Liječenje neuroendokrinih tumora

Turudić, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:639606

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Turudić

Liječenje neuroendokrinih tumora

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad je izrađen na Klinici za patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Borislava Beleva, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

POPIS KRATICA

AC – atipični karcinoid

ACTH – adrenokortikotropni hormon

APUD- *eng. Amine Precursor Uptake and Decarboxilation*

CEA – karcinoembrionalni antigen *(eng. carcinoembryonic antigen)*

Cg - kromogranin

CT – kompjutorizirana tomografija

DNK - deoksiribonukleinska kiselina

DOTATATE – DOTA0 Phe1, Tyr 3-okreotat

DOTATOC – DOTA-D-Phe-Tyr3

DOX - doksorubicin

ECL – enterokromafine stanice *(eng. enterocromaffin-like cells)*

EGFR - receptor za epidermalni faktor rasta (*eng. epidermal growth factor receptor)*

ENETS - *eng. European Neuroendocrine Tumor Society*

EUS – endoskopski ultrazvuk

5-FU – 5-fluorouracil

GEP-NET - gastroenteropankreatični neuroendokrini tumor

HCG – humani korionski gonadotropin

5-HIAA – 5-hidroksiindol octena kiselina *(eng. 5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid)*

IFN-α – interferon α

I-IMBG – I-meta-jod-benzil-gvanidin

111In - Indij

LCNEC – neuroendokrini karcinom velikih stanica *(eng. large cell neuroendocrine carcinoma)*

Lu - lutecij

MEN 1 - multipla endokrina neoplazija tip 1

MR – magnetska rezonanca

mTOR - mammalian target of rapamycin

NCAM - adhezijske molekule neuralnih stanica *(eng. neural cell adhesion molecule)*

NET - neuroendokrini tumor

NSE - neuron specifična enolaza

PET – pozitronska emisijska tomografija

PDGFR – receptor za trombocitni faktor rasta *(eng. platelet-derived growth factor receptor)*

PGP 9.5 - protein genskog produkta 9.5

SCLC – neuroendokrini karcinom malih stanica *(eng. small cell lung cancer)*

SEER - *eng. Surveillance Epidemiology, and End Reults*

SIADH – sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona *(eng. syndrome of inappropriate antidiuretic hormone)*

STZ - streptozotocin

TACE – trans-kateterska arterijska embolizacija *(eng. transcatheter arterial chemembolization)*

TC – tipični karcinoid

TNM - tumor-nodus-metastaza

TRUS – transrektalni endoskopski ultrazvuk

VEGFR – vaskularni endotelni čimbenik rasta *(eng. VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor)*

VIP - vazoaktivni crijevni polipeptid *(eng.vasoactive intestinal peptide)*

WDHA – *eng. watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria*

WHO – Svjetska zdrastvena organizacija *(eng. World Health Organization)*

90Y – itrij

ZES – Zollinger-Ellisonov sindrom

SADRŽAJ

1. Sažetak

2. Summary

3. Uvod 1

3.1. Epidemiologija 2

3.2. Etiologija i patogeneza 3

4. Klasifikacija i patohistološka obilježja 5

5. Klinička prezentacija 8

5.1. Jednjak 8

5.2. Želudac 8

5.3. Dvanaesnik 9

5.4. Jejunum i ileum 9

5.5. Crvuljak 10

5.6. Debelo crijevo i rektum 11

5.7. Gušterača 11

5.8. Pluća 13

6. Dijagnoza 15

7. Liječenje 17

7.1. Kiruško liječenje 17

7.2. Biološka terapija 20

7.3. Kemoterapija 22

7.4. Radionuklidna terapija 22

7.4. Inhibitori tirozin kinaze i antiangiogena terapija 24

8. Zaključak 26

9. Zahvale 27

10. Popis literature 28

11. Životopis 32

1. Sažetak

Naslov rada: Liječenje neuroendokrinih tumora

Autor: Ana Turudić

Ključne riječi: Neuroendokrini tumori, dijagnostika neuroendokrinih tumora, znakovi i simptomi, terapija i liječenje neuroendokrinih tumora

Neuroendokrini tumori su novotvorine koje potječu iz neuroendokrinih stanica koje su lokalizirane u različitim dijelovima tijela, najčešće u gastrointestinalnom i bronhopulmonalnom sustavu gdje je mreža tih stanica najgušća. Najčešća mjesta metastaziranja su okolni limfni čvorovi, jetra i kosti.

Često prekomjerno izlučuju hormone, pa mogu izazvati brojne kliničke simptome te kao takvi predstavljaju poseban dijagnostički i terapijski entitet.

Pojavnost neuroendokrinih tumora uglavnom je sporadična, no mogu se razviti i u sklopu multiple endokrine neoplazije tip 1, dok se gastrinomi (2/3) i inzulinomi (1/3) najčešće pojavljuju u hereditarnim sindromima.

Neuroendokrine tumore osobitim čine i fiziološke osobine jer stanice NET-a mogu pokazivati fenotipsku sličnost s neuralnim stanicama zbog ekspresije proteina poput sinaptofizina, kromogranina i neuron specifične enolaze.

Klinička slika neuroendokrinih tumora može se prezentirati pojavom boli, mučnine, proljeva, spaciokompresivnog sindroma ili se mogu javiti simptomi vezani uz hipersekreciju hormona.

Danas se kao važno područje istraživanja nameće pronalaženje ključnih molekularnih mehanizama i genetskih mutacija koji bi razjasnili nastanak i napredovanje neuroendokrinih tumora jer je tumorski rast, kao i odgovor na liječenje, nepredvidljiv.

Biološke osobitosti, dulje preživljenje bolesnika i mogućnost praćenja humoralnih biljega čine ih grupom tumora kod kojih je moguće pratiti učinke konzervativnog liječenja.

2. Summary

Title: Treatments of neuroendocrine tumors

Author: Ana Turudić

Key words: Neuroendocrine tumors, diagnostics of NETs, signs and symptoms, therapy and managment of NETs

Neuroendocrine tumors are neoplasms that originate from neuroendocrine cells which can be found in different tissues and organs of human body. The greatest concentration of those cell types can be found in gastrointestinal and bronchopulmonal tracts. The most common sites of neuroendocrine tumor metastasis are regional lymph nodes, liver and bone.

Some neuroendocrine tumors are functional, which means they produce excess hormones that can lead to a variety of hormone-related symptoms.

Most neuroendocrine tumours are mainly sporadic, but association with the multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome and clustering within families is known. Gastrinomas and insulinomas are mostly associated with hereditary syndromes.

Cells of these neoplasms share common phenotypic characteristics, such as chromogranins, synaptophysin and neuron-specific enolase, with neural cells.

The most common clinical presentations include abdominal pain, nausea, diarrhea, compartment syndrome or other hormone-related symptoms.

Various further novel strategies of targeted therapy and discovering of molecular mechanisms and genetic mutations which play an important role in tumor growth are under development.

Biological characteristics, long-term survival of patients with NETs and available markers makes both diagnosis and therapeutic evaluation possible

3. Uvod

Davne 1907., njemački patolog Siegfried Oberndorfer uveo je pojam karcinoid koji je opisivao epitelni, sporo-rastući tumor, prognostički povoljniji od karcinoma, dok su endokrinu prirodu tih tumora 1914. otkrili Andre Gosset i Pierre Masson. Unatoč tome što je prošlo više od jednog stoljeća od opisivanja pojma što su to neuroendokrini tumori i dalje postoje brojne rasprave o njihovoj podjeli.

Neuroendokrini tumori (NET) su novotvorine koje potječu iz neuroendokrinih stanica koje su lokalizirane u različitim dijelovima tijela, najčešće u gastrointestinalnom i bronhopulmonalnom sustavu gdje je mreža tih stanica najgušća (Hauso et al. 2008).

Apudomima se nazivaju tumori koji posjeduju endokrinu aktivnost, a nastaju iz stanica probavne sluznice ili Langerhansovih otočića te pripadaju sustavu stanica APUD (*eng. Amine Precursor Uptake and Decarboxilation*) (Vrhovac et al. 2008). Oko 15 različitih tipova stanica u gušterači i probavnom sustavu imaju sekretorne granule i očuvane procese za lučenje peptidnih hormona i monoaminskih neurotransmitera kao što su serotonin, dopamin ili histamin.

Unatoč raznolikosti u podrijetlu tkiva, svi ovi tumori dijele iste značajke, uključujući uzrok rasta i izražavanje neuroendokrinih markera.

Neuroendokrini tumori često prekomjerno izlučuju hormone, pa zbog toga mogu izazvati brojne kliničke simptome. Kao takvi predstavljaju poseban dijagnostički i terapijski entitet.

Neuroendokrine tumore čine osobitima i fiziološke osobine jer stanice NET-a mogu pokazivati fenotipsku sličnost s neuralnim stanicama zbog ekspresije proteina poput sinaptofizina, kromogranina (Cg) i neuron specifične enolaze (NSE). U tumorskom tkivu može se nalaziti i nekoliko klonova stanica s različitim sekretornim potencijalom pa je zbog toga i klinička slika jako različita (Zjačić-Rotkvić et al. 2009).

Neke sličnosti NET pokazuje i s tumorima hipofize, paratireoidnih žlijezda, feokromocitomima, paragangliomima, kao i neuroblastomima.

Mogućnost liječenja neuroendokrinih tumora i razumijevanje patofiziološkog mehanizma njihovog nastanka u zadnjih par godina se unaprijedilo (Oberg et al. 2013) pa neuroendokrini tumori zbog svojih bioloških osobitosti, duljeg preživljenja bolesnika i mogućnosti praćenja humoralnih biljega čine skupinu tumora koji od samih početaka privlače pažnju i interes kliničara.

3.1. Epidemiologija

Neuroendokrini tumori čine oko 0.5% svih malignih tumora s incidencijom od 2-4 na 100 000 ljudi godišnje, s diskretno većom učestalošću u žena (Taal & Visser 2004). Razvoj novih genetičko-molekularnih i imunohistokemijskih metoda vjerojatno dovodi do veće učestalost neuroendokrinih tumora općenito, ali i njihovog otkivanja tijekom obdukcije pa tada incidencija NET-a raste na 8.4/100000 (Cigrovski-Berković 2009).

Neuroendokrini tumori najčešće nastaju u gastrointestinalnom sustavu (62-67%) i plućima (22-27%) (Taal & Visser), a najčešće metastaziraju u okolne limfne čvorove, jetra, kosti i nadbubrežne žlijezde.

Pojavnost neuroendokrinih tumora je uglavnom sporadična, no mogu se pojaviti i u sklopu multiple endokrine neoplazije tip 1 (MEN1), dok se gastrinomi (2/3) i inzulinomi (1/3) najčešće pojavljuju u hereditarnim sindromima (Zjačić-Rotkvić et al. 2009). Stvarna učestalost NET-a nije poznata zbog toga što imaju relativno spori rast, nesiguran zloćudni potencijal te osobe s metastatskom bolešću imaju duže preživljenje.

Pozitivna obiteljska anamneza kod postojanja NET-a u jednog člana uže obitelji povećava rizik oko četiri puta za njegov razvoj, odnosno 12 puta ako dva člana uže obitelji boluju od neuroendokrinog tumora (Cigrovski-Berković 2009).

Preživljenje je povezano sa stadijem u kojem se nalazi bolest. Za osobe sa lokaliziranim stadijem bolesti petogodišnje preživljenje iznosi 93%, u

regionalno proširenoj bolesti je 74%, a u osoba s udaljenim metastazama 19% (Taal & Visser 2004). Najbolju stopu preživljenja imaju osobe sa rektalno smještenim NET-om (74%-88%), a zatim tumorom u crvuljku (70%-79%), dok su neuroendokrini tumori smješteni u prostati i gušterači povezani s lošijom stopom preživljavanja.

Postoje i etničke razlike u pojavnosti neuroendokrinih tumora, pa je tako učestalost NET-a veća u crnoj populaciji te se u njih često javlja rektalni NET (27%), dok se bijeloj populaciji NET najčešće pojavljuje u tankom crijevu (26%) i bronhopulmonalnom sustavu (32%) (Hauso et al.2008).

Prema podacima ENETS-a *(eng. European Neuroendocrine Tumor Society*) i SEER-a (*eng. Surveillance Epidemiology, and End Results*), crvuljak je mjesto najčešćeg sijela gastroenteropankreatičnih tumora (GEP-NET), u ileumu je smješteno oko 25% tumora, kolon i rektum čine 20%, a neuroendokrini tumori gušterače (PET) svega 1-2 %, od čega su najčešći inzulinomi s učestalošću 1 do 3 na milijun/godišnje. Gastrinomi slijede inzulinome po učestalosti, dok su somatostatinomi, glukagonomi, vipomi te ostali funkcionalni tumori gušterače puno rjeđi (Cigrovski-Berković 2009).

3.2. Etiologija i patogeneza

Etiologija NET-a je nepoznata. Incidencija NET-a gušterače je veća kod osoba s MEN 1 sindromom, gdje se pojavljuju uz adenome hipofize i paratireoidnih žlijezda, adrenokortikalnu hiperplaziju te fibrome ili lipome kože (Vrhovac et al. 2008). Mogu se pojaviti i u sklopu von Hippel-Lindauovog sindroma uz hemangioblastome središnjeg živčanog sustava i retine, feokromocitome i tumore unutarnjeg uha (Cigrovski-Berković 2009).

80% bolesnika sa MEN 1 sindromom ima neuroendokrini tumor gušterače, od toga su dvije trećine gastrinomi, a trećinu čine inzulinomi. U MEN 1 sindromu dolazi do delecije alela na kromosomu 11 u regiji q13 koja kodira protein menin koji sudjeluje u transkripciji i obnovi DNK.

Smatra se da su tumori gušterače duktalnog podrijetla i stvaraju hormone koji normalno ne postoje u gušterači odrasle osobe kao što su gastrin i

vazoaktivni crijevni polipeptid (VIP). Ti tumori mogu sadržavati više klonova tumorskih stanica pa je njihov potencijal lučenja različitih produkata velik (Vrhovac et al. 2008).

4. Klasifikacija i patohistološka obilježja

Gastroenteropankreatični tumori su grupa tumora rasprostranjenih duž otočića gušterače i probavnog sustava koji sadrže elemente endokrine diferencijacije, kao i imunohistokemijske biljege poput protein-genskog produkta 9.5 (PGP 9.5), adhezijskih molekula neuralnih stanica (NCAM), Cg A, NSE i sinaptofizina (Plockinger et al. 2005)**.** Neki oblici tumora, tzv. funkcionalni tumori, mogu izlučivati različite hormone u cirkulaciju i izazivati hipersekretorne sindrome (Ramage et al. 2005).

Receptori čimbenika rasta se nalaze na membranama stanica neuroendokrinih tumora. One sintetiziraju i izlučuju citokine i čimbenike rasta koji djeluju autokrino i parakrino i osim na rast tumorskog tkiva, utječu i na okolno zdravo tkivo. Na stanicama NET-a se nalaze receptori za somatostatin, ali i druge peptide pomoću kojih je moguće ostvariti inhibitorni učinak na sekreciju hormona i biogenih amina. To je od velike koristi u liječenju i dijagnostici neuroendokinih tumora (Cigrovski-Berković 2009).

Određene karakteristike NET mogu dijeliti i s kromofobnim tumorima hipofize, paratireoidnim i adrenomedularnim tumorima (Ramage et al. 2005), kao i s katekolamin-secernirajućim tumorima poput feokromocitoma, paraganglioma, ganglioneuroma i ganglioneuroblastoma (Cigrovski-Berković 2009).

Do danas se izmijenilo dosta klasifikacija i naziva neuroendokrinih tumora. Najčešće upotrebljavana klasifikacija je bila ona Williamsa i Sandlera iz 1963. godine koja je uzimala u obzir embriogenetsko podrijetlo, histološke i biokemijske osobitosti neuroendokrinih tumora. Nedostatak informacija o invazivnosti i diferencijaciji bili su osnovna zamjerka ovoj klasifikaciji (Zjačić-Rotkvić et al. 2009). Prema toj klasifikaciji tumori su se dijelili na tumore prednjeg (pluća, želudac, duodenum, gušterača, proksimalni jejunum), srednjeg (distalni jejunum, ileum, apendiks, proksimalni kolon) i stražnjeg crijeva (distalni kolon i rektum). Naziv karcinoid koji je često bio u upotrebi za neuroendokrine tumore danas se koristi isključivo za neuroendokrine tumore podrijetlom iz srednjeg crijeva koji su karakterizirani lučenjem

serotonina i mogu dovesti do tzv. karcinoidnog sindroma. (Ramage et al. 2005).

Histološki su neuroendokrini tumori podijeljeni u dobro i slabo diferencirane. Dobro diferencirani tumori zadržavaju izgled gredica, žlijezda ili tumorskih gnijezda, dok su stanice uglavnom monoformne, bez ili s oskudnom atipijom, niskog mitotičkog i proliferativnog indeksa i dovode do jake ekspresije Cg A i sinaptofizina. Slabo diferencirani NET imaju centralne nekroze, visoki stupanj atipije stanica s visokim mitotičkim i proliferativnim indeksom (Klimstra et al. 2010). U njih je slabije izražena ekspresija kromogranina A, ali je zadržana ekspresija NSE (Vrhovac et al. 2008).

Po stupnju malignosti možemo ih podijeliti na one niskog stupnja malignosti, umjerenog i visokog stupnja malignosti. Dobro diferencirani NET su niskog ili umjerenog stupnja malignosti, dok su slabo diferencirani NET visokog stupnja malignosti (Klimstra et al. 2010).

Europsko udruženja za neuroendokrine tumore je razvilo smjernice za dijagnostiku i liječenje NET koje sadrže TNM klasifikaciju. Ta klasifikacija je sadrži mitotički indeks i Ki-67 indeks. Dobro diferenciranim tumorima smatraju se tumori kod kojih je Ki-67<2 % i ako je Ki-67 od 2-20%, dok Ki-67 indeks >20% obilježava slabo diferencirane tumore (Rindi et al. 2006).

Patolozi su prihvatili promijenjenu klasifikaciju Svjetske zdrastvene organizacije (WHO) iz 2010. koja je usvojena od ENETS-a pri čemu tumori niskog ili umjerenog stupnja malignosti pripadaju neuroendokrinim tumorima (prije definirani kao karcinoidi ili atipični karcinoidi), dok tumori visokog stupnja malignosti spadaju u neuroendokrine karcinome. Tumori koji osim neuroendokrinih stanica pokazuju i ostale komponente obično žlijezdne strukture nazivaju se mješovitim endokrinim-egzokrinim tumorima (Klöppel 2011).

WHO dijeli tumore na temelju histoloških značajki: veličini, limfovaskularnoj invaziji, mitotičkom indeksu, Ki-67 indeksu, invaziji susjednih organa, prisustvo metastaza i da li tumor proizvodi hormone (Chen et al. 2012).

Prema funkcionalnosti neuroendokrini tumori se dijele na funkcionalne i nefunkcionalne, odnosno asimptomatske. Funkcionalni tumori imaju sposobnost izlučivanja hormona pa dolazi do simptoma hipersekrecije (Klimstra et al. 2010) koji mogu biti prisutni više godina prije nego se otkrije tumor. Otprilike 85% PET su funkcionalni. Najčešći je inzulinom (45%), slijede gastrinom (20%), glukagonom (13%), vipom (10%) i somatostatinom (5%) (Chen et al. 2012).

Asimptomatski NET također luče hormone, ali je ta sekrecija povremena ili nedostatna da bi se pojavili simptomi hipersekrecije. Ti tumori se očituju nespecifičnim kliničkim simptomima kao što su mučnina, proljev, bol, a ponekad svojim rastom mogu uzrokovati spaciokompresivne simptome (Cigrovski-Berković 2009). Asimptomatski NET mogu izlučivati neaktivne amine i peptide kao što su neurotenzin, humanog korionskog gonadotropina (hCG), NSE i Cg A (Chen et al. 2012). Za njihovu detekciju koristan je Cg A čija je serumska koncentracija u koleraciji s veličinom tumora, a s obzirom da je dobar prognostički biljeg koristi se i za praćenje liječenja (Vrhovac et al. 2008). To je glikoprotein od 49 kDa koji se nalazi u sekretornim granulama neuroendokrinih stanica (Zjačić-Rotkvić et al. 2009).

5. Klinička prezentacija

Klinička slika NET-a najčešće se prezentira simptomima vezanim uz hipersekreciju hormona, izazvanim parakrinim, autokrinim ili endokrinim djelovanjem hormona, biogenih amina, citokina i čimbenika rasta. Također, klinička slika može biti atipična i prezentirati se pojavom boli, mučnine, proljeva, spaciokompresivnih simptoma (Cigrovski-Berković 2009).

5.1. Jednjak

Neuroendokrini tumor jednjaka je jako rijedak. Osim endokrinih elemenata može sadržavati i egzokrine elemente, a najčešće se očituje velikim ulceracijama u donjoj trećini jednjaka (Capella et al. 2000).

5.2. Želudac

U želudcu mogu nastati 3 tipa neuroendokrinih tumora. U 70-80% slučajeva radi se o tipu 1 koji se javlja u obliku sitnih, multiplih polipa, najčešće u žena između 50 i 70 godina (Rindi et al. 1993). Može se razviti iz ECL stanica *(eng. enterocromaffin-like cells)* uslijed povišene razine gastrina koja nastaje zbog aklorhidrije uzrokovane autoimunim atrofičnim gastritisom (Bordi et al. 1998).

Tip 2 tumora najčešće se pojavljuje u sklopu MEN 1 sindroma ili Zollinger-Ellisonovog sindroma (ZES) gdje također dolazi do hiperplazije ECL stanica. Češće metastazira u limfne čvorove jer je agresivniji od tipa 1 (Solicia et al.1989).

Tip 3 tumora javlja se uglavnom u muškaraca, u dobi od 50 do 60 godina. Najčešće je smješten u fundusu ili korpusu želudca (Zjačić-Rotkvić et al. 2009). U rijetkim slučajevima može bit povezan s tzv. atipičnim karcinoidnim sindromom karakteriziranim proljevom, metastazama u jetri te proizvodnjom histamina i 5-hidroksitriptofana (Scherübl et al. 2010).

5.3. Dvanaesnik

NET dvanaesnika su u više od 75 % manji od 2 cm, najčešće ograničeni na mukozu i submukozu, a u 40-60% slučajeva postoje metastaze u regionalnim limfnim čvorovima, dok su jetrene metastaze prisutne u manje od 10% slučajeva.

Najveći postotak tumora smješten je u proksimalnom duodenumu, dok je oko 20 % smješteno periampularno. Dijagnosticiraju se uglavnom u šestom desetljeću života. Najčešće se otkrivaju slučajno tijekom endoskopije, ali mogu i izazivati simptome poput mučnine, krvarenja, proljeva, žutice, duodenalne opstrukcije. Oko 90% tumora je nefunkcionalno, a od funkcionalnih su najčešći gastrinomi koji izazivaju Zollinger-Ellisonov sindrom (hipersekrecija želučane kiseline i peptičke ulceracije) (Zjačić-Rotkvić et al 2009). Gastrinomi mogu nastati sporadično, ali i u sklopu MEN 1 sindroma i tada su uvijek multicentrični (Pipeleers-Marichal et al. 1990). Uglavnom metastaziraju u regionalne limfne čvorove. Metastaze su često veće nego primarni tumor u dvanaesniku (Anlauf et al. 2008). Desetogodišnje preživljenje je znatno bolje u bolesnika sa gastrinomom u dvanaesniku nego u onih sa gastrinomom u gušterači jer su u tom slučaju jetrene metastaze znatno češće (Klöppel 2011). Mogu biti prisutni i karcinoidni sindrom, Cushingov sindrom, akromegalija, somatostatinski sindrom, simptomi izazvani hipersekrecijom glukagona ili policitemija rubra. Tumori smješteni periampularno češće izazivaju žuticu i bol te mogu biti povezani s neurofibromatozom tip 1 (Zjačić-Rotkvić et al. 2009). Isto tako paragangliomi se mogu pojaviti u periampularnoj regiji i imaju većinom benigan tijek, ali tumori veći od 2 cm mogu se proširiti na lokalne limfne čvorove (Garbrecht et al. 2008).

5.4. Jejunum i ileum

Tumori se javljaju podjednako u oba spola, u šestom i sedmom desetljeću života. U 15-29% slučajeva javljaju se s drugim malignim bolestima, najčešće probavnog sustava (Burke et al. 1997). Asimptomatski tumori se najčešće otkriju slučajno. U času postavljanja dijagnoze metastaze u

regionalne limfne čvorove u tumora većih od 1 cm prisutne su u 30% slučajeva, a u tumora većih od 2 cm u 100% slučajeva (Stinner et al. 1996).

Simptomi kojima se prezentiraju pacijenti sa nefunkcionalnim tumorima su intermitentna nelagoda koja je često pogrešno protumačena kao sindrom iritabilnog crijeva, zatim simptomi opstrukcije izazvani peritumorskom fibrozom i nesekretorni proljevi (Zjačić-Rotkvić et al. 2009).

U funkcionalnim tumorima javlja se karcinoidni sindrom koji nastaje djelovanjem serotonina, a karakterizira ga kronični proljev, napadaji rumenila, bronhoopstrukcija i karcinoidna bolest srca u kojoj dolazi do popuštanja desnog srca zbog valvularnih promjena na plućnom i trikuspidalnom zalistku. Karcinoidni sindrom se obično vidi u pacijenata sa prisutnim jetrenim metastazama (95%). Petogodišnje preživljenje je 50-60%, a smanjuje se na 35% ako su prisutne jetrene metastaze (Stinner et al. 1996).

Karcionidna kriza može biti isprovocirana anestezijom ili invazivnim procedurama, a karakterizirana je s crvenilom lica, hipotenzijom ili hipertenzijom, teškim proljevima, bronhospazmom i srčanim artimijama (Zjačić-Rotkvić et al.2009).

U rijetkim slučajevima i Meckelov divertikul, ostatak omfalomezenteričnog duktusa, može biti sijelo neuroendokrinih tumora. Najčešće se pronađu slučajno tijekom operacije (Katalinić et al. 2014), kada su većinom mali (<1,7 cm) i nisu još metastazirali (Burke et al. 1997).

5.5. Crvuljak

Neuroendokrini tumori crvuljka su češći u žena u dobi između 40 i 50 godina, a mogu se pronaći i u djece. Tumori su uglavnom dobro diferencirani, veličine 1-2 cm (Klöppel 2011). Tumori veći od 2 cm nalaze se na bazi apendiksa, sa širenjem u mezoapendiks, angioinvazivni su te imaju nepredvidljiv maligni potencijal (McGory et al. 2005). Rizik od metastaza u regionalne limfne čvorove u tumorima veličine 1-2 cm je 1% i povećava se na 30% ako su tumori >2 cm (Stinner et al. 1996).

Mucinozni karcinoid je rijedak tumor apendiksa koji ima maligni potencijal. Spada u endokrine-egzokrine karcinome i često uzrokuje akutni apendicitis. U trenutku postavljanja dijagnoze oko 11% tumora je metastaziralo po peritoneumu i u ovarije (Zjačić-Rotkvić et al. 2009).

5.6. Debelo crijevo i rektum

Neuroendokrini tumori debelog crijeva su rjeđi nego rektuma. Većinom se nalaze u području cekuma osim ako su povezani s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolesti (West et al. 2007). Obično su >2 cm i imaju visoki Ki-67 indeks (Burke et al. 1991) te proizvode serotonin. Uglavnom se dijagnosticiraju kasno, te se teško mogu razlikovati od adenokarcinoma crijeva jer imaju slične simpome koji uključuju proljev, abdominalne bolove, krvarenje i gubitak na tjelesnoj težini. Učestalost NET-a rektuma je u porastu, te se najčešće nađu slučajno u ljudi mlađe dobne skupine. Gotovo nikada ne metastaziraju, uglavnom su manji od 2 cm i najčešće se nalaze između 4. i 20. cm iznad linije dentate, na prednjima ili lateralnim stranama rektuma. U većih tumora se mogu naći udaljene metastaze u 2.3% slučajeva (Zjačić-Rotkvić et al. 2009). Ne prezentiraju se simptomima karcinoidnog sindroma jer izlučuju glukagon i glicetin (West et al. 2007). U ljudi starijih od 40 godina mogu se naći uz adenokarcinome kolona.

5.7. Gušterača

Neuroendokrini tumori gušterače mogu se podijeliti na funkcionalne i nefunkcionalne. Nefunkcionalni PET su uglavnom dobro diferencirani, veličine 1 do 5 cm i petogodišnje preživljenje je oko 60%, ovisno o jetrenim i koštanim metastazama (Zjačić-Rotkvić et al. 2009). Takvi tumori mogu izlučivati regulacijske peptide kao što su pankreasni polipeptid, motilin, tvar P (Vrhovac et al. 2008). Incidentalomi se nazivaju tumori koji nemaju kliničkih simptoma hormonske hipersekrecije, ali su imunohistokemijski pozitivni na hormone, neuropeptide i neurotransmitere (Zjačić-Rotkvić et al. 2009).

Funkcionalni PET mogu izlučivati i različite hormone te uzrokovati različite kliničke simptome poput proljeva, dermatoza, hipoglikemije ili šećerne bolesti. U funkcionalne PET spadaju inzulinom, gastrinom, glukagonom, vipom. Isto tako PET se mogu manifestirati i drugim kliničkim simptomima primjerice akromegalijom, hiperkalcijemijom (peptidi slični parathormonu), Cushingovim sindromom (ektopično lučenje adrenokortikotropnog hormona-ACTH).

Davne 1927. godine, pet godina nakon otkrića inzulina, prvi je put opisan sindrom uzrokovan tumorskim lučenjem hormona gušterače koji je bio karakteriziran hipoglikemijom (Vrhovac et al. 2008). Nazvan je inzulinom, a osim hipoglikemije nalazimo i povišene razine inzulina, proinzulina i C peptida (Chen et al. 2012). Pojavljuju se u petom i šestom desetljeću života, nešto češće u žena. U 10 % slučajeva su multipli, u 5-10 % slučajeva pojavljuju se u sklopu MEN-1 sindroma (Zjačić-Rotkvić et al. 2009). Većina tih tumora je veličine od 0.5 do 2 cm i pokazuje benigno ponašanje. Javljaju se simptomi hipoglikemije koje možemo podijeliti na adrenergične simptome koji nastaju kao odgovor na brzi pad glukoze u krvi, i simptome neuroglikopenije zbog hipoenergoze mozga. Napadaji se najčešće javljaju tijekom noći ili pred jutro jer je izostavljen obrok zbog čega ti bolesnici uzimaju česte obroke te ih oko 40% razvije simptome pretilosti. Sumnja na inzulinom nastaje kad nalazimo vrijednosti glikemije niže od 2.5 mmol/L u napadaju.

Glukagonomi su obično veliki tumori, veličine od 3 do 7 cm, koji se najčešće nalaze u repu gušterače (Solcia et al. 1997). Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima u trenutku postavljanja dijagnoze nalazimo u 60-70% slučajeva (Prinz et al. 1981). Glukagon, hormon koji se nalazi u povišenim koncentracijama stimulira glikogenolizu i glukogneogenezu te dovodi do hiperglikemije. Također, potiče lipolizu i ketogenezu. U kliničkoj slici nalazimo simptome poput nekrolitičkog migrirajućeg eritema koji može prethoditi dijagnozi tumora i do osam godina. Eritem je praćen jakim svrbežom koji izaziva ekskorijacije pa su česte sekundarne infekcije. Često se javlja anemija, venska tromboza, gubitak težine, bolovi u trbuhu i proljevaste stolice.

Vipom je tumor koji je karakteriziran obilnim, vodenastim proljevima (do 10L/dan), hipokalijemijom i hipoklorhidrijom. Navedeni simptomi čine Verner Morrisonov sindrom, poznat i kao pankreasna kolera ili WDHA sindrom *(eng. watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria*) (Vrhovac et al. 2008). Petogodišnje preživljenje je oko 94% za bolesnike bez metastaza, a 59% za one s metastazama. U djece se ovi tumori mogu javiti i izvan gušterače kao ganglioneuromi (Heitz et al. 2004). Tumor je najčešće lokaliziran u repu gušterače. Intestinalni karcinom i karcinom bronha također mogu izlučivati VIP. Peptid histidin-metionin je peptid koji se veže na iste receptore kao i VIP, a može se dokazati pa se smatra da pridonosi kliničkim karakteristikama.

VIP potiče i otpuštanje renina pa se javlja sekundarni hiperaldosteronizam. Nalazimo hiperkalcijemiju, hipofosfatemiju i hipomagnezijemiju koja može uzrokovati tetanije. U oko polovine bolesnika može se javiti šećerna bolest, a oko 20% bolesnika navodi napadaje crvenila kože (Vrhovac et al. 2008).

5.8. Pluća

Neuroendokrini tumori pluća čine oko 25 % svih tumora pluća. WHO ih dijeli u četiri tipa: tipični karcionidi (*eng. typical carcinoid-TC*), atipični karcinoidi (*eng. atypical carcinoid-AC*), neuroendokrini karcinom velikih stanica (*eng .large cell neuroendocrine carcinoma-LCNEC*) i neuroendokrini karcinom malih stanica *(eng. small cell lung cancer-SCLC)*. Najčešći je SCLC tumor koji čini oko 20% neuroendokrinih tumora pluća, slijedi LCNEC sa 3%, TC čini 2% i AC oko 0.2%. Najčešće mjesto metastaziranja NET pluća su kosti (Rekhtman 2010).

Karcinoidi mogu biti tipični i atipični, a razvijaju se iz bronhalnog epitela. Mogu biti smješteni centralno (85%) ili periferno (15%), što utječe na pojavu simptoma. Tumori smješteni centralno izazivaju simptome u obliku kašlja, hemoptize ili intratorakalne boli, dok se rutinskom obradom pluća najčešće otkriju oni smješteni periferno jer često uzrokuju recidivirajuće pneumonije. Makroskopski podsjećaju na tumore žlijezda slinovnica pa se smatra da su nastali iz submukoznih žlijezda (Petričević et al. 2006). U manje od 2%

pacijenata nalazimo karcinoidni sindrom, ali ektopična proizvodnja hormona i paraneoplastički sindrom su u SCLC česti pa možemo naći Cushingov sindom i sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH) (Rekhtman 2010).

6. Dijagnoza

Dijagnoza neuroenodokrinih tumore postavlja se na temelju karakterističnih kliničkih simptoma, laboratorijskih nalaza, histološke potvrde i slikovnim dijagnostičkim metodama.

U laboratorijskim nalazima mjerimo razinu različitih hormona kao što su kalcij, kalcitonin, prolaktin, α-fetoprotein, karcinoembrionalni antigen (*eng. carcinoembryonic antigen-CEA*) i HCG α i β. Kromogranin A je osobito važan u dijagnostičkoj obradi jer pomaže dijagnosticirati funkcionalne i nefunkcionalne NET, a važan je i u praćenju bolesti (Ramage et al. 2005), međutim on može biti povišen i u mnogim drugim stanjima (Öberg 2010). Mjerimo ga pomoću radioimunotesta ili određivanjem metabolita monoaminskih neurotransmitera u mokraći (Vrhovac et al. 2008).

Neuroendokrini tumori gušterače mogu proizvoditi različite hormone poput gastrina, glukagona, inzulina i VIP-a dajući karakteristične kliničke simptome. U dijagnostičkom postupku otkrivanja gastrinoma bitno je odrediti gastrin u serumu natašte te pH želučanog sadržaja. Ukoliko pacijenti uzimaju inhibitore protonske pumpe, trebaju ih prestati uzimati tjedan dana prije pretrage. U neuroendokrinim tumorima rektuma nalazimo povišenu prostata-specifičnu kiselu fosfatazu u 80-100% slučajeva, dok se p53 i β-HCG koriste u detekciji slabo diferenciranih tumora (Zjačić-Rotkvić et al. 2009).

Pankreasni polipeptid se normalno nalazi u gušterači, ali ga u 80% slučajeva tumora gušterače i u 50% slučajeva karcinoidnih sindroma nalazimo u povišenim koncentracijama. 5-hidroksiindol octena kiselina (*eng. 5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid*) koja je također bitan marker za dijagnosticiranje određenih funkcionalnih NET te ima osjetljivost 73%, a specifičnost 100% za tumore srednjeg crijeva. Može dati lažno pozitivne rezultate ako je osoba prije davanja urina uzimala banane, ananas, orahe, paracetamol ili kofein, dok lažno negativne nalaze može dati nakon uzimanja levodope, metildope, aspirina ili ACTH. Ki-67 je protein kojeg nalazimo u staničnoj jezgri tijekom diobe i koristan je u procjeni rasta NET kao pokazatelj tumorske proliferacije (Ramage et al. 2005).

Slikovni dijagnostički postupci su neophodni za dijanozu NET. Koristimo standardne endoskopske i rendgenske pretrage za otkrivanje lokalizacije primarnog tumora i određivanja stadija bolesti. Ako je tumor premali za vizualizaciju moguće je učiniti angiografiju ili selektivno uzimanje uzorka venske krvi za hormonsku analizu. Kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonanca (MR) služe za procjenu proširenosti bolesti i imaju osjetljivost od 40-70%. Pozitronska emisijska tomografija (PET) s radioaktivno obilježenim triptofanom omogućava vizualizaciju lezija manjih od 5 mm u promjeru i većinom se upotrebljava za dijagnostiku karcinoidnih tumora (Vrhovac et al. 2008). Endoskopski ultrazvuk (EUS) je glavna dijagnostička pretraga u bolesnika sa sumnjom na neuroendokrini tumor gušterače. Njegova osjetljvost može bit manja u bolesnika sa gastrinomom duodenuma za koje je glavna pretraga endoskopija gornjeg gastrointestinalnog trakta i CT ili MR (Ramage et al. 2005). Transrektalni endoskopski ultrazvuk (TRUS) je koristan u dijagnostici rektalnih neuroendokrinih tumora. Njime se može procijeniti veličina tumora, invazija i zahvaćenost okolnih limfnih čvorova (Zjačić-Rotkvić et al. 2009).

Neuroendokrini tumori izražavaju receptore za somatostatin na površini svojih stanica (najčešće podtipove 2, 3 i 5) pa je to dovelo do razvoja pretrage koja se naziva scintigrafija somatostatinskih receptora s indijem obilježenim oktreotidom, tzv. oktreosken, koja se koristi za detekciju primarnih tumora i metastaza (Vrhovac et al. 2008).

7. Liječenje

U liječenju NET je potreban multidisciplinaran pristup. Ciljevi liječenja su spriječavanje daljnjeg rasta tumora i uklanjanje simptoma prekomjerne proizvodnje hormona te poboljšanje kvalitete života. Vrsta liječenja pacijenta ovisi o lokalizaciji tumora, stupnju tumora, komorbiditetima pacijenta, njegovoj fizičkoj spremi i dostupnosti opcija (Khan&Chaplin 2011). Često osobe u trenutku postavljanja dijagnoze već imaju metastaze pa je osim kiruškog liječenja, potrebna i dodatna terapija poput biološke terapije, kemoterapije ili radioterapije.

7.1. Kiruško liječenje

Prva linija terapije u bolesnika s dobro lokaliziranim tumorom i u ranom stadiju bolesti je kirurško liječenje. Ono se može koristiti u palijativne svrhe da bi se uklonili simptomi koje uzrokuje opstrukcija tumora ili za smanjivanje simptoma koje uzrokuje hormonska hipersekrecija. Preporučljivo je da pacijenti na terapiji somatostatinskim analozima učine kolecistektomiju jer imaju povećanu incidenciju za razvoj žučnih kamenaca.

Pacijenti se često mogu prezentirati slikom ileusa zbog crijevne opstrukcije zbog čega se radi hitna laparotomija, kao i slikom apendicitisa gdje se tek nakon apendektomije postavlja dijagnoza NET-a.

Želučani karcinoidi se često nađu slučajno pri gastroskopiji. Za polipe koji su <1 cm u tipu 1 želučanog neuroendokrinog tumora potrebna je endoskopska kontrola jedanput godišnje jer imaju jako nizak metastatski potencijal, dok je u većih tumora, veličine između 1 i 2 cm potreban EUS za procjenu dubine invazije i endoskopska resekcija koja se vrši u pacijenata koji imaju do 6 polipa, ukoliko nije zahvaćena mukoza. Lokalna resekcija tumora i resekcija antralnog dijela želudca radi se za tumore >2 cm da bi se spriječila stimulacija gastrina na ECL stanice što je učinkovito u 80% slučajeva.

Endoskopska resekcija ili lokalna resekcija tumora također se radi u NET tipa 2, međutim ti tumori mogu biti agresivniji nego tumori tipa 1, pogotovo oni veći od 2 cm. U tipu 3 NET-a princip liječenja je isti za tumore koji su <2

cm, dok se za veće tumore radi djelomična ili potpuna gastrektomija s disekcijom limfnih čvorova. CT i MR, uz EUS, služe za procjenu proširenosti bolesti.

Kirurško liječenje za tumore srednjeg crijeva ovisi o stadiju u kojem bolest otkrivena jer je obično u trenutku postavljanja dijagnoze tumor >2 cm i metastazirao je u okolne limfne čvorove. Tijekom laparotomije treba oprezno pregledati cijelu trbušnu šupljinu kako ne bi promaknuo sekundarni tumor koji se nalazi u 30% slučajeva. U osoba s ograničenim jetrenim metastazama u 20% slučajeva je u cijelosti moguće odstraniti primarni tumor, regionalne limfne čvorove i te metastaze.

Prema smjernicama ENETS-a unatoč neoperabilnom tumoru tankog crijeva ili prisustvu neoperabilnih metastaza kirurška operacija bi se trebala napraviti da se spriječi crijevna opstrukcija ili ishemijska komplikacija zbog dezmoplastične reakcije ili kompresije mezenteričke vene tumorskom masom. Indicirano je i palijativno kirurško liječenje s obzirom na veličinu tumora i mogućnost opstrukcije. Kirurško liječenje kolorektalnog neuroendokrinog tumora se u principu ne razlikuje od liječenja adenokarcinoma te se preporučuje učiniti kolektomiju s resekcijom okolnih limfnih čvorova. Rektalni polipi <1 cm imaju niski stupanj metastaziranja (3%) i recesiraju se endoskopski, dok za tumore veličine između 1 i 2 cm još nije jasno trebaju li se resecirati endoskopski ili je potreban opsežniji kirurški zahvat pri čemu u donošenju odluke pomaže Ki-67 indeks i procjena invazije endoskopskim ultrazvukom. Lezije >2 cm imaju veći sklonost metastaziranju (60 do 80%) i češće invadiraju laminu propriju te u njih treba napraviti totalnu eksciziju mezorektuma. Lokalna resekcija tumora u obzir dolazi i u ljudi s metastatskom bolesti da bi se poboljšala kvaliteta života.

Tumori crvuljka se često dijagnosticiraju tek nakon apendektomije. Desnostrana hemikolektomija s lokalnom limfadenektomijom radi se kod tumora na bazi crvuljka, tumora >2 cm, tumora koji pokazuju invaziju u mezoapendiks >3 mm i kod histološki potvrđenih adenokarcinoida. Iako se kod takvih bolesnika preporučuje dugotrajno praćenje, prognoza je odlična. Mucinozni karcionoidi čine oko 6% tumora crvuljka i imaju veću sklonost

metastaziranju (20%). Često metastaziraju u okolne limfne čvorove ili u jajnike, pa se u žena preporučuje i obostrana salpingo-ovarijektomija (Khan &Caplin 2011).

Endoskopski ultrazvuk i biopsija gušterače omogućavaju preoperacijsku obradu čime se olakšava planiranje operacije. Resekcija bez pankreatikoduodenektomije (resekcija po Whippleu) može se izvesti u 20-45% bolesnika sa sporadičnim ZES-om, ali u 0% bolesnika s MEN1/ZES. Treba izvršiti i disekciju limfnih čvorova jer se primarni tumor može nalaziti i u njima. Bolesnici s MEN1/ZES imaju multiple duodenalne gastrinome, često s metastazama u lokalnim limfnim čvorovima, ali vrlo dobru prognozu ako su tumori <2 cm pa se ne preporučuje kirurška eksploracija (Zjačić-Rotkvić et al. 2009). Mali, lako dostupni NET gušterače se enukleiraju ili se vrši centralna pankreatektomija. Laparoskopski se mogu operirati inzulinomi i nefunkcionalni tumori gušterače koji se nalaze u tijelu ili repu gušterače, bliže površini ili se vrši distalna pankreatektomija. Resekcija lokalno uznapredovalih nefunkcionalnih NET-a gušterače može produžiti petogodišnje preživljavanje za 80% (Khan&Caplin 2011).

Organ koji je najčešće pogođen metastazama je jetra. Minimalni kriteriji za kurativnu resekciju jetrenih metastaza su resektabilni dobro diferencirani tumori, odsutnost desnostranog zatajenja srca, odsutnost ekstrahepatičnih metastaza, odsutnost karcinoze peritoneuma i prethodna resekcija primarnog tumora, dok metastaze u lokalnim limfnim čvorovima ne predstavljaju apsolutnu kontraindikaciju za resekciju, pogotovo ako se planira i njihova ekscizija (Zjačić-Rotkvić et al 2009). Kirurško liječenje se preporuča u svih bolesnika s operabilnim metastazama u dobro diferenciranim GEP-NET bez obzira na lokalizaciju primarnog sijela tumora. Ako je potrebna operacija srca, potrebno ju je učiniti bar 3 mjeseca prije resekcije jetara jer pacijenti trebaju antikoagulantnu terapiju.

Ako se jetrene metastaze nalaze u oba režnja moguće je napraviti ligaciju desne portalne vene i resekciju primarnog tumora gdje kao odgovor na ligaciju dolazi do atrofije desnog, a unutar 6 do 8 tjedana hipertrofije lijevog režnja kad je moguće učiniti i desnostranu lobektomiju ili se može napraviti

resekcija sekundarizma u lijevom režnju uz perkutanu embolizaciju desne portalne vene (Khan & Caplin 2011). Od ostalih načina mogu se raditi ponavljane hepatektomije gdje se većinom pristupa u dva akta, radi redukcije operativnog mortaliteta. Prvo se reseciraju metastaze u lijevom režnju i lokalnim limfnim čvorovima, a zatim se nakon 8-9 mjeseci reseciraju preostale metastaze u desnom režnju. Preporučava se napraviti i preventivna kolecistektomija (Zjačić-Rotkvić et al 2009).

Uz iznimku hepatocelularnog karcinoma, GEP-NET-ovi su jedina maligna bolest s indikacijom za transplataciju jetara, ukoliko su isključeni ekstrahepatični sekundarizmi. Razne studije su pokazale dobre početne rezultate, ali nažalost slabe dugoročne s vrlo niskim petogodišnjim preživljavanjem. Osobe koje su mlađe od 50 godina i s niskim Ki-67 indeksom imaju veće izglede uspješnog liječenja (Khan &Caplin 2011).

Selektivna hepatična trans-kateterska arterijska embolizacija (TACE) ili kemoembolizacija se primjenjuju kad kirurško liječenje nije izvedivo. Za TACE se najčešće koriste doksorubicin ili streptozicin i obično se radi u općoj anesteziji. Najčešća je komplikacija postkemoembolizacijski sindrom, a ako je prisutna tromboza vene, insuficijencija jetara, bilijarna opstrukcija ili karcinoidna bolest srca postupak je kontraindiciran (Khan & Caplin 2011). Također, ako je u pacijenta planirana transplatacija jetara ovi postupci se izbjegavaju jer induciraju endartritis.

U osoba s funkcionalnim NET prije operacije dajemo i.v. oktreotid u dozi od 50 mg/h 24 sata prije i 48 sati poslije operacije da bi spriječili karcinoidni sindrom. Lijekove koji otpuštaju histamin ili koji djeluju na simpatički živčani sustav treba izbjegavati (Zjačić-Rotkvić et al. 2009).

7.2. Biološka terapija

Somatostatinski analozi se u terapiji neuroendokrinih tumora koriste s ciljem smanjenja simptoma u karcinoidnom sindromu, stabiliziranja rasta tumora i unaprijeđenja kvalitete života. Postoji pet podtipova somatostatinskih receptora, a najizraženiji su 2, 3 i 5 te su prisutni u većini neuroendokrinih

tumora (70-95%), iako samo u polovici inzulinoma, a još manje u somatostatinomima i slabo diferenciranim NET. Vrijeme poluraspada prirodnog somatostatina je svega par minuta, pa je zato razvijen sintetski somatostatin, oktreotid, koji ima vrijeme poluraspada nekoliko sati. Drugi somatostatinski analog je lanreotid. Oktreotid se može primjeniti dva do tri puta na dan subkutano, a postoje i pripravci duljeg djelovanja koji se apliciraju intramuskularno svaka dva (lanreotid) ili četiri tjedna. Smanjenje proizvodnje hormona se vidi u 30-70% slučajeva. Istraživanja su pokazala da somatostatinski analozi reguliraju hormonsku sekreciju nefunkcionalnih NET tankog crijeva.

Nuspojave vezane uz korištenje somatostatinskih analoga su nastajanje žučnih kamenaca, disfunkcija žučnog mjehura, malapsorbcija vitamina A i D, glavobolja, vrtoglavica i proljev.

Ranih 80-ih godina u liječenje NET uveden je interferon α (IFN-α) koji ima antiproliferacijski učinak i smanjuje izlučivanje hormona, međutim tek u 10-15% slučajeva dođe do značajnog smanjenja tumora. Zbog značajnih nuspojava ograničeno je njegovo korištenje jer uzrokuje supresiju koštane srži, poremećaje štitnjače, psihijatrijske poremećaje i sindrom kroničnog umora i zbog toga se smatra drugom linijom terapije.

U vipoma tretiranih sa somatostatinskim analozima dolazi do znatnog kliničkog poboljšanja. Somatostatinski analozi ublažavaju proljev u 80-90% slučajeva, a smanjuju izlučivanje VIP-a u 60-80% slučajeva. U ekstremnim slučajevima potrebna je nadoknada elektrolita i tekućine. Također, pacijenti s glukagonom dobro reagiraju na somatostatinske analoge, dok se inhibitori protonske pumpe koriste u liječenju gastrinoma, a ako se razvije rezistencija na njih koriste se analozi somatostatina.

U liječenju inzulinoma kao prva linija terapije koristi se diazoksid jer je učinkovit u kontroli hipoglikemije. Njegova upotreba bi trebala biti kratkoročna, ili samo u onih bolesnika u kojih nije moguća operacija jer imaju nuspojave kao što su zadržavanje tekućine i dlakavost. Somatostatinski analozi nisu korisni za liječenje inzulinoma jer samo oko 50% inzulinoma izražava somatostatinske receptore, međutim ako je scintigrafija

somatostatinskih receptora pozitivna, analozi somatostatina nam mogu biti korisni u praćenju bolesti (Khan&Caplin 2011).

7.3. Kemoterapija

U dobro diferenciranih NET-a primjena kemoterapije može se razmatrati nakon rane progresije tumora (< 6 mjeseci), dok je u slabo diferenciranih tumora kemoterapija prva linija liječenja. Primjenjuje se kao monoterapija ili kombinirana kemoterapija.

Danas se u liječenju dobro diferenciranih neuroendokrinih tumora gušterače koriste kombinacija streptozotocina (STZ) i 5-fluorouracila (5-FU) gdje se ciklus ponavlja svakih 6 tjedana, a 5-FU se može aplicirati kao infuzija s folnom kiselinom. Zatim kombinacija streptozotocina i doksorubicina (DOX), dok se sam doksorubicin može primjeniti kao monoterapija svaka 3 tjedna.

Prva linija uznapredovalih slabo diferenciranih tumora je kombinacija etopozida i cisplatine gdje se ciklus ponavlja svaka 4 tjedna. U metastatskom tumoru gušterače najbolje učinke ostvaruje kombinacija STZ, 5-FU, DOX i dakarbazina. Kardijalna toksičnost doksorubicina ograničava njegovu upotrebu (Vrbanec 2009).

Vrlo dobar terapijski odgovor od 40-70% je bio postignut u kombinaciji s 5-FU, STZ i adriamicinom kod NET gušterače. Kombinacija temozolomida i talidomida imala je terapijski odgovor oko 25%, sa srednjim preživljenjem 13.5 mjeseci, dok su studije pokazale da je monoterapija temozolomida postigla stabilnost bolesti u 53% slučajeva. Općenito se dobro podnosi uz minimalne nuspojave kao što su mučnina i leukopenija. Tumori s niskom ekspresijom O-6 metilgvanin DNA metiltransferaze imaju bolji terapijski odgovor na temozolomid (Khan & Caplin 2011).

7.4. Radionuklidna terapija

Liječnje tumora radiofarmacima moguće je ako se radionuklid dobro nakuplja u tumoru, ostaje dovoljno dugo i te se nevezani dio izlučuje iz tijela šta je prije moguće. Ionizaciju unutar stanice može proizvesti upotreba

oktreotida obilježenog s 111-Indijem (111-In) ili s 90-Ytrijem (90-Y), koji ima veći domet beta zraka i veću energiju te je bolji u bolesnika s većom tumorskom masom. Cilj ove terapije je uzrokovati oštećenje DNA i smrt stanice (Zjačić-Rotkvić et al. 2009).

I-meta-jod-benzil-gvanidin

Zbog strukturne sličnosti s noradrenalinom, 131 I-MIBG se koncentrira u tkivima koji imaju bogatu adrenergičku inervaciju kao neuroektodermalna tkiva, uključujući i tumore koji su neuroektodermalnog podrijetla. Za razliku od noradrenalin MIBG se ne metabolizira i izlučuje se nepromijenjen. Koristi se za terapiju feokromocitoma, paraganglioma, za neke neuroendokrine tumore srednjeg crijeva i za medularni karcinom štitnjače. Terapija se uglavnom dobro podnosi, a karakteristične nuspojave su mučnina, povraćanje i blaga mijesupresija (Giammarile et al. 2008).

Y oktreotid

Analog somatostatina DOTA-D-Phe-Tyr3 oktreotid (DOTATOC) ima povoljne karakteristike za upotrebu u terapijske svrhe kao što su visoki afinitet za somatostatinski receptor tip 2, visoku hidrofilnost i lako se obilježava sa 111-In i 90-Y (Chinol et al, 2002). Većina bolesnika je nakon primjene DOTATOC rekla da se subjektivno bolje osjeća, te su studije pokazale da većina pacijenata postiže stabilizaciju bolesti. Nuspojave su limfopenija i nefrotoksičnost, a obrada s aminokiselinama, posebno D-lizinom prije početka terapije smanjuje bubrežno oštećenje (Khan & Caplin 2011).

Lu-DOTA okreotat terapija

DOTA0 Phe1, Tyr 3-okreotat (DOTATATE) označen s lutecijom (Lu) ima najveći afinitet za somatostatinske receptore tip 2. Najveće istraživanje u kojem su bolesnici dobili kumulativnu dozu od 27.8-29.6 GBq podijeljenu na frakcije od 4.7-7-4 GBq u intervalima 6-10 tjedana je pokazalo djelomičan odgovor u 28% bolesnika, dok je u 2% bila potpuna remisija. U 3.6% ciklusa vidjela se hematološka toksičnost, a utjecaj na bubreg je bio mnogo manji nego kod korištenja iridija.

7.4. Inhibitori tirozin kinaze i antiangiogena terapija

Angiogeneza je proces stvaranja novih krvnih žila koji omogućava rast tumora. Ključni signal za indukciju angiogenze je hipoksija. Veliki broj hipoksičnih stanica sadrže različiti tumori, što omogućava njihov brzi rast. Proangiogeni čimbenik u tumorskoj angiogenezi je vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF), koji ostvaruje svoje djelovanje preko receptora smještenih na tumorskim stanicama što dovodi do aktivacije endotelnih stanica i rasta novih krvnih žila. Lijekovi koji sprječavaju rast novih krvnih žila, odnosno djeluju na receptore za VEGF su bevacizumab, sunitinib malat, sorafenib, talidomid.

Bevacizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje blokira VEGF. Koristi se za liječenje metastatskog raka dojke, kolona, bubrega, ovarija kao i za tumor pluća nemalih stanica. U kombinaciji s kemoterapijom je učinkovitiji nego kao monoterapija.

Sunitinib je oralni inhibitor tirozin kinaze koji djeluje na receptore za trombocitni faktor rasta (PDGFR), receptore matičnih stanica i receptore za VEGF pokazuje obećavajuće rezultate. Koristi se u liječenju NET-a gušterače, karcinoma bubrega i kod gastrointestinalnog stromalnog tumora. Nuspojave uključuju umor, proljev, žutu obojenost kože i hipertenziju. U studiji, bolesnici koji su imali NET gušterače i primali sunitinib, postigli su u 68% stabilnu bolest, s vremenom progresije bolesti od 7.7 mjeseci.

Talidomid je oralni imunomodulator, djeluje preko TNF-α i ima snažno antiangiogeno djelovanje. Može se kombinirati s temozolomidom, koji je oralni analog dakarbazina. U istraživanju na 15 bolesnika djelomični je učinak postignut u 33% bolesnika, dok je srednje vrijeme preživljenja bilo 33.3 mjeseca (Chan et al. 2012).

Sorafenib, mala molekula koja je inhibitor Raf kinaze, VEGFR-2 i PDGFR u istraživanjima je kod metastatskih NET-a postigla u 10% djelomični odgovor pacijenata.

Stanice neuroendokrinih tumora na površini sadrže receptore za više čimbenika rasta, uključujući receptore tirozin-kinaze kao što su PDGFR, c-kit i receptore za epidermalni faktor rasta (EGFR).

Cetuksimab je monoklonsko protutijelo koje se veže za EGFR , antigen koji se nalazi na površini određenih stanica tumora. Stanica raka koja je tako blokirana više ne može primati poruke za rast, progresiju i širenje.

Imatinib je mala molekula koja inhibira djelovanje tirozin-kinaze i tako djeluje na rast određenih tumora. Koristi se u liječenju kronične mijeloične leukemije, mijelodisplastičnih i mijeloproliferativnih bolesti, uznapredovalih hipereozinofilnih sindroma i gastrointestinalnog stromalnog tumora.

mTOR (mammalian target of rapamycin) je serin-treonin kinaza, ključni regulator rasta stanica i kontrolira različite stanične procese kao što su stanični rast i apoptoza stanice. Nedavne studije su pokazale da je mTOR uključen u mehanizam razvoja PET. Postoje dva mTOR inhibitora, everolimus i temsirolimus. Everolimus pokazuje značajno preživljenje u bolesnika s uznapredovalim tumorom gušterače, posebno u kombinaciji s inibitorom VEGF (Chen et al. 2012).

Pasireotid je noviji analog somatostatinskih receptora koji pokazuje visok afinitet za s1, s2, s3 i s5 receptore. Faza II istraživanja pokazuje obećavajuće rezultate u bolesnika s metastatskim karcinoidnim tumorom rezistentnim na somatostatinske analoge (Khan&Caplin 2011).

8. Zaključak

Incidencija gastrointestinalnih tumora je u zadnjih par desetljeća u porastu, vjerojatno je razvoj novih genetičko-molekularnih i imunohistokemijskih metoda doveo do veće učestalosti otkrivanja NET .

Ranije za pacijente s ovom bolešću nije postojao veliki izbor lijekova, no razvojem znanosti razvijeni su brojni pametni lijekovi i male molekule koje povećavaju šansu za preživljenje. Trenutno postoji vrlo malo prediktivnih markera koji bi omogućili individualizirani odabir liječenja, ali smatra se da će se to promijenit s razvojem i shvaćanjem novih genetičko-molekularnih mehanizama.

9. Zahvale

Zahvaljujem svom mentoru doc.dr.sc. Borislavu Belevu, dr.med. što mi je pomogao u izradi ovog diplomskog rada i svojoj cimerici Ani što mi je pomogla oko tehničkih detalja.

10. Popis literature

- Anlauf M, Enosawa T, Henopp T, Schmitt A, Gimm O, Brauckhoff M, Dralle H, Musil A, Hauptmann S, Perren A et al. (2008) Primary lymph node gastrinoma or occult duodenal microgastrinoma with lymph node metastases in a MEN1 patient: the need for a systematic search for the primary tumor. American Journal of Surgical Pathology 32:1101–1105
- Bordi C, D'Adda T, Azzoni C, Canavese G & Brandi ML (1998) Gastrointestinal endocrine tumors: recent developments. Endocrine Pathology 9:99–115
- Burke AP, Shekitka KM & Sobin LH (1991) Small cell carcinomas of the large intestine. American Journal of Clinical Pathology 95:315–321
- Burke AP, Thomas RM, Elsayed AM & Sobin LH (1997) Carcinoids of the jejunum and ileum. An immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. Cancer 79:1086–1093
- Cappela C, Solicia E, Sobin L.H, Arnold R (2000) Endocrine tumours of the oesophagus. World Health Organization Classification of Tumors, Pathology &Genetics, Tumors of the Digestive System 26-27
- Chinol M, Bodei L, Cremonesi M, Paganelli G (2002) Receptor-mediated radiotherapy with Y-DOTA-DPhe-Tyr-octreotide: the experience of the European Institute of Oncology Group. Semin Nucl Med 32:141-7
- Cigrovski-Berković M (2009) Uloga citokina i čimbenika rasta u nastanku i napredovanju gastroenteropankreatičnih neurendokrinih tumora (GEP-NET) / doktorska disertacija. Zagreb:Medicinski fakultet, 01.04.2009., 120 str. Voditelj: Vanja Zjačić-Rotkvić. http://medlib.mef.hr/1678/1/Cigrovski-Berkovic_(2).pdf
- Chen M, Van Ness M, Guo Y, Gregg J (2012) Molecular pathology of pancreatic neuroendocrine tumors. J Gastrointest Oncol. 3:182-188
- Garbrecht N, Anlauf M, Schmitt A, Henopp T, Sipos B, Raffel A, Eisenberger CF, Knoefel WT, Pavel M, Fottner C et al. (2008) Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited

syndromes, and functional activity. Endocrine-Related Cancer 15:229–241

- Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, Brans B, Flux G (2008) EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-mIBG) therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35:1039-1047
- Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AKC, Modlin IM (2008) Neuroendocrine tumor epidemiology. Cancer 113: 2655-64
- Heitz PU, Komminoth P, Perren A, Klimstra DS, Dayal Y, Bordi C, LeChago J, Centeno BA & Klöppel G (2004) Pancreatic endocrine tumours: introduction. In Pathology and Genetics: Tumours of Endocrine Organs. WHO Classification of Tumors, pp 177–182. Eds RA DeLellis, RV Lloyd, PU Heitz & C Eng. Lyon: IARC Press.
- Katalinic D, Santek F, Juretic A, Skegro D, Plestina S (2014) Gastroenetropancreatic neuroendocrine tumour arising in Meckel's diverticulum coexisting with colon adenocarcinoma. World Journal of Surgical Oncology 12:358
- Khan MS, Caplin ME (2011) Therapeutic managment of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Endocrine-Related Cancer 18:53-74
- Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S (2010) The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors: A Review of Nomenclature, Grading and Staging Systems. Pancreas 6:707-712
- Klöppel G (2011) Classification and pathology of gastroeneteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Endocrine-Related Cancer 18:1-16
- McGory ML, Maggard MA, Kang H, O'Connell JB & Ko CY (2005) Malignancies of the appendix: beyond case series reports. Diseases of the Colon and Rectum 48:2264–2271
- Oberg KE (2010) Gastrointestinal neuroendocrine tumors. Ann Oncol 7:72-80
- Oberg K, Casanovas O, Castano JP, Chung D, Delle Fave G, Denefle P, Harris P, Khan MS, Kulke MH, Scarpa A, Tang LH, Wiedenmann B

(2013) Molecular Pathogenesis of Neuroendocrine Tumors: Implications for Current and Future Therapeutic Approaches. Clin Cancer Res.19:2842

- Petričevic A, Ilić N, Banović J, Juričić J, Ercegović M, Šitum M, CvitanoviĆ S, Tanfara S (2006) Kirurško liječenje karcinoida pluća. Acta Chirurg Croat 3:17-20
- Pipeleers-Marichal M, Somers G, Willems G, Foulis A, Imrie C, Bishop AE, Polak JM, Hàcki WH, Stamm B, Heitz PU et al. (1990) Gastrinomas in the duodenums of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger– Ellison syndrome. New England Journal of Medicine 322:723–727
- Plockinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson, Kreening EP,De Herder WW, Goede A. Chaplin M, Wiedenmann B. Oberg K. RE,Ubi JC. Nilsson O. Della Fave G. Ruszniewski P. Ahlman H. (2005) Guidelines for the diagnosis and Treatment of NET. Neuroendocrinology 80:394-424
- Prinz RA, Dorsch TR & Lawrence AM (1981) Clinical aspects of glucagon-producing islet cell tumors. American Journal of Gastroenterology 76:125–131
- Ramage J, Davies A, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, Hawkins R, McNicol A, Reed N, Sutton R, Thakker R, Aylwin S, Breen D, Britton K, Buchanan K, Corrie P, Giliams A, Lewington V, McCance D, Meeran K, Watkinson A (2005) Guidelines for the managment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. Gut 54:1-16
- Rekhtman N (2010) Neuroendocrine Tumors of the Lung: An Update. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 134:1628-1638.
- Rindi G, Kloppel G, Alhman H, Couvelard A, de Herder WW, Erikssson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Korner M, Lopes JM, McNicol A-M, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec J-Y, Wiedenmann B (2006) TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors:a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch. 449:395-401

- Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C & Solcia E (1993) Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. Gastroenterology 104:994-1006
- Scherűbl H, Cadiot G, Jensen RT, Rösch T, Stölzel U & Klöppel G (2010) Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? Endoscopy 42:1–8
- Solcia E, Capella C, Fiocca R, Cornaggia M & Bosi F (1989) The gastroenteropancreatic endocrine system and related tumors. Gastroenterology Clinics of North America 18:671-693
- Solcia E, Capella C & Klöppel G (1997) Tumors of the pancreas. In AFIP Atlas of Tumor Pathology, 3rd series, fascicle 20. Washington, DC: Armed Forces Institut of Pathology
- Stinner B, Kisker O, Zielke A & Rothmund M (1996) Surgical management for carcinoid tumors of small bowel, appendix, colon, and rectum. World Journal of Surgery 20:183–188
- Taal BG, Visser O (2004) Epidemiology of neuroendocrine tumours. Neuroendocrinology 1:3-7
- Vrbanec D (2009) Kemoterapija i primjena novih bioloških/ciljanih lijekova u liječenju neuroendokrinih tumora probavnog sustava i gušterače. http://www.hlz.hr/smjernice/Endokrinolosko%20drustvo.pdf
- Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B (2008) Interna medicina. Zagreb MD
- West NE, Wise PE, Herline AJ, Muldoon RL, Chopp WV & Schwartz DA (2007) Carcinoid tumors are 15 times more common in patients with Crohn's disease. Inflammatory Bowel Diseases 13:1129–1134
- Zjačić-Rotkvić V, Vrbanec D, Cigrovski Berković M, Rotkvić L (2009) Smjernice za liječenje neuroendokrinih tumora probavnog sustava i gušterače. http://www.hlz.hr/smjernice/Endokrinolosko%20drustvo.pdf

11. Životopis

Studentica na kraju šeste godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Studij za doktora medicine sam upisala 2009. godine, a od 2005. do 2009. godine polazila sam Franjevačku klasičnu gimanziju s pravom javnosti u Sinju.

Završila sam Osnovnu glazbenu školu Jakova Gotovca u Sinju, smjer klavir. Pjevala sam u crkvenom i školskom zboru. Od 2010. godine članica sam Pjevačkog zbora studenata MEF-a „Lege artis“ s kojima sam 2013. godine dobila Posebnu Rektorovu nagradu.

Sudjelovala sam kao volonter na Festivalu jednakih mogućnosti u Zagrebu. Aktivan sam član međunarodne udruge studenata medicine – CroMSIC u sklopu kojeg sam radila na nizu projekata.