

PRVO IZDANJE NA SRPSKOM JEZIKU

ESMO
vodič za dijagnostiku, liječenje i
praćenje malignih tumora

GIST/NET

UDRUŽENJE ONKOLOGA REPUBLIKE SRPSKE

Glavni urednik
Saša Jungić

Banjaluka, april 2016.

Izdavač

UDRUŽENJE ONKOLOGA REPUBLIKE SRPSKE

Za izdavača

Gordana Kecman Malčić

Glavni i odgovorni urednik

Saša Jungić

Uređivački odbor

Berendika Jelena
Dašić Predrag
Gojković Zdenka

Kecman Malčić Gordana
Rožić Jelena
Tubić Biljana

Tehnička obrada i priprema za štampu

Ratković Slobodan

Štamparija

“Grafix”, Banjaluka

Knjiga izdata uz podršku:

Novartis BA d.o.o.

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна и универзитетска библиотека
Републике Српске, Бања Лука

616.34-006

ESMO - vodič za dijagnostiku, liječenje i praćenje malignih tumora GIST/NET / glavni urednik Saša Jungić ; [uređivački odbor Biljana Tubić ... [et al.]]. - 1. izd. na srpskom jeziku. - Banja Luka : Udruženje onkologa Republike Srpske, 2016 (Banja Luka : Grafix). - 40 str. ; 21 cm

Na spor. nasl. str.: ESMO Clinical Practice Guidelines. - Str. 6: Predgovor prvom izdanju / Saša Jungić. - Bibliografija: str. 17-21 ; 37-40.

ISBN 978-99955-784-7-3

COBISS.RS-ID 0

GLAVNI UREDNIK

SAŠA JUNGIC

dr med, primarius, mr sc, specijalista interne medicine, supspecijalista medicinski onkolog; Klinika za onkologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske; viši asistent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjaluci;

UREĐIVAČKI ODBOR

BERENDIKA JELENA,

dr med, Klinika za onkologiju
Univerzitetsko-kliničkog centra RS;

DAŠIĆ PREDRAG

dr med, specijalista interne medicine;
Klinika za onkologiju
Univerzitetsko-kliničkog centra
Republike Srpske;

ROŽIĆ JELENA

dr med, specijalista interne medicine;
Klinika za onkologiju
Univerzitetsko-kliničkog centra
Republike Srpske;

GOJKOVIĆ ZDENKA

dr med, dr sc, specijalista interne
medicine, supspecijalista medicinski
onkolog; Klinika za onkologiju
Univerzitetsko-kliničkog centra
Republike Srpske; profesor na
Medicinskom fakultetu Univerziteta u
Banjaluci;

TUBIĆ BILJANA

dipl. ph, mr sc, specijalista ispitivanja
i kontrole lijekova; Agencija za
lijekove i medicinska sredstva BiH;
viši asistent na Medicinskom
fakultetu (studijski program:
Farmacija) Univerziteta u Banjaluci;

KECMAN MALČIĆ GORDANA

dr med, primarius, specijalista interne
medicine, supspecijalista medicinski
onkolog; Klinika za onkologiju
Univerzitetsko-kliničkog centra
Republike Srpske;

Latest enhanced and revised set of guidelines

ESMO Clinical Practice Guidelines:

**Gastrointestinal stromal tumours and
Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors:
ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,
treatment and follow-up**

EDITORIAL AND PRODUCTION STAFF

Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii21–iii26, 2014

doi:10.1093/annonc/mdu255

The ESMO/European Sarcoma Network Working Group

Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii124–vii130, 2012

doi:10.1093/annonc/mds295

Authors: K. Öberg, U. Knigge, D. Kwekkeboom & A. Perren on behalf of
the ESMO Guidelines Working Group*

Predgovor prvom izdanju

U saradnji „Evropskog udruženja medicinskih onkologa“ (ESMO) i „Udruženja onkologa Republike Srpske“ nastala je ova knjiga sa ciljem i željom da postane nacionalni vodič za dijagnostiku, liječenje i praćenje malignih tumora GIST/NET. Ona predstavlja prvo izdanje ovog vodiča na srpskom jeziku.

Pisana je da bude od praktične pomoći prilikom donošenja odluka svim kolegama različitih specijalnosti koji se u svakodnevnom radu susreću sa oboljelima od malignih tumora GIST/NET.

Knjiga daje posljednje objavljene naučne informacije i saznanja o ispravnim ili optimalnim dijagnostičko-terapijskim postupcima sa navedenim nivoom dokaza i stepenom preporuka.

Zahvaljujem uređivačkom odboru i saradnicima, koji su svojim trudom i znanjem omogućili izradu ovog vodiča.

Saša Jungić

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Saša Jungić', with a long horizontal flourish extending to the left.

SADRŽAJ

1	GASTROINTESTINALNI STROMALNI TUMORI	8
1.1	Incidenca	8
1.2	Dijagnoza	8
1.3	Klasifikacija i procjena rizika	11
1.4	Procedure utvrđivanja stadija	11
1.5	Tretman	12
1.6	Lokalizovana bolest	12
1.7	Metastatska bolest	15
1.8	Ocjena odgovora	17
1.9	Praćenje	18
1.10	Reference	20
2	NEUROENDOKRINI GASTRO-ENTERO-PANKREATIČNI TUMORI	23
2.1	Incidenca i epidemiologija	23
2.2	Dijagnoza i patologija/molekularna biologija	23
2.3	Stadiranje i procjena rizika	24
2.4	Tretman lokalizovane/lokoregionalne bolesti	32
2.5	Tretman uznapredovale/metastatske bolesti	34
2.6	Medikamentozna terapija	35
2.7	Sistemska hemioterapija	36
2.8	Peptid receptor - ciljana radioterapija	39
2.9	Procjena odgovora i praćenje	40
2.10	Reference	42

1 GASTROINTESTINALNI STROMALNI TUMORI

1.1 Incidenca

Gastrointestinalni stromalni tumori (GIST) su rijetki tumori, sa procijenjenom incidencom od oko 1/100.000 godišnje (1). Ovo se odnosi samo na klinički relevantne gastrointestinalne stromalne tumore, budući da je vjerovatno da bi se mogao naći znatno veći broj mikroskopskih lezija, kada bi se tražile na patološkom pregledu. Najčešće se javlja u dobi od 60-65 godine, iako je dobní raspon vrlo širok. Pojava kod djece je veoma rijetka i pedijatrijski gastrointestinalni stromalni tumori predstavljaju poseban entitet, obilježen ženskom predominacijom, odsustvom KIT/PDGFR α mutacije, multicentričnim želučanim lezijama i mogućom pojavom metastaza u limfnim žlijezdama (2).

Sindromi povezani sa GIST:

- GIST kod sindroma Karnijeve trijade, sa nedostatkom podjedinice B sukcinat dehidrogenaze (SDHB), se karakteriše gastričnom lokalizacijom, paragangliomima i plućnim hondromima (mogu se javiti u različitim godinama života) (3).
- Karni - Stratakis sindrom, sa nasljednim mutacijama podjedinica sukcinat dehidrogenaze (SDH) A,B,C i D, karakteriše se pojavom dvojnih tumora: GIST i paraganglioma (4,5).
- Neurofibromatoza tip 1, kod koje se javlja GIST sa divljim tipom mutacije obično multicentričan i lokalizovan prvenstveno na tankom crijevu (6).
- Vrlo rijedak slučaj su multipli tumori već u ranom djetinjstvu, koji se javljaju u porodicama sa nasljednom autosomno dominantnom mutacijom KIT gena.

1.2 Dijagnoza

Kada se otkriju mali gastro-ezofagealni ili duodenalni čvorovi, manji od 2 cm, endoskopska biopsija može biti teško izvodljiva, te laparoskopska/laparotomijska ekscizija može biti jedini način da se postavi histološka dijagnoza. Mnogi od ovih malih čvorova, ako se dijagnostifikuju kao GIST, biće niskog rizika ili nejasnog kliničkog ponašanja.

Zato je standardni pristup kod ovih pacijenata, procjena sa endoskopskim ultrazvukom, a zatim redovne godišnje kontrole. Kod pacijenata gdje tumor raste ili je simptomatski, indikovana je ekscizija. Odluka o ekscizionoj biopsiji u svrhu postavljanja histološke dijagnoze može biti donesena u dogovoru sa pacijentom imajući u vidu dob, komorbiditete kao i očekivanu dužinu života. Ako se odlučimo za praćenje tumora, s obzirom da nema jasnih preporuka, logičan izbor bi bio prva kontrola nakon 3 mjeseca, a u slučaju mirovanja promjene termini daljih kontrola se određuju individualno moguće i u dužim vremenskim intervalima.

Kod histološki potvrđenog GIST-a malih dimenzija, standardni tretman je ekscizija (ukoliko se ne očekuje značajan morbiditet). Alternativno, u slučaju GIST-a niskog rizika, moguće je donijeti odluku u dogovoru sa pacijentom da se tumor redovno prati. Međutim, standardan pristup za rektalne tumore (ili tumore u rektalnom prostoru) je ultrazvučna procjena i biopsija/ekscizija, nezavisno od veličine tumora, s obzirom da su gastrointestinalni stromalni tumori ove lokalizacije visokog stepena rizika i mogućnosti hirurškog liječenja uslovljene su lokalnim nalazom. Izuzetno rijetko, kod malih promjena, i u specifičnom kliničkom kontekstu, može se sa pacijentom dogovoriti dalje praćenje promjene.

Za noduse veličine 2 cm i više, biopsija/ekscizija je standardni pristup, zato što su ako je u pitanju GIST oni uvijek praćeni visokim rizikom. Ako postoji abdominalni čvor koji nije dostupan endoskopskom pregledu, laparoscopska/laparotomijska ekscizija je standardni pristup. Ako postoji masa, pogotovo koja zahtijeva multivisceralne resekcije, multiple iglene biopsije su standardan pristup. One bi trebale biti urađene, uz vođenje endoskopskog ultrazvuka ili perkutanom pristupom uz ultrazvučno ili CT vođenje.

Ovo bi moglo omogućiti hirurгу da pripremi najbolji mogući hirurški pristup prema histološkoj dijagnozi, i da izbjegne neprimjeren hirurški zahvat kod određenih dijagnoza (npr. limfomi, germinativni tumori, mezenterijalna fibromatoza). Rizik od peritonealne diseminacije je beznačajan, ako se procedura uradi adekvatno. Inače, lezije koje su povezane sa rizikom od peritonealne diseminacije (cistične mase), trebaju biti bioptirane samo u specijaliziranim centrima.

Hitna laparoscopska/laparotomijska ekscizija je alternativa u pojedinačnim slučajevima, naročito ako je hirurško odstranjenje nemoguće. Ako su kod pacijenta prisutne očigledne metastaze, biopsija metastatskog mjesta je dovoljna, i obično nema potrebe za dijagnostičkom laparatomijom. Tumorski uzorak treba biti fiksiran u 4% formalinu (Bouin fiksaciju ne treba koristiti, jer onemogućuje molekularne analize).

Patološki, dijagnoza GIST-a se bazira na morfologiji i imunohistohemiji: pozitivnost na CD 117 i/ili DOG1 (7,8). Određen dio GIST-a (oko 5 %) je CD 117 negativan. Broj mitozna ima prognostičku vrijednost, i trebao bi biti određen kao broj mitozna na površini od 5 mm² (zamjena za prethodno određivanje broja mitozna na 50 velikih vidnih polja). Ako postoji sumnja na GIST, a CD117 i DOG1 su negativni, dijagnoza GIST-a može biti potvrđena analizom poznatih mutacija KIT i PDGFRA gena. Mutacijske analize imaju i prediktivnu vrijednost za senzitivnost na ciljanu terapiju, i prognostičku vrijednost, tako da bi njihovo uključivanje u dijagnostički protokol trebalo biti standardna praksa (iz ovoga je moguće isključiti GIST manji od 2 cm, koji nije lociran na rektumu, jer ovi tumori vjerovatno nikada neće biti kandidati za medikamentoznu terapiju). Centralizacija mutacijskih analiza u laboratoriji koja ima spoljašnju kontrolu i stručnost u dijagnozi GIST-a, je svakako korisna. U slučaju GIST-a, koji je KIT/PDGFRA divlji tip (WT), potrebno je uraditi imunohistohemiju na SDBH. Dijagnoza bi morala biti postavljena ili potvrđena od strane iskusnog patologa u referentnom centru. Podstiče se sakupljanje svježih smrznutih tkiva, kako bi naknadno bilo moguće uraditi nove molekularne analize, od kojih bi pacijent imao koristi. Za deponovanje tumorskog tkiva treba tražiti informisani pristanak, koji će omogućiti kasnije analize i istraživanja, koliko god to omogućavaju lokalne i međunarodne smjernice.

1.3 Klasifikacija i procjena rizika

TNM klasifikacija ima nekoliko ograničenja i njena upotreba nije preporučljiva.

Prognostički faktori su broj mitozâ, veličina tumora i lokalizacija tumora (GIST želuca ima bolju prognozu od GIST-a tankog crijeva i rektuma). Ruptura tumora je dodatni loš prognostički faktor, koji mora biti registrovan, bilo da se dogodio prije ili za vrijeme operacije. Mutacijski status, za sada, nije uvršten ni u jednu klasifikaciju rizika, iako neki genotipovi imaju specifičan prirodan tok, a naročito KIT/PDGFR WT GIST imaju neuobičajnu kliničku sliku i tok.

Predloženo je nekoliko klasifikacija rizika za gastrointestinalne stromalne tumore . Široko korištena klasifikacija rizika, predložena od strane Instituta za patologiju oružanih snaga (Armed Forces Institute of Pathology) , obuhvata primarnu lokalizaciju tumora, broj mitozâ i veličinu tumora, tj. tri glavna prognostička faktora u lokalizovanom GIST-u (9,10). U drugim serijama na osnovu ova tri kriterija razvijen je normogram (11). Kada se koriste ova prognostička pomagala, važno je uzeti u obzir da mitotski indeks i veličina tumora nisu linearne kontinuirane varijable, tako da granične vrijednosti treba interpretirati sa oprezom. Prognostičke tablice bazirane na mitotskom indeksu i veličini tumora, kao stalnim nelinearnim varijablama, stvorene su na osnovu analize serije pacijenata koji nisu tretirani adjuvantnom terapijom, dok je ruptura tumora uzeta u obzir naknadno zajedno sa lokacijom tumora. Ovi prognostički normogrami su potvrđeni u serijama izvještaja.

1.4 Procedure utvrđivanja stadija

Procedure utvrđivanja stadijuma uzimaju u obzir činjenicu da najveći broj relapsa zahvata peritoneum i jetru. CT pregled abdomena i male karlice sa kontrastnim sredstvom je pregled izbora za utvrđivanje stadija i praćenje bolesti. Alternativa može biti magnetna rezonanca (MRI). Za tumore lokalizovane u rektumu ,MRI omogućava dobijanje više preoperativnih informacija u stadiranju.

CT grudnog koša ili RTG, i rutinski laboratorijski nalazi dopunjavaju početnu obradu kod asimptomatskih pacijenata. Određivanje stepena preuzimanja fluorodeoksiglukoze (FDG) u FDG – pozitron emisionalnoj tomografiji (PET), ili FDG PET CT/MRI, je od koristi, prevenstveno kod određivanja ranog tumorskog odgovora na ciljanu terapiju.

1.5 Tretman

Planiranje tretmana od strane multidisciplinarnog tima je neophodno (tim treba da se sastoji od patologa, radiologa, hirurga, medicinskog onkologa, gastroenterologa i specijaliste nuklearne medicine) što je dostupno u referentnim centrima za sarkome i GIST, i/ili kroz konsultacije sa referentnom mrežom eksperata, koji imaju iskustvo sa velikim brojem pacijenata oboljelih od GIST-a.

1.6 Lokalizovana bolest

Standardni tretman lokalizovanog GIST-a je kompletna hirurška resekcija lezije, bez disekcije klinički negativnih limfnih žlijezda (III, A). Ako se planira laparoskopna ekscizija, tehnika mora da slijedi principe onkološke hirurgije (13) (III, A).

Laparoskopski pristup se očigledno ne preporučuje u slučaju postojanja velikih tumora, zbog rizika od rupture tumora, koja je povezana sa vrlo visokim stepenom lokalnih relapsa. R0 ekscizija je cilj (tj. ekscizija čiji rubovi su bez tumorskih ćelija). Kada R0 resekcija dovodi do značajnih funkcionalnih posljedica, a preoperativni medikamentozni tretman nije pomogao ili ne može da bude primjenjen, dolazi u obzir R1 resekcija (mikroskopski pozitivne margine) i to u dogovoru sa pacijentom (IV B). Ovo je naročito prihvatljivo za lezije sa niskim rizikom, uzimajući u obzir da ne postoje formalni dokazi da je R1 resekcija povezana sa kraćim ukupnim preživljavanjem (OS).

Ako je R1 resekcija već urađena, moguća opcija je reekscizija, pod uslovom da originalno mjesto tumora može biti nađeno, i da se ne predviđaju značajniji funkcionalni deficiti nakon operacije.

Rizik od relapsa može biti značajan, što se može odrediti na osnovu postojećih klasifikacija rizika. U randomiziranoj studiji adjuvantni tretman sa imatinibom tokom 3 godine je bio povezan sa dužim preživljavanjem bez relapsa bolesti i dužim ukupnim preživljavanjem, u odnosu na jednogodišnju terapiju kod visoko rizičnih pacijenata (14). Prethodno, placebo kontrolisana studija je pokazala da je imatinib tokom jedne godine, doveo do produženja preživljavanja bez relapsa bolesti kod lokalizovanih GIST većih od 3 cm u promjeru, sa makroskopski kompletnom resekcijom (15). Prema tome, adjuvantna terapija sa imatinibom u trajanju od tri godine je danas standardni tretman kod pacijenata sa značajnim rizikom od relapsa bolesti (IA). Adjuvantna terapija nije indikovana kod niskog rizika od relapsa. Postoji prostor za donošenje zajedničke odluke o adjuvantnoj terapiji kada je rizik intermedijaran (16).

Mutacijske analize su ključne u donošenju kliničke odluke o uvođenju adjuvantne terapije. U stvari, postoji konsenzus da PDGFRA D842V mutacijski tip GIST-a ne bi trebao biti tretiran sa bilo kakvom adjuvantnom terapijom, uzimajući u obzir rezistentnost ovog genotipa na terapiju kako *in vitro* tako i *in vivo* (IV,A). Budući da podaci podržavaju upotrebu većih doza imatiniba (800 mg) kod uznapredovalog GIST-a sa ekson 9 KIT mutacijom, mnogi kliničari za ovaj genotip koriste veće doze imatiniba, čak i u adjuvantnom programu (17-19). Regulatorni problemi mogli bi ograničiti ovu praksu, koja nije utemeljena ni na jednoj kontrolisanoj studiji za adjuvantnu terapiju. Postoji konsenzus da je potrebno izbjegavati adjuvantni tretman kod gastrointestinalnih stromalnih tumora povezanih sa neurofibromatozom tip 1, koji su neosjetljivi na terapiju sa imatinibom u uznapredovaloj bolesti. Sa druge strane, nedostaje stručni konsenzus po pitanju da li bi divlji tip SDH-negativni GIST trebao biti adjuvantno tretiran. Razlozi su slabija osjetljivost ovih tumora na imatinib, kao i neubičajeni prirodni tok, koji je često indolentan, a analize podgrupa iz dostupnih randomizovanih studija su isuviše ograničene da bi pružile jasan zaključak. Evropska i međunarodna saradnja bila bi ključna da se odredi najbolja praksa u veoma rijetkim pedijatrijskim oblicima gastrointestinalnih stromalnih tumora.

U slučaju ruptуре tumora za vrijeme operativnog zahvata, dolazi do rasipanja malignih ćelija po peritonealnoj duplji, i na osnovu toga može se zaključiti postojanje okultne peritonealne bolesti. Ovo smješta pacijenta u grupu sa veoma visokim rizikom od peritonealnog relapsa (20). Na osnovu toga, ovi pacijenti bi trebali da primaju terapiju sa imatinibom. Optimalno trajanje terapije u ovom slučaju je nejasno, uzimajući u obzir nesigurnost u smislu da li ovi pacijenti praktično imaju metastatsku bolest.

Ako R0 operacije nije moguća, ili ako bi u slučaju citoredukcije mogla biti urađena kao manje agresivna, funkcionalno poštedna hirurgija (ovo uključuje totalnu gastrektomiju i sve ostale krupne operativne zahvate) preoperativna terapija sa Imatinibom je standard (21,22) (IV A). Ovo bi, također, mogao biti slučaj i kada hirurg vjeruje da bi procedura operacije bila sigurnija nakon citoredukcije (npr. rizik od krvarenja i ruptуре tumora je smanjen). Kod maksimalnog tumorskog odgovora, uobičajno nakon 6-12 mjeseci terapije, sprovodi se operativni zahvat. Mutacijske analize su ključne, jer pomažu da se isključe manje osjetljivi, ili neosjetljivi genotipovi (PDGFRA D842V mutacija) na terapiju sa imatinibom i omogućavaju upotrebu adekvatne doze imatiniba u slučaju postojanja exon 9 KIT mutacije. Procjena ranog tumorskog odgovora je obavezna, da se operativni zahvat ne bi odgađao u slučaju bolesti koja ne odgovara na terapiju. Funkcionalno snimanje (PET CT) omogućuje da se tumorski odgovor procijeni veoma brzo, u toku nekoliko sedmica, naročito u nedostatku mutacijskih analiza. Ograničeni su podaci kada bi kliničar trebao da prekine terapiju sa imatinibom prije operacije, međutim može se sigurno prekinuti sa terapijom nekoliko dana ili čak jedan dan prije operacije i nastaviti ubrzo nakon što se pacijent oporavi od operativnog zahvata.

1.7 Metastatska bolest

Kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim inoperabilnim i metastatskim GIST-om, standardan tretman je imatinib (23-26) (III A), čak i kod pacijenata koji su prethodno bili na adjuvantnoj terapiji imatinibom, a bez relapsa tokom terapije. Ovo se također odnosi na pacijente sa metastatskom bolesti kod kojih su hirurškim putem u potpunosti uklonjenje sve lezije, iako se hirurški tretman kao primarni način terapije za metastatsku bolest ne preporučuje. Standardna doza imatiniba je 400 mg dnevno (I A). Međutim, podaci pokazuju da pacijenti sa exon 9 mutacijom KIT gena znatno bolje prolaze u smislu produženog perioda bez progresije bolesti sa većim dozama, odnosno 800 mg dnevno, koja je prema tome standardni tretman u ovoj podgrupi (27) (III, A).

Tretman bi se trebao nastaviti neodređeno vrijeme, budući da je prekidanje terapije obično povezano sa relativno brzom tumorskom progresijom, čak i kada su lezije prethodno bile hirurški odstranjene (28) (II,B). Kada je terapija započeta, pacijentu se mora naglasiti važnost redovnog uzimanja lijeka, mogućnosti interrekcija sa konkomitantnim lijekovima i hranom, kao i mjere za kupiranje neželjenih efekata. Intenzitet doziranja bi trebao biti održan pravilnim tretiranjem neželjenih efekata, a u slučaju izražene, stalne toksičnosti, može se primijeniti smanjenje doze, ili prekidanje tretmana (liječenja). Retrospektivni podaci ukazuju da je suboptimalan plazmatski nivo imatiniba povezan sa lošijim ishodom, iako povezanost sa ishodom nije potvrđena prospektivno (29). Pored podatka o plazmatskoj koncentraciji imatiniba, određivanje nivoa imatiniba u plazmi može da bude od koristi i za:

- a) pacijente koji uzimaju konkomitantnu terapiju kod koje postoji rizik od pojave značajnih interrekcija, ili pacijenti sa prethodnim hirurškim zahvatima, koji mogu da smanje plazmatski nivo imatiniba;
- b) primjećene neočekivane toksičnosti; i
- c) progresije bolesti na dozi od 400 mg što kliničara racionalno vodi do povećanja doze na 800 mg dnevno.

Pažljivo praćenje tumorskog odgovora na terapiju trebalo bi se sprovesti u ranim fazama tretmana.

Praćenje bi se trebalo nastaviti tokom tretmana, budući da se rizik od sekundarne progresije održava tokom vremena. Potpuna ekscizija ostatne metastatske bolesti pokazala je povezanost sa dobrom prognozom, pod uslovom da pacijent reaguje na imatinib; da li je ovo efekat hirurškog zahvata, ili selekcije pacijenata nikada nije utvrđeno prospektivnom analizom (30-32). Randomizovane studije, koje bi ovo istražile nisu bile izvodljive, izuzev male pozitivne studije u kojoj su svi pacijenti imali peritonealnu bolest (33). Trenutno, na osnovu toga, hirurška opcija u slučajevima postojanja nesigurnosti, trebala bi biti individualizirana nakon donošenja zajedničke odluke sa pacijentom (III,C). Hirurški zahvat u slučaju progresivne bolesti nije pokazao značajnije rezultate u objavljenim serijama, ali hirurški zahvat u ograničenoj progresiji, kao što je čvor unutar mase, je povezan sa periodom bez progresije u istom trajanju kao i druga linija terapije sa sunitinibom. Zato bi ovo mogla biti palijativna opcija kod nekih pacijenata sa lokalnom progresijom, uz nastavljanje terapije sa imatinibom (V,C). Nehirurške procedure (lokalni tretman kao što je ablacija i sl.) mogu se koristiti u selektovanim slučajevima. U slučaju progresije bolesti kod pacijenata liječenih dozom od 400 mg dnevno imatiniba, moguća opcija je povećanje doze na 800 mg (23-26) (III,B), sa mogućim isključivanjem neosjetljivih mutacija (ako su tretirane sa nižim dozama). Povećanje doze je naročito korisno kod pacijenata sa exon 9 mutacijom KIT gena (ako veća doza nije primjenjena na početku tretmana) možda zbog izmjenjene farmakokinetike lijeka tokom vremena, ili zbog pojave nekih sekundarnih molekularnih promjena. Lažna progresija verifikovana slikovnim metodama treba biti isključena na osnovu definisanih šema odgovora (vidi niže). Također, kao mogući uzrok progresije, moraju biti isključeni loša komplijansa pacijenta i interrekcija sa konkomitantnom terapijom.

U slučaju potvrđene progresije, ili rijetko nepodnošljivosti imatiniba (nakon pokušaja kupiranja neželjenih efekata uz savjete stručnjaka, smanjivanje doze i ako je moguće određivanje nivoa lijeka u krvi), standardna druga linije terapije je još jedan TKI, sunitinib (34) (I,B). Lijek je pokazao efikasnost u smislu produžavanja perioda bez progresije bolesti na osnovu režima davanja 4 nedelje uzimanja lijeka, pa 2 nedelje pauze.

Postoje podaci da je kontinuirana oralna primjena sunitiniba u nižoj dozi (37.5 mg dnevno) efikasna i dobro podnošljiva, iako zvanično, ova dva režima aplikacije nisu komparirana unutar randomizovane studije. Na osnovu toga ovaj režim uzimanja lijeka se može uzeti u obzir kao alternativa u pojedinačnim slučajevima (35) (III,B). Nakon potvrđene progresije na sunitinib, prospektivna placebo kontrolisana studija je pokazala da regorafenib u dozi od 160 mg dnevno svake 3 od 4 sedmice, može značajno produžiti PFS (36). Ova terapija, kako postaje sve dostupnija, se smatra standardnom trećom linijom ciljane terapije kod pacijenata koji progrediraju, ili ne odgovore na terapiju sa imatinibom i/ili sunitinibom (I,B).

Pacijenti sa metastatskim GIST-om bi trebali učestvovati u kliničkim studijama sa novim lijekovima ili kombinacijama lijekova. Postoje dokazi da pacijenti koji su imali progresiju na imatinib mogu imati koristi od ponovnog uključivanja istog lijeka (37). Takođe, postoje dokazi da nastavak tretmana sa inhibitorima tirozin kinaza, i u slučaju progresije bolesti, može usporiti progresiju u odnosu na potpuni prekid terapije (ako druge terapijske mogućnosti nisu dostupne). Prema tome, ponovno uvođenje, ili nastavak terapije sa antitiroznim lijekom, koji je pacijent već uzimao, je terapijska opcija kod pacijenata sa progresijom bolesti (V,B). Sa druge strane, upotreba kombinacije TKI izvan kliničkih studija se ne preporučuje zbog mogućnosti pojave značajne toksičnosti.

1.8 Ocjena odgovora

Ocjena odgovora je vrlo složena, a posebno rana progresija bi trebala biti potvrđena od strane iskusnog tima. Antitumorska aktivnost se kod većine pacijenata pokazuje kao smanjivanje tumora, ali kod nekih pacijenata se mogu vidjeti samo promjene u gustini tumora na CT-u, ili ove promjene mogu prethoditi odgođenom smanjenju veličine tumora. Ovakve promjene u radiološkom izgledu tumora trebale bi se smatrati kao tumorski odgovor. Čak i povećanje veličine tumora može ukazivati na pozitivan tumorski odgovor ako je gustina tumora na CT smanjena. Takođe, i „pojava“ novih lezija može biti posljedica njihove bolje vidljivosti kada postanu manje gustine.

Zbog toga i veličina tumora i njegova gustina na CT, ili odgovarajuće promjene na MRI ili kontrastnom ultrazvuku, bi se trebale smatrati kao tumorski odgovor. FDG PET je pokazao visoku osjetljivost u ranoj procjeni tumorskog odgovora i može biti od koristi u slučajevima kada postoji sumnja, ili kada je rano predviđanje odgovora naročito značajno (npr. preoperativni citoreduktivni tretman). Međutim „mali postatak gastrointestinalnih stromalnih tumora, ne preuzima FDG. Odsustvo progresije tumora na 6 mjeseci terapije, također se računa kao tumorski odgovor. Sa druge strane, tumorska progresija ne mora biti povezana sa promjenom u veličini tumora. U stvari, izvjesno povećanje u gustini tumora unutar tumorske lezije može ukazivati na tumorsku progresiju. Tipičan obrazac progresije je „čvor unutar mase“, gdje dio lezije koja progredira postane povećane gustine (40).

1.9 Praćenje

Ne postoje objavljeni podaci koji bi ukazali na optimalnu praksu u praćenju pacijenata, koji su imali operativni zahvat za lokalizovanu bolest. Relapsi se najčešće dešavaju u jetri i/ili peritoneumu (druga rijetka mjesta za pojavu metastaza, uključujući kosti i druge lokacije, tokom liječenja metastatske bolesti sa nekoliko linija terapije, nisu više tako rijetka). Broj mitozu vjerovatno utiče na brzinu pojave relapsa. Procjena rizika na osnovu broja mitozu, veličine tumora i njegove lokalizacije može biti od koristi u odabiru algoritma praćenja. Pacijenti sa visokim rizikom uglavnom imaju relaps u periodu 1-3 godine po završetku adjuvantne terapije. Pacijenti sa niskim rizikom mogu imati relaps kasnije, iako je ovo malo vjerovatno. Na osnovu ovoga, rasporedi rutinskog praćenja se razlikuju između institucija. Optimalan raspored praćenja nije poznat. Kao primjer, u nekim institucijama, pacijenti sa visokim rizikom imaju rutinsko praćenje sa CT-om ili magnetnom rezonancom svakih 3-6 mjeseci tokom 3 godine adjuvantne terapije (sa češćim kliničkim kontrolama ljekara radi potrebe kontrolisanja neželjenih efekata adjuvantne terapije), sem ako postoje kontraindikacije, zatim po završetku adjuvantne terapije svaka tri mjeseca tokom 2 godine, pa svakih 6 mjeseci do 5 godine nakon završetka adjuvantne terapije i godišnje tokom još dodatnih 5 godina.

Za tumore sa niskim rizikom, korist redovnog praćenja je nepoznata. Ako se izabere, izvodi se sa CT-om abdomena ili magnetnom rezonancom svakih 6-12 mjeseci tokom 5 godina.

Pacijenti sa veoma niskim rizikom vjerovatno ne zahtijevaju rutinsko praćenje, iako se mora imati na umu da rizik od relapsa nije nula. Izloženost X zracima je činjenica koja se mora uzeti u obzir, naročito kod GIST-a niskog rizika, pri čemu je MRI abdomena prihvatljiva alternativa.

Tabela 1.1. Nivo dokaza i stepeni preporuke
Nivo dokaza
<p>I Dokaz iz barem jedne velike randomizovane studije dobrog metodološkog kvaliteta (nizak stepen odstupanja) ili metaanalize dobro sprovedenih randomizovanih studija bez heterogenosti.</p> <p>II Malo randomizovano ispitivanje, ili veliko ispitivanje sa sumnjivim odstupanjima (nizak nivo metodološkog kvaliteta), ili metaanalize takvih studija, ili metaanalize studija varijabilne heterogenosti.</p> <p>III Prospektivna kohortna studija.</p> <p>IV Retrospektivna kohortna studija ili studija slučajeva.</p> <p>V Studije bez kontrolne grupe, prikaz slučaja, mišljenje eksperta.</p>
Stepen preporuke
<p>A Čvrsti dokazi o efikasnosti sa značajnim kliničkim benefitom, izuzetno se preporučuju.</p> <p>B Čvrsti i srednji dokazi o efikasnosti, ali sa malim kliničkim benefitom, obična preporuka.</p> <p>C Nedovoljni dokazi o efikasnosti i koristi ne nadmašuju rizik ili nedostatke (neželjeni efekti, cijene...), opcionalno.</p> <p>D Umjereno jaki dokazi o neefikasnosti ili lošem ishodu, generalno se ne preporučuje.</p> <p>E Snažni dokazi protiv efikasnosti ili o lošem ishodu, nikad se ne preporučuje.</p>

1.10 Reference

1. Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the pre-imatinib mesylate era—a population based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103:821–829.
2. Pappo AS, Janeway KA. Pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 15–34.
3. Zhang L, Smyrk TC, Young WF, Jretal. Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 53–64.
4. Pasini B, McWhinney SR, Bei T et al. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 79–88.
5. Gaal J, Stratakis CA, Carney JA et al. SDHB immunohistochemistry: a useful tool in the diagnosis of Carney-Stratakis and Carney triad gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol* 2011; 24: 147–151.
6. Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 90–96.
7. Rubin BP, Blanke CD, Demetri GD et al. Protocol for the examination of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 165–170.
8. Novelli M, Rossi S, Rodriguez-Justo M et al. DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 2010; 57: 259–270.
9. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1466–1478.
10. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 70–83.
11. Gold JS, Gönen M, Gutierrez A et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1045–1052.
12. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumor after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012; 13: 265–274.
13. Ohtani H, Maeda K, Noda E et al. Meta-analysis of laparoscopic and open surgery for gastric gastrointestinal stromal tumor. *Anticancer Res* 2013; 33: 5031–5041.
14. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 1265–1272.
15. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumor: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097–1104.
16. Gronchi A, Judson I, Nishida T et al. Adjuvant treatment of GIST with imatinib: solid ground or still quicksand? A comment on behalf of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, the NCRI Sarcoma Clinical Studies Group (UK), the Japanese Study Group on GIST, the French Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group (GEIS). *Eur J Cancer* 2009; 45: 1103–1106.
17. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1093–1103.
18. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced

- gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5360–5367.
19. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4342–4349.
 20. Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O et al. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg* 2010; 97: 1854–1859.
 21. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665 *J Surg Oncol* 2009; 99: 42–47
 22. Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P et al. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib—analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study). *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 412–419.
 23. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26: 620–625.
 24. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626–632.
 25. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet* 2004; 364:1127–1134.
 26. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1751–1757.
 27. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1640 patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1247–1253.
 28. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 942–949.
 29. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3141–3147.
 30. Raut CP, Posner M, Desai J et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2325–2331.
 31. Wang D, Zhang Q, Blanke CD et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1074–1080.
 32. Mussi C, Ronellenfitsch U, Jakob J et al. Post-imatinib surgery in advanced/ metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Ann Oncol* 2010; 21: 403–408.
 33. Du CY, Zhou Y, Song C et al. Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumours responding to imatinib: a prospective randomised trial in China. *Eur J Cancer* 2014; 50: 1772–1778.
 34. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329–1338.

35. George S, Blay JY, Casali PG et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1959–1968.
36. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK et al. on behalf of all GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 295–302.
37. Kang YK, Ryu MH, Yoo C et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1175–1182.
38. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1753–1759.
39. Le Cesne A, Van Glabbeke M, Verweij J et al. Absence of progression as assessed by response evaluation criteria in solid tumors predicts survival in advanced GI stromal tumors treated with imatinib mesylate: the intergroup EORTC-ISG-AGITG phase III trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3969–3974.
40. Shankar S, van Sonnenberg E, Desai J et al. Gastrointestinal stromal tumor: new nodule-within-a-mass pattern of recurrence after partial response to imatinib mesylate. *Radiology* 2005; 235: 892–898.
41. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144

2 NEUROENDOKRINI GASTRO-ENTERO-PANKREATIČNI TUMORI

2.1 Incidenca i epidemiologija

Neuroendokrini gastroenteropankreatični tumori (GEP-NET) predstavljaju heterogenu grupu tumora koja vodi porijeklo iz neuroendokrinih ćelija embrionalnog crijeva. Najčešće, primarna lezija je lokalizovana u gastričnoj sluznici, tankom i debelom crijevu, rektumu i pankreasu. Sirova incidenca ovih tumora je, tokom prethodnih godina u značajnom porastu, i sadašnja procijenjena incidencija je 5,25/100.000 godišnje. Nedavno je izračunato da je prevalencija 35/100.000. Učestalost malih intestinalnih neuroendokrinih tumora (NET) (karcinoida) kreće se od 0,32/100.000 godišnje (Engleska) do 1,12/100.000 godišnje (Švedska). Učestalost rektalnih tumora je 0,86, pankreatičnih 0,32 a želučanih 0,30. Neuroendokrini GEP tumori se mogu javiti u svakom životnom dobu, sa najvećom učestalošću nakon pete decenije života. Izuzetak je karcinoid apendiksa, čija je najveća učestalost oko četrdesete godine života. NET se nešto češće javljaju kod muškaraca (5,35) nego kod žena (4,76). Pacijenti sa multiplom endokrinom neoplazijom (MEN) tip 1 ili sa Von Hippel Lindau sindromom (VHL) mogu imati klinički početak bolesti 15-20 godina ranije nego pacijenti sa sporadičnim oblicima bolesti (1).

2.2 Dijagnoza i patologija/molekularna biologija

Pacijenti sa kliničkim simptomima, koji ukazuju na GEP NET, trebaju biti upućeni u referentne specijalizirane centre za NET. Histološka dijagnoza je obavezna u svim slučajevima i obično se postavlja uz pomoć hirurške, ili endoskopske biopsije, ili ultrazvučno vođene biopsije jetre. Porodica GEP NET obuhvata heterogenu grupu tumora, koji, međutim, dijele zajednički fenotip sa imunoreaktivnosti za takozvane pan-neuroendokrine markere: hromogranin A i sinaptofizin.

Neuron specifična enolaza (NSE) i CD 56 su često pozitivni, ali nisu specifični za ove tumore. Detaljan opis makroskopskih, mikroskopskih i imunohistohemijskih nalaza je obavezan da bi se postavila dijagnoza NET, i omogućila adekvatna klasifikacija, stadiranje i određivanje gradusa tumora.

Specifična bojenja za hormone, kao što su serotonin, gastrin, insulin i glukagon, se mogu primjeniti da bi se potvrdio izvor kliničke simptomatologije, ali se mora naglasiti da ne postoji recipročno podudaranje, zbog toga što može da postoji intratumorska produkcija hormona bez njihove sekrecije u cirkulaciju. Zbog toga, samo imunohistohemijski utvrđeno prisustvo hormona nije dokaz funkcionalnosti NET. Imunohistohemija za Ki 67 (MIB -1) je obavezna da bi se odredio gradus tumora prema novoj SZO klasifikaciji. GEP-NET može biti dio familijarnih sindroma kao što su VHL, MEN1, tuberozna skleroza, neurofibromatoza (NF1,2). Genetsko testiranje bi trebalo da se radi u skladu sa odobrenom metodologijom i nakon genetskog savjetovanja. NET, koji vode porijeklo sa različitim anatomskih lokalizacija digestivnog trakta, predstavljaju tumorske entitete koji se međusobno razlikuju u svojoj biologiji i kliničkoj prezentaciji (tabela 2.1) (2).

2.3 Stadiranje i procjena rizika

Nova SZO klasifikacija predstavljena 2010. godine, definiše cijelu grupu tumora kao neuroendokrine neoplazme, i dijeli ih u tri grupe: NET G 1, NET G 2 i loše diferencirane neuroendokrine karcinome (NEC G3) (tabela 2.2). Evropsko udruženje za neuroendokrine tumore (ENETS) je predložilo određivanje TNM stadija i gradusa za različite tipove GEP-NET (tabela 2.3-2.8) (II,A) (2-4). Preoperativno određivanje stadijuma bi trebalo uključivati, kada god je to moguće, scintigrafiju somatostatinskih receptora, koja se u današnje vrijeme može zamijeniti ⁶⁸Galijum DOTA –TOC/-NOC/-TATE pozitron emisionom tomografijom (PET) veće rezolucije i kvantifikacije, što dovodi do veće senzitivnosti i specifičnosti metode.

Tabela 2.1. Klasifikacija GEP-NET po mjestu nastanka i po hormonskoj aktivnosti

<p>Intestinalni neuroendokrini tumori (karcinoidi, oko 50 % GEP-NET)</p> <ul style="list-style-type: none">- sa karcinoidnim sindromom (oko 30 % karcinoida) flašing, dijareja, endokardijalna fibroza, bronhospazam što je uzrokovano oslobađanjem serotonina, pretežno iz jetrenih metastaza- bez karcinoidnog sindroma (70% karcinoida)
<p>Pankreatični endokrini tumori (PET) (oko 30 % GEP NET)</p> <p>Nefunkcionalni (45%-60% PET)</p> <p>Funkcionalni (40%-55% PET)</p> <ul style="list-style-type: none">- Gastrinom, prekomjerna produkcija gastrina, Zollinger Elison sindrom- Insulinom, prekomjerna produkcija insulina, hipoglikemijski sindrom- Glukagonom, prekomjerna produkcija glukagona, glukagonoma sindrom- VIP-om, prekomjerna produkcija vazoaktivnog intestinalnog peptida (VIP), vodenasta dijareja, hipokalijemija-ahlorhidrija sindrom- PP-om, prekomjerna produkcija pankreasnog polipeptida (PP), (uglavnom klasifikovan kao nefunkcionalni PET)- Somatostatinom, prekomjerna produkcija somatostatina- CRH, prekomjerna produkcija kortikotropin oslobađajućeg hormona- Kalcitoninom, prekomjerna produkcija kalcitonina- GHRHom, prekomjerna produkcija oslobađajućeg hormona za hormon rasta- Neurotenzinoma, sa povećanom produkcijom neurotenzina- ACTHom prekomjerna produkcija adrenokortikotropnog hormona- GRFom, s prekomjernom produkcijom oslobađajućeg faktora za hormon rasta- Tumor sa sekrecijom peptida sličnog paratireoidnom hormonu

Tabela 2.2. Gastro-entero-pankreatični tumori: SZO klasifikacija (2010)

SZO 1	NET G1, Ki 67 < 2%
SZO 2	NET G2, Ki 67 3%-20%
SZO 3	NEC G3, Ki 67 >20% MANEC(miješani adenokarcinom i neuroendokrini karcinom) Tumoru slične lezije

Tabela 2.3. TNM klasifikacija želučanih endokrinih tumora (Evropsko udruženje za neuroendokrine tumore)

T primarni tumor
Tx primarni tumor ne može biti određen
T0 nema dokaza o prisustvu primarnog tumor
Tis tumor <i>in situ</i> /displazija (<0,5mm)
T1 tumor prodire u laminu propriju ili submukozu, i T < 1cm
T2 tumor prodire u muskularis propriju ili subserozu ili T > 1 cm
T3 tumor prodire kroz serozu
T4 tumor zahvata susjedne strukture, za bilo koji T dodati (m) za multiple tumore
N regionalni limfni čvorovi
Nx
N0 nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1 metastaze u regionalnim limfnim čvorovima
M udaljene metastaze
Mx udaljene metastaze ne mogu biti procjenjene
M0 nema udaljenih metastaza
M1 udaljene metastaze

Tabela 2.4. TNM klasifikacija NET duodenum/ampula/proksimalni jejunum (ENETS)

T primarni tumor
Tx primarni tumor nije određen
T0 nema dokaza za primarni tumor
T1 tumor invadira laminu propriju ili submukozu i manji je od 1 cm
T2 tumor invadira muskularis mukoza ili je veći od 1 cm
T3 tumor invadira pankreas ili retroperitoneum
T4 tumor invadira peritoneum ili druge organe
Za bilo koji T dodati (m), za multiple tumore
N regionalni limfni čvorovi
Nx nije određeno
N0 nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1 metastaze u regionalnim limfnim čvorovima
M udaljene metastaze
Mx udaljne metastaze nepoznate
M0 nema udaljenih metastaza
M1 udaljene metastaze

Tabela 2.5. TNM klasifikacija NET pankreasa (ENETS)

T primarni tumor
Tx primarni tumor nije određen
T0 primarni tumor nije dokazan
T1 tumor ograničen na pankreas i manji je od 2 cm
T2 tumor ograničen na pankreas, veličine 2-4 cm
T3 tumor ograničen na pankreas i veći od 4 cm, ili invadira duodenum ili bilijarne strukture
T4 tumor invadira susjedne organe (želudac, slezenu, kolon i nadbubreg) ili stijenke velikih krvnih sudova (celijačni aksis ili arteriju mezenteriku superior)
Za bilo koji T, dodati (m), za multiple tumore
N regionalni limfni čvorovi
Nx nije određeno
N0 nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1 metastaze u regionalnim limfnim čvorovima
M udaljene metastaze
Mx nije određeno
M0 nema udaljenih metastaza
M1 udaljene metastaze

Tabela 2.6. TNM klasifikacija NET donjeg jejunuma i ileuma (ENETS)

T primarni tumor
Tx nije određen
T0 nema dokaza za primarni tumor
T1 tumor invadira mukozu ili submukozu i manji je od 1 cm
T2 tumor invadira muskularis propriju ili je veći od 1 cm
T3 tumor invadira submukozu
T4 tumor invadira peritoneum/druge organe
Za bilo koji T dodati (m), kod multiplih tumora
N regionalni limfni čvorovi
Nx nije određeno
N0 nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1 metastaze u regionalnim limfnim čvorovima
M udaljene metastaze
Mx nije određeno
M0 nema udaljenih metastaza
M1 udaljene metastaze

Tabela 2.7. TNM klasifikacija NET kolona i rektuma (ENETS)

T primarni tumor
Tx nije određen
T0 nema dokaza za primarni tumor T1 tumor invadira mukozu ili submukozu T1a > 1cm T1b 1-2 cm
T2 tumor invadira muskularis propriju ili je veći od 2 cm
T3 tumor invadira subserozu, perikolično i perirektalno masno tkivo
T4 tumor direktno invadira susjedne organe/strukture i/ili perforira visceralni peritoneum
Za bilo koji T dodati (m), kod multiplih tumora
N regionalni limfni čvorovi
Nx nije određeno
N0 nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1 metastaze u regionalnim limfnim čvorovima
M udaljene metastaze
Mx nije određeno
M0 nema udaljenih metastaza
M1 udaljene metastaze

Medutim, ne ispoljavaju svi tumori značajan broj somatostatinskih receptora tip 2. Zbog toga bi ova tehnika uvijek trebala biti upotpunjena sa kompjuterizovanom tomografijom (CT) ili magnetnom rezonancom (MRI), u zavisnosti od lokacije tumora. PET snimanje sa specifičnim obilježivačima kao što su ^{11}C -5HTP, ^{18}F -DOPA ili ^{18}F -DG, može dodatno poboljšati stadiranje bolesti (4-7). Endoskopija (gastroskopija, endoskopska ultrasonografija, kolonoskopija, endoskopija sa kapsulom) je često od dodatnog značaja (III,A).

Slikovne procedure bi uvijek trebale biti dopunjene biohemijskim analizama sa relevantnim markerima kao što je plazma hromogranin A (pCgA) koji je opšti marker za NET. Kod pacijenata koji imaju loše diferencirani G3 tumor, plazma hromogranin A je često normalan, ali plazmatski NSE može ponekad biti od značaja kao opšti tumorski marker. Za pacijente sa malim intestinalnim neuroendokrinim tumorima (karcinoid), 5- hidroksi- indol- sirćetna kiselina (5-HIAA) u urinu je značajna i trebala bi biti određena zajedno sa određivanjem hromogranina A. Za pankreatične neuroendokrine tumore, specifični hormoni bi trebali biti određeni u odnosu na kliničke simptome, kao što je gastrin za pacijente sa Zollinger Ellisonovim sindromom, insulin za hipoglikemijski sindrom, glukagon za sindrom glukagonoma te VIP za Verner Morrisonov sindrom.

Nefunkcionalni pankreatični endokrini tumori mogu da luče povećane količine hromogranina A kao i pankrasnog polipeptida (PP) (8). Rektalni NET su obično nefunkcionalnog tipa, ali često sekretuju hormone tipa PP, somatostatin, i PYY. Najveća grupa GEP NET, dobro diferencirani NET tankog crijeva (karcinoidi) se manifestuju sa karcinoidnim sindromom u oko 30 % pacijenata, uključujući flašing, dijareju i endokardnu fibrozu. Sindrom uzrokuje serotonin i peptidni hormoni oslobođeni iz jetrenih metastaza, ali ne i primarnog tumora tankog crijeva, jer se hormoni sekretovani u portalnu cirkulaciju metabolišu u jetri po metabolizmu prvog prolaza (II,A). Petogodišnje preživljavanje za pacijente sa midgut (srednjeg crijeva) karcinoidom je oko 60 % za sve stadijume. U specijalizovanim centrima, petogodišnje preživljavanje za metastatske karcinoide sada se kreće oko 75 %. Petogodišnje preživljavanje pacijenata sa pankreatičnim endokrinim tumorima kreće se 60-100 % za lokalizovane tumore, 40 % za tumore sa regionalnim metastazama, a 25 % za diseminovanu bolest, uz ukupno 80 % za sve stadijume. U specijalizovanim centrima petogodišnje preživljavanje za metastatske pankreatične neuroendokrine tumore je preko 60 %. (III,A) (9-12).

Tabela 2.8. Gradus tumora i klasifikacija: ENETS preporuke

GEP-NET		
gradus	broj mitozâ (10 HPF) ^a	Ki 67 indeks(5) ^b
G1	<2	< 2
G2	2-20	3-20
G3	>20	> 20

^a10 HPF: 10 velikih vidnih polja (2mm²), najmanje 40 vidnih polja (sa uvećanjem 40), procjenjeno u polju najvećeg mitotskog denziteta

^bMIB1 antitijelo: postotak od 2000 tumorskih ćelija u polju najjaćeg nuklearnog bojenja

Virchow Arch (2006) 449:395-401

Virchow Arch (2007) 451:757-762

2.4 Tretman lokalizovane/lokoregionalne bolesti

Svi pacijenti sa malim intestinalnim neuroendokrinim tumorima bi se trebali smatrati potencijalnim kandidatima za kurativni hirurški zahvat, i trebaju biti prezentovani interdisciplinarnom timu, u kojem bi trebao biti i iskusan hirurg. Kurativna resekcija primarnog tumora i metastaza u lokoregionalnim limfnim ćvorovima poboljšava ishod kod ovih pacijenata, rezultujući odličnim petogodišnjim i desetogodišnjim preživljavanjem od 100% za stadijume I i II, te vrlo povoljnim ishodom za stadijum III, sa petogodišnjim prezivljavanjem većim od 95%, i desetogodišnjim preživljavanjem 80 %. Hirurške procedure uključuju resekciju tankog crijeva ili desnu hemikolektomiju u zavisnosti od lokacije tumora. Kurativna resekcija također podrazumijeva uklanjanje metastaza u mezenterijalnim i retroperitonealnim limfnim ćvorovima, disekcijom oko mezenterijuma uz očuvanje intestinalne vaskularne opskrbe.

Resekcija primarnog intestinalnog tumora i metastaza u regionalnim limfnim čvorovima kod pacijenta koji imaju i udaljene metastaze (jetra) se, generalno, preporučuje da bi se spriječio razvoj mezenterijalne fibroze, opstrukcije tankog crijeva ili ishemijskih bolova uzrokovanih suženjem krvnih sudova.

Dodatno, preživljavanje je produženo u većini studija, ali su podaci vezani za preživljavanje dobijeni retrospektivnim studijama, gdje je na rezultate mogla uticati selekcija pacijenata (operisani samo pacijenti sa dobrim performans statusom). Potrebne su randomizirane, prospektivne studije. Velike resekcije tankog crijeva trebaju biti izbjegavane zbog toga što to može izazvati sindrom kratkog crijeva. Postoperativna smrtnost trebala bi biti manja od 1 %, a značajan morbiditet manji od 10 % (II, A). Kod pacijenata sa pankreatičnim neuroendokrinim tumorima indikacije za hirurški zahvat zavise od kontrole kliničkih simptoma, veličine, lokalizacije i proširenosti tumora, malignosti tumora i metastatskog širenja. Kurativna hirurgija bi trebala biti planirana kada god je to moguće, čak i u slučaju prisustva udaljenih metastaza, uključujući i lokalizirane metastaze u jetri, ako se procjeni moguća resektabilnost i da pacijent može da podnese operaciju. Tip operacije, pankreatično-duodenalna resekcija (Whipple zahvat), distalna pankreatomija, ili enukleacija u kombinaciji sa resekcijom, zavisi od lokalizacije primarnog tumora. Kako je malignost česta u pankreatičnom NET-u, adekvatno uklanjanje limfnih čvorova je obavezno (III A).

Laparoskopska resekcija nije preporučljiva zbog potrebe za limfadenektomijom i potrebe za pažljivom pretraživanjem invazije i metastaza. Postoji opšta saglasnost da se G3 pankreatični tumori ne operišu, jer su ovi tumori diseminovani u trenutku postavljanja dijagnoze (III B) (13,14,15).

2.5 Tretman uznapredovale/metastatske bolesti

Citoreduktivni hirurški zahvat treba uzeti u obzir kada je metastatska bolest lokalizovana, ili ako se smatra da je moguće odstraniti više od 70% tumorskog tkiva, što može smanjiti endokrine i lokalne simptome, i može omogućiti bolji efekat sistemskog tretmana.

Ne postoje randomizovane kliničke studije koje bi uporedile efikasnost lokoregionalnih terapija i palijativne hirurgije jetre (15).

Izbor ablativne ili lokoregionalne procedure, kao što su radiofrekventna ablacija (RFA), termoterapija laserom, selektivna hepatična transkateterska arterijska embolizacija (TAE), hemoembolizacija (TACE) i selektivna unutrašnja zračna terapija (SIRT) zavisi od lokalne stručnosti, broja, veličine i lokalizacije jetrenih lezija.

Ovi oblici lokoregionalnog tretmana se obično primjenjuju u kombinaciji sa sistemskom medikamentoznom terapijom. Ako je prisutna „bulky“ bolest, lokoregionalna terapija je indikovana rano, takođe i kod nefunkcionalnih tumora, i koristi se za downstaging bolesti. RFA je, kod tumora < 5 cm, pokazala 70-80 % simptomatskih odgovora sa kontrolom simptoma do 1 godine (III, B).

Selektivna hepatična TAE ili TACE sa okluzijom hepatične arterije, se može koristiti u tretmanu jetrenih metastaza svih tipova neuroendokrinih G1/G2 tumora. Kompletni ili parcijalni odgovori u simptomima, tumorskim markerima i slikovnim pretragama zabilježeni su, po navedenom redu, kod 70%-100%, 50%-90% i 30%-50 % pacijenata. Trajanje simptomatskog poboljšanja variralo je između 14 i 20 mjeseci. Procedura je kontraindikovana u slučaju kompletne tromboze portne vene i loše funkcije jetre. Whippleova procedura je također kontraindikacija za TAE i TACE, zbog toga što je povećan rizik od morbiditeta. U odsustvu uporednih studija ostaje nejasno da li je TACE bolja od same TAE (III,B). Selektivna unutrašnja zračna terapija (SIRT) je još uvijek u fazi ispitivanja. Nedavne studije sa ⁹⁰ Itrijum mikrosferama u oko 200 pacijenata sa neuroendokrinim tumorima, pokazale su objektivni odgovor kod 50%-60% pacijenata sa jetrenim metastazama.

Većina podataka, je međutim retrospektivna i, proizilazi iz malih studija faze II (III,B). Potrebna je randomizirana studija koja bi upoređivala TACE i SIRT (16-19).

2.6 Medikamentozna terapija

Upotreba somatostatinskih analoga je standardna terapija kod funkcionalnih NET bilo koje veličine (20,21). Za kontrolu simptoma kod nekih pacijenata može se razmotriti upotreba i interferona alfa, koji se inače koristi u drugoj liniji terapije, zbog nepovoljnijeg toksičnog profila (22).

Kod pacijenata sa kliničkim sindromima, kod kojih se ne postiže kontrola simptoma sa analogima somatostatina, ponekad se dodatkom interferona može postići bolji efekat. Antitumorska efikasnost somatostatinskih analoga je, u odnosu na objektivni odgovor slaba (5-10 %). Međutim, kod 50%-60 % pacijenata postiže se stabilizacija bolesti (III,A).

U prospektivnoj randomiziranoj placebo kontrolisanoj studiji LAR (long acting release) oktrotid u dozi od 30 mg na 4 sedmice, kod malih intestinalnih NET (PROMID studija), potvrđena je antiproliferativna efikasnost oktrotida. Srednje vrijeme do progresije tumora bilo je 14,3 mjeseci sa LAR vs 6 mjeseci sa placebo (23). Na osnovu ovih rezultata, upotreba somatostatinskih analoga, prvenstveno oktrotid LAR-a, je preporučena za antiproliferativni efekat kod funkcionalnih i nefunkcionalnih intestinalnih neuroendokrinih tumora (karcinoida) (II,A). Somatostatinski analozi su preporučena prva terapijska linija za nefunkcionalne kao i funkcionalne progresivne G1/G2 tumore. Nasuprot tome, u metastatskom G3 NEC, nezavisno od mjesta porijekla tumora, terapija sa somatostatinskim analogima nije preporučena (III,B). Takođe, nema indikacija za primjenu adjuvantne terapija sa somatostatinskim analogima u G1/G2 NET, bez obzira na primarno porijeklo tumora i potencijalne mikroskopske metastaze (III,B). Druga specifična terapija za GEP-NET, je mTOR inhibitor everolimus, sam ili u kombinaciji sa somatostatinskim analogima.

U randomiziranoj studiji faze III RADIANT 2, kod pacijenata sa NET (karcinoidi) everolimus je pokazao značajan antitumorski efekat u poređenju sa placeboom po lokalnoj procjeni, ali ne i po centralnoj procjeni (IA). Klinički korisni efekti su prijavljeni kod pacijenata sa karcinoidima.

Kod pacijenata sa pankreatičnim neuroendokrinim tumorima, ukupno 410 pacijenata koji su bili randomizirani u everolimus-okterotid ili everolimus-placebo grupu, studija RADIANT- 3, zabilježen je značajno produžen PFS, 11 prema 4,6 mjeseci, i everolimus je registrovan za pankreasne neuroendokrine tumore širom svijeta (I,A) (24-25). Inhibitori tirozin kinaze, sunitinib i pazopanib, su pokazali značajan antitumorski efekat kod pankreatičnih neuroendokrinih tumora . U randomizovanoj studiji, sunitinib 37,5 mg/dnevno je upoređivan sa placeboom kod 170 pacijenata. Studija je prekinuta prijevremeno ,zbog značajne razlike u efikasnosti između dve grupe.

Značajno duži PFS 11 prema 5,5 mjeseci, je zapažen sa sunitinibom (I,A) (26). Tako je i sunitinib registrovan širom svijeta za pankreatične NET. Pazopanib je također pokazao antitumorski efekat u pankreatičnim neuroendokrinim tumorima u malim studijama faze 2, sam ili u kombinaciji sa oktreotidom ili bevacizumabom. Pazopanib ima bolji toksični profil od sunitiba i bolje se podnosi.

2.7 Sistemska hemioterapija

Hemioterapija je preporučena za metastatske NET G2 i NEC G3, bilo koje lokalizacije. Do sada, rezultati sa sistemskom hemioterapijom u klasičnim karcinoidnim tumorima G1 su slabi, sa ukupnim odgovorom manjim od 15 % (III,A). Sistemski citotoksični lijekovi su indikovani kod pacijenata sa inoperabilnim jetrenim metastazama koje potiču od G1/G2 pankreatičnih tumora, koristeći kombinaciju streptozocin i 5-fluorouracul (5-FU)/doksorubicin, sa objektivnim odgovorom 35-40 % (II,B). Iz rezultata jedine retrospektivne studije moglo se zaključiti da je hemioterapija bazirana na temozolomidu obećavajuća za pankreatične neuroendokrine tumore , bilo sam, ili u kombinaciji sa kapecitabinom, sa visokim stepenom parcijalnih regresija (40-70 %) (III, B).

Potrebne su randomizovane klinicke studije. U slučaju jetrenih metastaza porijekla G3 NEC, nezavisno od mjesta porijekla tumora, odmah je indikovana kombinovana hemioterapija po protokolu cisplatina/etopozid.

Ne postoji jasno utvrđena druga terapijska linija za loše diferencirane endokrine karcinome, ali nedavne retrospektivne studije su pokazale efikasnost temozolomida, samog ili u kombinaciji sa kapecitabinom

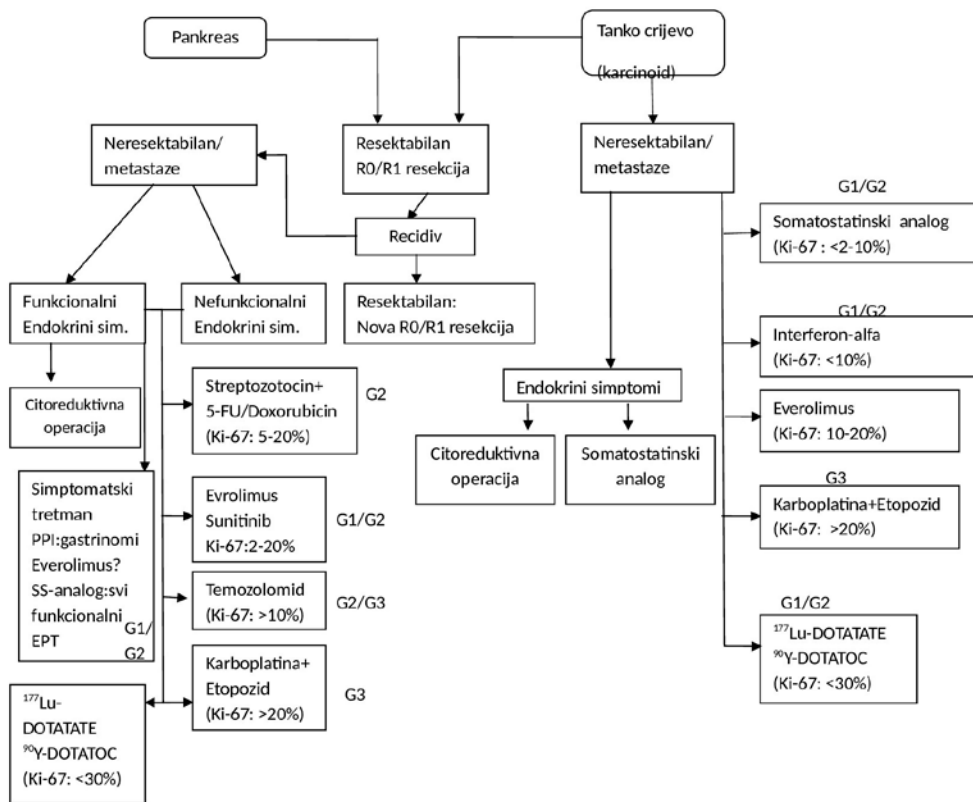
±bevacizumabom (III,B). Obećavajući rezultati protokola sa 5-FU ili kapecitabinom, u kombinaciji sa oksaliplatinom ili irinotekanom, mogli bi biti u budućnosti hemioterapijska opcija (Tabela 2.9) (27-30).

Tabela 2.9. Hemioterapija

Referenca	Tip tumora	Protokol	Broj pacijenata	Objektivni odgovor	Trajanje odgovora (mjeseci)	Srednje preživljavanje (mjeseci)
Moertel i saradnici	pankreas	STZ	42	36	17	16.5
		STZ-5FU	42	63	17	26
Eriksson	pankreas	STZ-5FU ili DOX	44	45	27.5	-
Moertel i saradnici	pankreas	STZ –DOX	36	69	18	26
		STZ -5-FU	33	45	14	18
Cheng I Saltz	pankreas	STZ –DOX	16	6	18	-
McCollum	pankreas	STZ –DOX	16	6	3.9	20.2
Kouvaraki	pankreas	STZ –DOX- 5FU	84	39	9.3	40
Strosberg	pankreas	Temozolomid-Capecitabin	30	70	18	-
Moertel I Hanley	karcinoidi	5-FU-ciklofosamid	47	33	-	-
		STZ -5-FU	42	33	-	-
Engstrom	karcinoidi	STZ -5-FU	80	22	8	16
		DOX	81	21	6.5	12
Bukowski	karcinoidi	STZ–DOX-5-FU-ciklofosamid	56	31	-	-
		STZ-5-FU-ciklofosamid	9	22	-	-
Sun	karcinoidi	DOX-5-FU	25	15.9	4.5	15.7
		STZ-5-FU	27	16	5.3	24.3
Moertel	Loše diferencirani	cisplatin-etopozid	18	67	8	19
Mitry	Loše diferencirani	cisplatin-etopozid	41	42	9	15
Fjallskog	Loše diferencirani	cisplatin-etopozid	36	47	9	-
Welin	Loše diferencirani	Temozolomid Capecitabin /Bevacizumab	25	33	19	22

2.8 Peptid receptor - ciljana radioterapija

Peptid receptor ciljana radioterapija (PRRT), koristeći $^{90}\text{-Yttrium}$ i $^{177}\text{-Lutetium}$ obilježen DOTATOC ili DOTATAE, pokazala je obećavajuće rezultate kod neuroendokrinih tumora sa jetrenim metastazama. PRRT se može uzeti u razmatranje i kod funkcionalnih i nefunkcionalnih neuroendokrinih tumora sa pozitivnom scintigrafijom somatostatinskih receptora, nezavisno od primarne lokalizacije tumora. Na osnovu studija faze II, ukupno više od 1000 pacijenata je bilo tretirano širom Evrope, sa objektivnim odgovorom između 20-40 % (III, A). Odgovori su bili veći kod pankreatičnih tumora nego kod malih intestinalnih tumora (III,A). Najveći objektivni odgovor do sada je utvrđen kod metastatskih rektalnih neuroendokrinih tumora (31). Nedostaju rezultati prospektivnih randomizovanih studija, ali su u razvoju, i očekuju se. Terapijski algoritam je prikazan na slici 2.1.



Slika 2.1. Terapijski algoritam

2.9 Procjena odgovora i praćenje

U praćenju bi se trebali koristiti biohemijski parametri i konvencionalne slikovne metode. Kod pacijenata sa R0/R1 reseciranim NET G1/G2, preporuka je da se snimanja rade svakih 3-6 mjeseci (CT ili MRI) a kod NEC G3 svaka 2-3 mjeseca. Snimanje-vizuelizacija somatostatinskih receptora, bilo Octreoscan ili PET/CT koristeći 68- Ga-DOTA-TOC/-NOC/-TATE trebalo bi biti urađeno u praćenju i preporučuje se ponoviti nakon 18-24 mjeseca ako je potvrđena ekspresija somatostatinskih receptora tipa 2 na tumorskim ćelijama.

U slučaju brzog napredovanja tumora, ili ako slikovne informacije nedostaju, može biti potrebno uraditi ponovnu biospiju jetrenih metastaza sa ponovnim određivanjem proliferativne aktivnosti. Ako hromogranin A nije povišen, NSE predstavlja alternativni biološki marker.

Tabela 2.10. Nivo dokaza i stepeni preporuke
Nivo dokaza
<p>I Dokaz iz barem jedne velike randomizovane studije dobrog metodološkog kvaliteta (nizak stepen odstupanja) ili metaanalize dobro sprovedenih randomizovanih studija bez heterogenosti.</p> <p>II Malo randomizovano ispitivanje, ili veliko ispitivanje sa sumnjivim odstupanjima (nizak nivo metodološkog kvaliteta), ili metaanalize takvih studija, ili metaanalize studija varijabilne heterogenosti.</p> <p>III Prospektivna kohortna studija.</p> <p>IV Retrospektivna kohortna studija ili studija slučajeva.</p> <p>V Studije bez kontrolne grupe, prikaz slučaja, mišljenje eksperta.</p>
Stepen preporuke
<p>A Čvrsti dokazi o efikasnosti sa značajnim kliničkim benefitom, izuzetno se preporučuju.</p> <p>B Čvrsti i srednji dokazi o efikasnosti, ali sa malim kliničkim benefitom, obična preporuka.</p> <p>C Nedovoljni dokazi o efikasnosti i koristi ne nadmašuju rizik ili nedostatke (neželjeni efekti, cijene...), opcionalno.</p> <p>D Umjereno jaki dokazi o neefikasnosti ili lošem ishodu, generalno se ne preporučuje.</p> <p>E Snažni dokazi protiv efikasnosti ili o lošem ishodu, nikad se ne preporučuje.</p>

2.10 Reference

1. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063–3072.
2. Rindi G, Arnold R, Bosman FT et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In Bosman FT, Hruban RH, Theise ND (eds), WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC 2010; 13–14.
3. Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113: 256–265.
4. Rockall AG, Reznick RH. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 43–68.
5. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 167–183.
6. Koopmans KP, Neels OC, Kema IP et al. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with 18F-dihydroxy-phenyl-alanine and 11C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2008; 26:1489–1495.
7. Binderup T, Knigge U, Loft A et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 978–985.
8. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62(Suppl 1): 33–38.
9. Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K et al. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7798–7803.
10. Ahmed A, Turner G, King B et al. Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16:885–894.
11. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol* 2008; 19: 1727–1733.
12. Townsend A, Price T, Yeend S et al. Metastatic carcinoid tumor: changing patterns of care over two decades. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 195–199.
13. Akerstrom G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 87–109.
14. Kianmanesh R, O'Toole D, Sauvanet A et al. Surgical treatment of gastric, enteric pancreatic endocrine tumors. Part 2. treatment of hepatic metastases. *J Chir (Paris)* 2005; 142: 208–219.
15. Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 231–242.
16. Eriksson J, Stalberg P, Nilsson A et al. Surgery and radiofrequency ablation for treatment of liver metastases from midgut and foregut carcinoids and endocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 2008; 32: 930–938.
17. Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery* 2007; 142: 10–19.
18. Vogl TJ, Naguib NN, Zangos S et al. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *Eur J Radiol* 2009; 72: 517–528.
19. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 271–279.

20. Oberg K, Kvols L, Caplin M et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15: 966–973.
21. Modlin IM, Pavel M, Kidd M et al. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 169–188.
22. Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review. *Digestion* 2000; 62(Suppl 1): 92–97.
23. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656–4663.
24. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378: 2005–2012.
25. Yao JC, Shah MH, Ito T et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514–523.
26. Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501–513.
27. Turner NC, Strauss SJ, Sarker D et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozocin for neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2010; 102: 1106–1112.
28. Strosberg JR, Fine RL, Choi J et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117: 268–275.
29. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S et al. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011; 117: 4617–4622.
30. Sorbye H, Welin S, Langer S et al. NNTG: Nordic Neuroendocrine Tumor Group. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: The NORDIC NEC study. *ASCO* 2012; abst #4015.
31. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124–2130.