnostičkim metodama.

U proteklih deset godina incidenca NET se kretala u rasponu od 2.47 do 4.48 na 100 000 stanovnika sa pikom između 50 i 70 godina starosti⁷. Oko 70% NET lokalizovano je intraabdominalno u digestivnoj cevi i pankreasu a preostalih 25% u bronhijalnom stablu. Opisani su sporadični slučajevi NET larinksa, dojke timusa, holeciste itd. U digestivnoj cevi većina NET lokalizovana je tankom crevu (45%), zatim rektumu (20%), apendiksu (17%), kolonu (11%) i najmanje u želucu (7%)⁸.

TABELA 1

KLASIFIKACIJA NET SVETSKE ZDRAVSTENE ORGANIZACIJE (4)

Poreklo primarnog tumora			Patohistološke karakteristike			Prisustvo kliničkih simptoma	
			Dobro	Umereno	Slabo		
Prednje crevo	Srednje crevo	Zadnje crevo	diferentovani (niskog gradusa, G1)	diferentovani (srednjeg gradusa, G2)	diferentovani (visokog gradusa, G3)	funkcionalni NET	afunkcionalni NET
pluća	preostali deo duodenuma	transferzalni kolon	HPF,2	HPF 2-20	HPG.20	jejunum	descendentni kolon
želudac	jejunum	descendentni kolon	Ki-67 indeks <3%	Ki-67 indeks 3-20%	Ki-67 indeks >20%	ileum	rektum
početni deo duodenuma	ileum	rektum	odlična prognoza	neizvesna prognoza	loša prognoza	apenkiks	
	ascendentni kolon		odsustvo nekroze	opisano prisustvo nekroze	prisutna nekroza	ascendentni kolon	

HPF: High Power Fields

Etiologija NET i dalje ostaje nepoznata. U većini slučajeva se javljaju sporadično. Međutim, u oko 17% slučajeva javljaju se sinhrono ili metahrono sa primarnim malignim tumorima drugih lokalizacija, najčešće gastrointestinalnog (32-63%) i genitourinarnog (9-22%) trakta⁹. Iako su ove činjenice pobudile pažnju u smislu moguće zajedničke karcinogeneze, trenutno ne postoje čvrsti naučni dokazi kojim bi se objasnio tačan patofiziološki mehanizam^{10,11}. Takođe, opisani su slučajevi NET udruženi sa naslednim genskim sindromima uključujući sindrom multiple endokrine neoplazije 1 (MEN-1), neurofibromatozu tip 1, von Hippel-Lindau sindrom^{12,13}. Posebnu patološku karakteristiku predstavlja njihova multicentričnost koja je opisana u oko 30% slučajeva NET tankog creva⁸.

Poslednjih godina, dokazano je da u karcinogenezi većine NET distalnog jejunuma, ileuma i apendiksa glavnu ulogu imaju strukturne hromozomske aberacije, tačnije delecija 18q hromozoma, sa posebno opisanim delecijama 16q i duplikacijom 4p hromozoma kod metastatskih NET¹⁴. Patoanatomske i patofiziološke karakteristike pojedinih tipova NET digestivne cevi prikazani su na Tabeli 2.

SIMPTOMATOLOGIJA NET DIGESTIVNE CEVI

Većina NET digestivne cevi je asimptomatska i dijagnoza se postavlja slučajno tokom dijagnostičkih procedura ili operativnih zahvata sprovedenih iz drugih indikacija. Nezanemarljiv broj pacijenata ipak ima neodređene simptome i znake bolesti koji su češće izazvani lokalnim rastom tumora nego sekrecijom aktivnih medijatora¹⁵.

Simptomi i znaci bolesti izazvani lokalnim rastom NET variraju od blage nelagodnosti u trbuhu, dispeptičnih simptoma, krvarenja uzrokovanog lezijom sluznice sve do poremećaja pražnjenja tankog i debelog creva i opstruktivnog ikterusa. Posebnu patološku karakteristiku NET predstavlja pojava dezmoplazije ili fibroze.

Patofiziologija ovog fenomena i dalje ostaje nepoznata. Najčešće se manifestuje kao retroperitonealna fibroza koja uzrokuje hidronefroziju bubrega i ishemiju mezenterijuma usled fibroze krvnih sudova mezenterijuma. Ipak ne treba zaboraviti i ekstraabdominalne manifestacije bolesti, uključujući Peyroinejevo oboljenje (stečenu fibrozu penisa)^{16,17}.

Poseban klinički spektar NET čini simptomatologija uzrokovana sintezom i otpuštanjem u sistemsku cirkulaciju različitih neurotransmitera i medijatora uključujući serotonin, histamin, gastrin, kalikrein, prostaglandine, supstancu P, itd¹⁶.

Serotonin pripada grupi monoaminskih neurotransmitera. Prevažodno se sintetiše i skladišti u celijama APUD sistema u gastrointestinalnom traktu gde reguliše složene procese motiliteta. Primarno se metaboliše u jetri i izlučuje urinom kao 5-hidroksiindol sirćetna kiselina (5-HIAA). Povišene vrednosti serotonina i kalikreina u sistemskoj cirkulaciji dovode do pojave karcinoidnog sindroma¹⁸.

Karcinoidni sindrom se karakteriše pojavom naglom pojavom eritema na koži vrata i gornje polovine trupa, dijarejom, bronhokonstrikcijom, desnostranom srčanom insuficijencijom, bubrežnom insuficijencijom i simptomima sličnim pelagri¹⁹.

Karcinoidni sindrom se javlja u samo 10% slučajeva NET i to najčešće kod tumora distalnog jejunuma, ileuma ili apendiksa. Nažalost, karcinoidni sindrom često predstavlja prvu manifestaciju bolesti, nakon pojave metastaza u jetri¹⁶.

DIJAGNOZA NET DIGESTIVNE CEVI

NET predstavljaju retku grupu tumora i većina se dijagnostikuje slučajno. Većina pacijenata sa NET je asimptomatska. Ukoliko i postoje simptomi i znaci bolesti, oni su često nejasni i nespecifični i često oponašaju druge učes-

TABELA 2

PATOANATOMSKE I PATOFIZIOLOŠKE KARAKTERISTIKE POJEDINIH TIPOVA NET DIGESTIVNE CEVI

	NET tankog creva	NET rektuma	NET apendiksa	NET kolona	NET želuca		
					Tip I	Tip II	Tip III
Lokalizacija	terminalni ileum (60cm od ileocekalne valvule)	rektum	distalna trećina apendiksa	cekum ili ascendentni kolon	želudac	antrum	želudac
Multicentričnost	da (u 30% slučajeva)	ne	ne	ne	da	da	ne
Makroskopski izgled	ostrvca masnog tkiva sa pratećom fibrozom	sesilni polipi ili zadebljanje zida creva	zadebljanje zida creva uz prateću fibrozu	zadebljanje zida creva uz prateću fibrozu	multiple subepiteli jalne lezije	multiple polipoidne lezije >2cm	solitarna tumorska masa
Patohistološke karakteristike	dobro diferentovani spororastući tumori	dobro diferentovani spororastući tumori	dobro diferentovani spororastući tumori	dobro diferentovani spororastući tumori	maligni tumori niskog gradusa	maligni tumori srednjeg gradusa	neuroendokrini karcinomi (slabo diferentovani)
Sekrecija medijatora	serotonin, gastrin, holcistokinin, VIP, motilin	ne	serotonin	ne	ne	gastrin	ne
Metastaze	da (regionalni limfni nodusi ili jetra) u slučaju tumora >2cm	da (regionalni limfni nodusi ili jetra) u slučaju tumora >2cm	da (regionalni limfni nodusi ili jetra) u slučaju tumora >2cm	da (regionalni limfni nodusi ili jetra) u slučaju tumora >2cm	ne	da (regionalni limfni nodusi ili jetra)	da (regionalni limfni nodusi ili jetra)

taliije bolesti ili stanja čineći postavljanje tačne ili diferencijalne dijagoze teškom.

Dijagnostičke metode NET uključuju anamnezu i klinički pregled, određivanje nivoa tumorskih markera, klasične radiološke metode, fleksibilnu gornju i donju endoskopiju sa biopsijom, rigidnu endoskopiju, novije metode nuklearne medicine i patohistološku verifikaciju.

U slučaju sumnje na NET, inicijalnu dijagnostičku metodu predstavlja određivanje nivoa tumorskih markera: 5-HIAA i hromogranina A (CgA).

Serotonin oslobođen iz sekretornih granula funkcionalnih tumora metaboliše se u jetri u 5-HIAA koja se izlučuje urinom. Normalne vrednosti 5-HIAA kreću se od 3-15 mg/24h¹⁶. Na povišen nivo 5-HIAA u urinu utiču pojedini lekovi i hrana (banana, kivi, alkohol, antipsihotici, itd). Merenje nivoa 5-HIAA u 24-časovnom urinu predstavlja pouzdanu biohemijsku dijagnostičku metodu sa specifičnošću od 100% i senzitivnošću od 73% u slučaju pravilnog sprovođenja metode, koja uključuje izbegavanje hrane i lekova za koje je dokazano da utiču na povišenje nivoa 5-HIAA.²⁰

Osim potvrde postojanja NET ova metoda može ukazati i na lokalizaciju samog tumora i pobuditi sumnju na postojanje metastaza u jetri. Hipersekrecija serotonina je karakteristična za NET želuca, duodenuma, jejunuma, ileuma i apendiksa i to nakon pojave metastaza u jetri, dok su NET kolona i rektuma najčešće nefunkcionalni²⁰.

CgA predstavlja glikoprotein koji se nalazi u sekretornim granulama neuroendokrinih ćelija. CgA predstavlja prekursor brojnih bioloških aktivnih peptida i eksprimira se i kod funkcionalnih i nefunkcionalnih NET²¹. Serum ska koncentracija CgA korelira sa veličinom primarnog tumora. Koristi se u inicijalnoj dijagnostici i daljem kliničkom praćenju pacijenata sa NET, izuzev pacijenata sa gastrinomom, sa specifičnošću metode od 84-95% i senzitivnošću između 75-85%²².

Lažno pozitivne vrednosti CgA su zabeležene kod pacijenata na kontinuiranom terapijskom režimu sa inhibitorima protonske pumpe (IPP), hroničnim atrofičnim gastritisom kada ga sekretuju ECL ćelije, bubrežnom i srčanom insuficijencijom i feohromo-citomom.

Klasične radiološke metode (kompjuterizovana tomografija, nuklearna magnetna rezonanca, endoskopski ultrazvuk) dijagnostike koriste se prvenstveno u određivanju

anatomske lokalizacije primarnog tumora i proceni stadijuma bolesti sa različitim stepenom specifičnosti i senzitivnosti.

CT abdomena sa angiografijom i MRI abdomena predstavljaju inicijalne radiološke metode dijagnoze sa senzitivnošću od oko 80% u lokalizaciji primarnog NET, metastaza i proceni stadijuma bolesti, bez značajnih razlika u senzitivnosti između ove dve metode²³.

Najveći broj NET digestivne cevi je lokalizovan u domenu rigidne i fleksibilne endoskopije. Manje lezije sa intaktnom sluznicom otežavaju reprezentativnost biopsijskog uzorka i kasniju patohistološku verifikaciju²³.

S obzirom da većina NET predstavlja submukozne lezije, upotreba endoskopskog ultrazvuka (EUS) je našla svoju primenu u dijagnostici primarne lokalizacije NET sa senzitivnošću od oko 50% u detekciji subepitelijalnih lezija većih od 10mm²³.

Pozitronska emisiona tomografija (PET) sa C11-5HTP ili C11 L-Dopa obeleživačima teoretski ima mogućnost detekcije lezija manjih od 5mm i proceni stadijuma bolesti. Kako većina NET pripadaju grupi dobro diferentovanih tumora, sa niskom metaboličkom aktivnošću, senzitivnost ove metode iznosi od 25 do 75%, u zavisnosti od tipa NET²⁴.

Poslednjih godina zlatni standard u dijagnostici NET predstavlja radionuklidni "total body scan", Octreoscan. Upotreba Octreoscana je ograničena kod bolesnika sa kolorektalnim NET. Sama metoda se bazira na činjenici da većina funkcionalnih i nefunkcionalnih NET ekspirira receptore za somatostatin. Analog somatostatina (Octreotid) obeležen radionuklidnim obeleživačem, preko gama kamere verifikuje mesto primarnog tumora, potencijalnih metastaza i procenu stadijuma bolesti. Senzitivnost ove metode iznosi 40% za funkcionalne NET manje od 10mm i 90% za lezije veće od 10mm. Senzitivnost detekcije metastaza u jetri iznosi preko 90%²⁴.

Metaidobenzilguanidin (MIBG) scintigrafija predstavlja dijagnostičku alternativu Octreoscan-u. Sama metoda se zasniva na preuzimanju i skladištenju analoga norepinefrina obeleženog radiobeleživačem u tumorskim ćelijama prvenstveno funkcionalnih NET. Senzitivnost ove metode iznosi 60-70% u dijagnozi primarne lokalizacije NET i proceni stadijuma bolesti²⁵.

Ipak, i pored brojnih dostupnih dijagnostičkih metoda dijagnoza NET je prvenstveno patohistološka. Patohistološka verifikacija obuhvata standardno hematoksilin-eozin bojenje u slučaju dobro diferentovanih tumora i dopunska imunohistohemijska ispitivanja u slučaju slabo diferentovanih tumora uključujući citosolne markere (neuronspecifičnu enolazu), sinaptofizin, markere specifične za ćelijsku membranu (CD 56) i CgA. Osim dijagnoze NET, patohistološka verifikacija je nezamenljiva u određivanju malignog potencijala i planiranju terapijske strategije²⁵.

LEČENJE NET

U lečenju NET potreban je agresivan multidisciplinarni pristup a odabir terapijske strategije se planira individualno za svakog pacijenta. U zavisnosti od tipa, lokalizacije

NET, stadijuma bolesti, lečenje obuhvata hirušku resekciju i/ili adjuvantnu medikamentoznu terapiju.

Hiruško lečenje predstavlja zlatni standard lečenja NET kako u resekciji primarnog tumora i/ili metastaza u jetri. S obzirom na izrazitu heterogenost ove grupe tumora, modalitete lečenja ćemo izneti za svaki tip tumora pojedinačno.

LEČENJE NET TANKOG CREVA

Lečenje NET tankog creva je prvenstveno hirurško. Za NET duodenuma manje od 1cm i bez prisustva metastaza u regionalnim limfnim čvorovima, endoskopska resekcija predstavlja adekvatnu terapijsku opciju. U slučaju tumora većih od 2 cm i sa prisutnim metastazama u regionalnim limfnim čvorovima ili jetri radikalna resekcija sa metastazektomijom značajno povećava procenat petogodišnjeg preživljavanja⁸.

Nakon endoskopske resekcije duodenalnih NET praćenje obuhvata gornju fleksibilnu endoskopiju, CT trbuha i određivanje nivoa serumskog CgA na 6, 24 i 36 meseci. U slučaju radikalne hiruške resekcije praćenje obuhvata CT, Octreoscan i određivanje nivoa serumskog CgA na 6 i 12 meseci a zatim periodične kontrole jednom godišnje u naredne 3 godine.

Uopšteno govoreći, dugoročna prognoza NET duodenuma je dobra, sa petogodišnjim preživljavanjem od 55%.

Lečenje NET ileuma i jejunuma je prvenstveno hirurško, uključujući detaljnu eksploraciju celog tankog creva zbog multicentričnosti koja se javlja u 30% slučajeva. NET ileuma i jejunuma veći od 2 cm daju metastaze u regionalnim limfnim nodusima u 39% ili jetri u 31% slučajeva²⁶. Segmentna resekcija dela creva sa pripadajućim mezenterijumom i/ili resekcijom metastaza u jetri predstavlja adekvatnu terapijsku opciju⁸. Petogodišnje preživljavanje kod ovog tipa NET iznosi 65%.

LEČENJE NET KOLONA I REKTUMA

Zbog nespecifičnih simptoma, u trenutku postavljanja dijagnoze u oko 30% slučajeva NET kolona su prisutne metastaze u jetri ili po peritoneumu. Lečenje NET kolona je prvenstveno hirurško i ne razlikuje se od hirurškog lečenja adenokarcinoma istih lokalizacija i uključuje radikalnu kolektomiju sa pripadajućom limfadenektomijom i/ili resekcijom metastaza u jetri. Petogodišnje preživljavanje iznosi 25-41%²⁷.

Lečenje NET rektuma obuhvata endoskopsku resekciju u slučaju NET manjih od 2cm. NET rektuma veći od 2 cm u 60-80% slučajeva mestaziraju u regionalne limfne noduse i jetru, tako da totalna mezorektalna ekcizija predstavlja adekvatnu terapijsku opciju. Petogodišnje preživljavanje kod NET rektuma iznosi oko 26%.

NET rektuma i kolona veće od 2 cm nakon hirurškog lečenja, obavezno je pratiti endoskopski (kolonoskopija, transrektalni ultrazvuk), radiološki (CT i MRI), određivanjem nivoa tumorskih markera (CgA i kisela fosfataza) na 4-6 meseci tokom prve godine a zatim jednom godišnje u narednih 10 godina²⁸.

LEČENJE NET APENDIKSA

Lečenje NET apendiksa je prvenstveno hirurško. U slučaju NET apendiksa manjih od 2cm hirurško lečenje podrazumeva apendektomiju, u slučaju NET većih od 2cm radikalnu desnu hemikolektomiju sa pripadajućom limfadenektomijom²⁹.

Praćenje pacijenata nakon hirurške resekcije se savetuje samo u slučaju NET apendiksa većih od 2cm i uključuje CT abdomena, određivanje nivoa tumorskih markera 5-HIAA i CgA jednom godišnje. Prognoza NET apendiksa je odlična, petogodišnje preživljavanje iznosi 71%.

LEČENJE NET ŽELUCA

Klinički pristup lečenju NET želuca u velikoj meri zavisi od tipa tumora. Lečenje NET želuca tip 3 je prilično jasno, prvenstveno hirurško i uključuje subtotalnu ili totalnu gastrektomiju sa pripadajućom limfadenektomijom u odsustvu visceralnih ili metastaza u jetri. U slučaju odmaklog stadijuma bolesti, primenjuju se palijativna resekcija tumora ili metastaza uz adjuvantnu terapiju inhibitorima angiogeneze ili tirozin kinaze³⁰.

Veće nedoumice predstavlja lečenje NET želuca tip 1 i 2 koji se načelno smatraju benignim lezijama. ENET je usvojilo smernice po kojima se lezije manje od 1cm prate jednom godišnje, a lezije veće od 1cm koje ne zahvataju muscularis propriu endoskopski resekiraju. U slučaju pozitivne resekcione margine, indikovano je učiniti lokalnu resekciju tumora. Petogodišnje preživljavanje NET želuca iznosi 75%³¹.

TERAPIJA METASTATSKE BOLESTI

Hirurško lečenje predstavlja jedinu terapijsku opciju u cilju izlečenja NET i kamen temeljac u poboljšanju stope preživljavanja i kvaliteta života pacijenata sa metastatskom bolešću u kombinaciji sa drugim terapijskim procedurama²³.

Rezultati nedavno objavljenih studija su pokazali da će 75% pacijenata sa agresivnim NET različitih lokalizacija dobiti metastaze u jetri. U agresivne tumore se ubrajaju tumori veći od 2cm, sa zahvaćenim peritumorskim limfnim nodusima i Ki67 proliferativnim indeksom $\geq 5\%$. Od ukupnog broja pacijenata sa metastazama u jetri, 80% umire unutar 5 godina²⁵.

Citoreduktivna hirurgija predstavlja osnovu u terapiji metastatske bolesti sa povećanjem stope preživljavanja, kontrolisanjem simptoma bolesti i povećanjem kvaliteta života pacijenata.

Medikamentozna terapija metastatske bolesti uključuje kratko i dugodelujuće analoge somatostatina i sistemsku hemioterapiju. Lancreotid, dugodelujući analog somatostatina je efikasan u kontroli simptoma bolesti, smanjenju vrednosti tumorskih markera, iako u samo 4% slučajeva dovodi do regresije tumorske mase³². Sistemski hemioterapija uključuje interferon α i citotoksične agense. Interferon α vrši ekspresiju somatostatinskih receptora i deluje sinergistički sa analogima somatostatina.

Kombinovana hemioterapija po streptozocin/5-FU/doxorubicin protokolu primenjuje se sa ograničenim rezultatima kod agresivnih tipova tumora sa Ki67 proliferativnim indeksom=5-10%³³. Radioterapija i ostali terapijski modaliteti imaju ograničenu primenu u lečenju metastatske bolesti.

ZAKLJUČAK

NET digestivne cevi predstavljaju heterogenu grupu najčešće dobro diferenciranih spororastućih subepitelijalnih neoplazmi. Sa porastom veličine primarnog NET raste maligni potencijal i sklonost ka metastaziranju u jetru.

Simptomatologija NET je najčešće oskudna i češće potiče od lokalnog rasta tumora sa pratećom fibrozom u odnosu na sekreciju aktivnih medijatora u sistemsku cirkulaciju. U seriji od 16294 autopsije sprovedenoj u Švedskoj, NET su dijagnostikovani u ukupno 1,22% slučajeva, a u preko 90% slučajeva su predstavljali akcidentalan nalaz³⁴. Nažalost, vreme od pojave prvih simptoma i znakova bolesti do postavljanja tačne dijagnoze iznosi preko 9 godina^{24,35}. Često prvi simptom bolesti, pogotovu kod funkcionalnih NET distalnog jejunuma, ileuma i apendiksa predstavlja pojava karcinoidnog sindroma izazvanog povišenim vrednostima serotonina u sistemskoj cirkulaciji. S obzirom da se serotonin metaboliše u jetri, nažalost pojava karcinoidnog sindroma označava već prisutne metastaze u jetri i raširenu bolest.

U slučaju sumnje na NET brojne dijagnostičke metode mogu otkriti primarnu lokalizaciju NET, prisustvo potencijalnih metastaza i proceniti stadijum bolesti po važećoj TNM klasifikaciji.

Hirurško lečenje predstavlja osnovu lečenja NET kako u resekciji primarnog tumora i metastaza u jetri u kombinaciji sa drugima terapijskim modalitetima mada se odluka o lečenju donosi na osnovu trenutno važećih algoritama za svakog pacijenta pojedinačno. Za razliku od lečenja karcinoma, hirurška resekcija metastaza u jetri i palijativna hirurgija značajno podižu procenat petogodišnjeg preživljavanja pacijenata. Pinchot i saradnici su u sprovedenoj meta analizi pokazali da kod pacijenata sa metastatskom bolešću citoreduktivna parcijalna hepatektomija povećava procenat petogodišnjeg preživljavanja preko 70% i potpunu regresiju simptoma bolesti kod 86% pacijenata⁸. Pored hirurškog lečenja danas su nam na raspolaganju moderni terapijski protokoli koji uključuju interferon α , analoge somatostatina i biološku terapiju u lečenju proširene bolesti.

Brojnim studijama je pokazano da su prirodni tok bolesti i procenat preživljavanja različiti za NET različitih lokalizacija u digestivnoj cevi i prvenstveno zavise od veličine primarnog tumora, nodalnog statusa i proliferativnog indeksa Ki-67. Tako da se u agresivne NET sa lošom prognozom ubrajaju primarni NET veći od 2cm, sa zahvaćenim peritumorskim limfnim nodusima i proliferativnim indeksom Ki-67=5%. Od ukupnog broja pacijenata sa agresivnim NET različitih lokalizacija 75% će dobiti metastaze u jetri, 80% pacijenata sa metastazama u jetri umire unutar 5 godina²⁵. Shodno tome možemo zak-

ljučiti da je progresija metastatske bolesti jetre glavni uzrok smrtnog ishoda.

SUMMARY

NEUROENDOCRINE TUMORS OF GASTROINTESTINAL TRACT: THE PARADIGM THAT LASTS

Historically, the tumors that were morphologically different and clinically less aggressive than the more common gastrointestinal adenocarcinomas were classified under carcinoid tumors. However, the development of molecular biology techniques revealed the heterogeneity of these tumors on cellular and subcellular level and their different biological behaviour. Neuroendocrine tumors of gastrointestinal tract originated from neuroendocrine cells scattered across the gastrointestinal mucosa. As a result these tumors were capable of secreting many different neurotransmitters, which may or may not be biologically active. The incidence of gastrointestinal NETs has been increasing over the last 2 to 3 decades. Patients often presented with vague, nonspecific symptoms which resulted in delayed diagnosis and adequate treatment.

In this article, we discuss the nature of gastrointestinal NETs, clinical presentation, treatment options and prognosis.

Keywords: NETs, carcinoid, gastrointestinal tract, diagnosis, surgery

BIBLIOGRAFIJA

1. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. Carcinoid tumors of the stomach. *Surg Oncol.* 2003;12(2):153-72.
2. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumors. *Lancet.* 1963;1(7275):238-9.
3. Pearse AG. The APUD concept and hormone production. *Clin Endocrinol Metab.* 1980;9(2):211-22.
4. Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1014:13-27.
5. Solcia E, Rindi G, Larosa S, Capella C. Morphological, molecular, and prognostic aspects of gastric endocrine tumors. *Microsc Res Tech.* 2000;48(6):339-48.
6. Modlin IM, Moss SF, Chung DC, Jensen RT, Snyderwine E. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(18):1282-9.
7. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003;97(4):934-59.
8. Pinchot SN, Holen K, Sippel RS, Chen H. Carcinoid tumors. *Oncologist.* 2008;13(12):1255-69.
9. Habal N, Sims C, Bilchik AJ. Gastrointestinal carcinoid tumors and second primary malignancies. *J Surg Oncol.* 2000;75(4):310-6.
10. Zucker KA, Longo WE, Modlin IM, Bilchik AJ, Adrian TE. Malignant diathesis from jejunal-ileal carcinoids. *Am J Gastroenterol.* 1989;84(2):182-6.
11. Lauffer JM, Zhang T, Modlin IM. Review article: current status of gastrointestinal carcinoids. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(3):271-87.
12. Fendrich V, Ramaswamy A, Slater EP, Bartsch DK. Duodenal somatostatinoma associated with Von Recklinghausen's disease. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2004;11(6):417-21.
13. Karasawa Y, Sakaguchi M, Minami S, Kitano K, Kawa S, Aoki Y, et al. Duodenal somatostatinoma and erythrocytosis in a patient with von Hippel-Lindau disease type 2A. *Intern Med.* 2001;40(1):38-43.
14. Kytola S, Hoog A, Nord B, Cedermark B, Frisk T, Larsson C, et al. Comparative genomic hybridization identifies loss of 18q22-qter as an early and specific event in tumorigenesis of midgut carcinoids. *Am J Pathol.* 2001;158(5):1803-8.
15. Hay DJ, Curt JR. Carcinoid tumour as a complication of ulcerative colitis. *Postgrad Med J.* 1979;55(644):430-2.
16. Aggarwal G, Obideen K, Wehbi M. Carcinoid tumors: what should increase our suspicion? *Cleve Clin J Med.* 2008;75(12):849-55.
17. Marshall JB, Bodnarchuk G. Carcinoid tumors of the gut. Our experience over three decades and review of the literature. *J Clin Gastroenterol.* 1993;16(2):123-9.
18. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion.* 2000;62 Suppl 1:33-8.
19. Bendelow J, Apps E, Jones LE, Poston GJ. Carcinoid syndrome. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(3):289-96.
20. Tormey WP, FitzGerald RJ. The clinical and laboratory correlates of an increased urinary 5-hydroxyindoleacetic acid. *Postgrad Med J.* 1995;71(839):542-5.
21. Modlin IM, Tang LH. Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today). *Gastroenterology.* 1997;112(2):583-90.
22. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R, et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol.* 2007;25(15):1967-73.
23. Oberg K, Jelic S, Group EGW. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2008;19 Suppl 2:ii104-5.
24. Horton KM, Kamel I, Hofmann L, Fishman EK. Carcinoid tumors of the small bowel: a multitechnique imaging approach. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182(3):559-67.
25. Kocha W, Maroun J, Kennecke H, Law C, Metrakos P, Ouellet JF, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of well-differentiated gastroenterohepatic neuroendocrine tumours: a revised statement from a Canadian National Expert Group. *Curr Oncol.* 2010;17(3):49-64.
26. Hellman P, Lundstrom T, Ohrvall U, Eriksson B, Skogseid B, Oberg K, et al. Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases. *World J Surg.* 2002;26(8):991-7.
27. Crocetti E, Paci E. Malignant carcinoids in the USA, SEER 1992-1999. An epidemiological study with 6830 cases. *Eur J Cancer Prev.* 2003;12(3):191-4.

28. Koura AN, Giacco GG, Curley SA, Skibber JM, Feig BW, Ellis LM. Carcinoid tumors of the rectum: effect of size, histopathology, and surgical treatment on metastasis free survival. *Cancer*. 1997;79(7):1294-8.

29. Soga J. Carcinoids of the colon and ileocecal region: a statistical evaluation of 363 cases collected from the literature. *J Exp Clin Cancer Res*. 1998;17(2):139-48.

30. Debelenko LV, Emmert-Buck MR, Zhuang Z, Epshiteyn E, Moskaluk CA, Jensen RT, et al. The multiple endocrine neoplasia type I gene locus is involved in the pathogenesis of type II gastric carcinoids. *Gastroenterology*. 1997;113(3):773-81.

31. Debelenko LV, Zhuang Z, Emmert-Buck MR, Chandrasekharappa SC, Manickam P, Guru SC, et al. Allelic deletions on chromosome 11q13 in multiple endocrine neoplasia type 1-associated and sporadic gastrinomas and pancreatic endocrine tumors. *Cancer Res*. 1997;57(11):2238-43.

32. Oberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol*. 2004;15(6):966-73.

33. Maroun J, Kocha W, Kvols L, Bjarnason G, Chen E, Germond C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of carcinoid tumours. Part 1: the gastrointestinal tract. A statement from a Canadian National Carcinoid Expert Group. *Curr Oncol*. 2006;13(2):67-76.

34. Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1976;84(4):322-30.

35. Robertson RG, Geiger WJ, Davis NB. Carcinoid tumors. *Am Fam Physician*. 2006;74(3):429-34.