



Gastroentero-pankreatične neuroendokrine neoplazme – klinična pot

Gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms – clinical pathway

Saša Štupar*¹, Alojz Šmid^{1,2}

¹ *Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana*

² *Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani*

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 3: 54–62

Ključne besede: *neuroendokrine neoplazme prebavil, NET, NEC, PET/CT SSTR, somatostatinski analogi, PRRT, tarčna zdravila*

Keywords: *gastrointestinal neuroendocrine neoplasms, NET, NEC, PET/CT SSTR, somatostatin analogues, PRRT, targeted drugs*

POVZETEK

Neuroendokrine neoplazme (NEN) prebavil so epiteljski tumorji, ki izvirajo iz neuroendokrinih celic. Diagnoza postavimo s pomočjo histologije, na podlagi katere določimo diferenciacijo, gradus in proliferacijski indeks (Ki-67). NEN delimo na dobro diferencirane neuroendokrine tumorje (NET) in slabo diferencirane neuroendokrine karcinome (NEC). Za ustrezno obravnavo so ključne slikovne preiskave (CT, MR) ter funkcionalno slikanje s PET/CT somatostatinskih receptorjev, ki omogoča oceno izraženosti somatostatinskih receptorjev. Zdravljenje je individualizirano glede na razširjenost, histološke značilnosti tumorja in izraženost somatostatinskih receptorjev ter vključuje kirurško resekcijo, somatostatinske analoge, peptidno receptorsko radionuklidno terapijo, tarčna zdravila in kemoterapijo. Bolniki potrebujejo doživljenjsko sledenje zaradi možnosti ponovitve bolezni.

ABSTRACT

Neuroendocrine neoplasms (NENs) of the gastrointestinal tract are epithelial tumours derived from neuroendocrine cells. Diagnosis is established through histology, which determines differentiation, grade, and the proliferative index (Ki-67). Differentiating between well-differentiated neuroendocrine tumours (NETs) and poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (NECs) is crucial, as it directly influences treatment strategies and prognosis. Accurate evaluation relies on imaging studies (CT, MRI) and functional imaging with somatostatin receptor PET/CT, which assesses somatostatin receptor expression—a key factor in selecting targeted therapies such as somatostatin analogues and peptide receptor radionuclide therapy. Treatment is individualised according to the extent of disease, histological characteristics of the tumour, and somatostatin receptor expression, and includes

*Saša Štupar, dr. med., specialist gastroenterolog

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

Email: sasa.stupar@kelj.si

surgical resection, somatostatin analogues, peptide receptor radionuclide therapy, targeted therapies, and chemotherapy. Lifelong follow-up is required due to the risk of disease recurrence.

UVOD

Neuroendokrine neoplazme (NEN) so epitelijske novotvorbe, ki izvirajo iz neuroendokrinih celic, prisotnih v različnih organih po celotnem telesu. NEN prebavil (angl. *gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms*, GEP-NEN) predstavljajo več kot polovico vseh novoodkritih NEN.

Gre za redke rake, vendar njihova incidenca v zadnjih letih narašča, kar pripisujemo predvsem napredku v diagnostičnih metodah, jasnejši klasifikaciji ter večji ozaveščenosti o bolezni (1). Zaradi pogosto indolentnega poteka bolezni in napredka v terapevtskih možnostih pa je preživetje bolnikov z NEN nižjega gradusa dolgo, zato so NEN po prevalenci četrta najpogostejša skupina rakov med vsemi lokalizacijami in druga najpogostejša skupina med raki prebavil (2).

V prispevku želimo predstaviti osnovne značilnosti GEP-NEN, vključno z njihovo klasifikacijo in patohistološkimi lastnostmi, diagnostičnimi pristopi ter možnostmi zdravljenja.

PATOLOŠKE ZNAČILNOSTI IN KLASIFIKACIJA NEN

Histopatološka analiza tkiva je zlati standard postavitve diagnoze NEN. Vsebovati mora oceno morfoloških značilnosti (diferenciacije neoplazme) ter opredelitev proliferacijske aktivnosti (na podlagi deleža celic z jedrnim izražanjem Ki-67 in števila mitoz v mm² tkiva). Za diagnozo je nujen dokaz neuroendokrine diferenciacije, ekspresije sinaptofizina ali kromogranina (3, 4). V skladu s klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije NEN delimo na dobro diferencirane neuroendokrine tumorje (NET) in slabo diferencirane neuroendokrine karcinome (NEC) (5). NET nadalje, glede na delež deležih se celic, razdelimo v tri graduse (tabela 1) (3).

Vse NEN moramo pred odločitvijo o zdravljenju histološko potrditi. Histološki vzorec pridobimo z mesta, ki je najlažje dosegljivo – bodisi primarna lezija ali zasevki. Izjemo predstavljajo lokalizirani NEN tankega črevesja s tipičnim videzom na slikovnih preiskavah (histološki vzorec bomo v tem primeru dobili ob operativnem zdravljenju) in za NEN sumljive lezije pankreasa, ki so premajhne za EUZ vodeno biopsijo.

Tabela 1. Klasifikacija NEN na podlagi histoloških značilnosti

NEN	Diferenciacija	Gradus	Število mitoz (mitoze/2 mm ²)	Ki-67 indeks (%)
NET	Dobro diferenciran	G1	< 2	< 3
		G2	2–20	3–20
		G3	> 20	> 20
NEC- drobno celični	Slabo diferenciran	G3	> 20	> 20 (navadno > 50)
NEC - velikocelični		G3	> 20	

Poleg klasifikacije na podlagi histoloških značilnosti NEN delimo še glede na mesto primarnega tumorja. Dodatno NET želodca na podlagi prisotnosti hipergastrinemije in vzroka za njo delimo še na tri tipe – tip I je posledica hipergastrinemije ob kroničnem atrofičnem gastritisu, tip II je posledica hipergastrinemije v sklopu Zollinger-Ellisonovega sindroma, medtem ko tip III NET želodca nastanejo sporadično, v odsotnosti hipergastrinemije (6).

DIAGNOSTIKA

Klinična slika

Nefunkcionalne NEN pogosto najdemo naključno ali zaradi nespecifičnih simptomov zaradi tumorskega bremena kot so bolečine, hujšanje, inapetenca in slabost. Lahko so vzrok za anemijo. V

primeru lokalizacije v glavi trebušne slinavke lahko povzročijo obstrukcijo žolčnih vodov. Primarni tumorji tankega črevesja in njihovi zasevki v mezenteriju lahko povzročajo fibrozo in s tem vodijo v obstrukcijo in ishemijo črevesja, kar se kaže s ponavljajočo se bolečino v trebuhu, drisko in hujšanjem. Zaradi nespecifičnih simptomov nefunkcionalne NEN pogosto odkrijemo v napredovali fazi (4).

Funkcionalni NET tankega črevesja izločajo serotonin, tahikinine, prostaglandine in histamin. V primeru metastaz v jetrih se te snovi sproščajo direktno v sistemski krvni obtok in povzročajo karcinoidni sindrom, ki se kaže kot driska in zardevanje, ki navadno zajema glavo, vrat in zgornji del prsnega koša. Prisotne so lahko tudi motnje srčnega utripa in hipotenzija, redko pa bronhospazem in srbečica (5, 7).

Tabela 2. Pregled različnih sindromov funkcionalni NEN trebušne slinavke

Funkcionalni NEN	Klinične značilnosti	Biokemična diagnoza
Insulinom	Hipoglikemija na tešče, ki se popravi po obroku	(pro)-inzulin, C-peptid v času hipoglikemije
Gastrinom (Zollinger-Ellisonov sindrom)	Refluks, dispepsija, ulkusi, driska, ki se zmanjša po zaviralcih protonske črpalke	Gastrin na tešče > 10x nad zgornjo mejo normale + pH želodca ≤ 2
Glukagonom	Sladkorna bolezen, nekrolitični migratorni eritem, globoka venska tromboza, depresija, stomatitis, hujšanje, kardiomiopatija	Glukagon na tešče > 500 pg/ml
VIPom (Verner-Morrisonov sindrom)	Sekretorna driska, hipokaliemija, aklorhidrija, hiperkalcemija	VIP na tešče > 60 nmol/l
ACTHom (ektopični Cushingov sindrom)	Hipokaliemija, sladkorna bolezen, mišična oslabelost, hipertenzija, lunast obraz, edemi	Kortizol v 24-urnem urinu, kortizol po 1 mg deksametazonskem testu, ACTH
PTHrPom	Hiperkalcemija, hipofosfatemija, povišana alkalna fosfataza	PTH-rP nad zgornjo mejo normale
Kalcitoninom	Driska, zardevanje	Kalcitonin >> nad zgornjo mejo normale
GHRHom (ektopična akromegalija)	Akromegalija, kardiomegalija	IGF-1 > 2x nad zgornjo mejo normale GHRG > 250 mg/l
Somatostatinom	Sladkorna bolezen, driska, steatoreja, žolčni kamni, hujšanje, centralni hipotiroidizem	Somatostatin na tešče >> nad zgornjo mejo normale

Na drugi strani pa funkcionalni NEN trebušne slinavke in dvanajstnika (tabela 2) povzročajo simptome že zgodaj, ko je tumor majhen. Prav klinična slika je, v kombinaciji z biokemično dokazanimi povišano koncentracijo specifičnega hormona, pogoj za postavitev diagnoze funkcionalnega NEN (8).

Biokemični markerji

Najpogosteje uporabljan biokemični marker je serumski kromogranin A, ki pa ni primeren za presejanje na NEN, saj so vrednosti lahko povišane zaradi številnih dejavnikov (zdravljenje z zaviralci protonske črpalke ali steroidi, oslABLJENO delovanje ledvic, jeter, srčno popuščanje, kronični atrofični gastritis itd.), hkrati pa imajo lahko bolniki z NEN normalne nivoje kromogranina A (4, 9).

5-hidroksi-indoleacetična kislina (5-HIAA) je presnovek serotonina, ki ga izločajo predvsem dobro diferencirani NET z izvorom v tankem črevesju. Je najbolj senzitivni laboratorijski test za postavitev diagnoze karcinoidnega sindroma. Nivoje merimo v 24-urnem urinu, določitev pa je potrebna pri vseh napredovalih NET tankega črevesja (vključno z NET dvanajstnika), pri vseh NET pljuč in NET jajčnika ne glede na stadij bolezni, bolnikih z NET neznanega izvora z metastazami v jetrih in bolniki s klinično sliko karcinoidnega sindroma (5, 9).

Pri funkcionalnih NEN trebušne slinavke in dvanajstnika lahko v primeru ustrezne klinične slike serumu najdemo povišane koncentracije hormonov (tabela 2) (4, 8).

Novjši marker je NETest - mRNA test, ki analizira 51 genov transkriptoma. Uporabljamo ga lahko predvsem za sledenje učinkovitosti zdravljenja in pri oceni prognoze bolezni. Njegova slabost je omejena dostopnost in pomanjkanje popolne specifičnosti za NEN (5, 10).

Slikovne preiskave

Tako kot pri drugih malignih novotvorbah je tudi pri NEN ključni del diagnostične obravnave in sledenja bolezni natančna ocena razširjenosti z morfološkim slikovnimi preiskavami – računalniško tomografijo (CT) in/ali magnetno resonanco (MR). Namen morfoloških slikovnih preiskav je določitev lokacije primarnega tumorja, prisotnosti metastaz, ocena kirurške resektabilnosti ter spremljanje učinkovitosti zdravljenja (11). Endoskopski ultrazvok (EUZ) uporabljamo pri oceni lokalne razširjenosti, uporaben je tudi pri odkrivanju majhnih (pogosto funkcionalnih) NEN v trebušni slinavki in nenazadnje pri EUZ vodenih biopsijah sprememb.

Več kot 90 % dobro diferenciranih GEP-NEN ima izražene somatostatinske receptorje. Zato imajo posebno mesto v diagnostiki NEN funkcionalne slikovne metode za prikaz somatostatinskih receptorjev. PET/CT slikanje somatostatinskih receptorjev (PET/CT SSTR), kjer se za označevalce somatostatinskih receptorjev uporablja ⁶⁸Ga-DOTATOC, ⁶⁸Ga-DOTATATE in ⁶⁸Ga-DOTANOC, je zaradi boljše senzitivnosti in ločljivosti praktično popolnoma nadomestil Octreoscan (SPECT/CT) (5, 10). PET/CT SSTR ima visoko senzitivnost za večino NET in lahko v primerjavi s CT boljše prikaže majhne zasevke in zasevke v kosteh, bezgavkah in na peritoneju. Visoko občutljiv je tudi za majhne primarne NET tankega črevesja (11, 12). Hkrati s pomočjo tega slikanja določimo, kateri pacienti so primerni za zdravljenje s somatostatinskim analogom ali peptidno receptorsko radionukleotidno terapijo (PRRT) (4, 5). Kljub temu pa PET/CT SSTR ne more nadomestiti morfološkega slikanja (CT/MR), saj nima dovolj dobre anatomske topografije in ne prikaže NEN, ki somatostatinskih receptorjev ne izražajo (10). Pri interpretaciji je potrebna previdnost, saj je povišan privzem radiofarmaka lahko prisoten tudi pri drugih procesih (drugi benigni ali maligni tumorji, vnetni in fiziološki procesi – npr. meningiomi, fiziološki privzem v uncinatusu trebušne slinavke). Zato PET/CT SSTR ni primeren kot presejalno orodje.

PET/CT s fluorodeoksiglukozo (PET/CT FDG) uporabljamo komplementarno k PET/CT SSTR pred odločitvijo za zdravljenje s PRRT ter pri lokaliziranih NET G3 in NEC pred odločitvijo o kirurškem zdravljenju (4, 5).

Pri vsakem bolniku s histološko potrjenim NEN, moramo torej pred odločitvijo o zdravljenju v sklopu zamejitve opraviti CT trebušnih in prsnih organov s kontrastnim sredstvom in PET/CT SSTR. Izjeme so (4, 6, 13):

- Tip I NET želodca, G1/G2 manjši od 10 mm: zadošča le gastroskopija, druge morfološke preiskave niso potrebne;
- Tip I NET želodca, G3 manjši od 10 mm ali G1/G2 velikosti 10–20 mm: poleg gastroskopije moramo opraviti še EUZ (CT in PET/CT SSTR niso potrebni);
- NET slepiča velikosti ≤ 20 mm, G1 ali G2 s Ki-67 < 10 %, ki je bil radikalno odstranjen (R0 resekcija) – dodatne morfološke preiskave niso potrebne;
- NET rektuma velikosti ≤ 10 mm, G1, brez limfovaskularne invazije, ki je bil radikalno odstranjen – dodatne morfološke preiskave niso potrebne;
- NEC: zadošča CT trebušnih in prsnih organov, PET/CT SSTR ni potreben, saj večina NEC nima izraženih SSTR (s čakanjem na preiskavo bi po nepotrebnem izgubljali dragocen čas, saj imajo NEC izrazito slabo prognozo).

ZDRAVLJENJE

Endoskopsko zdravljenje

NET želodca tip I G1/G2, ki je manjši od 10 mm, lahko le endoskopsko sledimo, ali pa opravimo endoskopsko resekcijo (ESD/EMR/FTR).

- Endoskopska terapija je ustrezna metoda zdravljenja tudi pri (6, 13):
- NET želodca tip I (G3 premera < 10 mm oz. G1/G2 premera 10–20 mm), pri katerem glede na EUZ ni prisotne invazije v mišično plast ali patoloških bezgavk;
- Nefunkcionalnih NET dvanajstnika G1 premera < 10 mm, ki nimajo limfovaskularne invazije, invazije v muscularis proprio ali znakov lokalnega/oddaljenega razsoja;
- NET rektuma velikosti ≤ 10 mm, G1, brez limfovaskularne invazije;
- NET rektuma velikosti ≤ 10 mm, G2/G3 ali s prisotno limfovaskularno invazijo, kjer ni znakov lokalnega/oddaljenega razsoja;
- NET rektuma velikosti 10–20 mm, G1 oz. G2 Ki-67 < 10 % brez limfovaskularne invazije, kjer ni znakov lokalnega/oddaljenega razsoja.

Kirurško in lokoablativno zdravljenje

Kirurško zdravljenje je temeljni način zdravljenja bolnikov z NEN (4). Pri dobro diferenciranih NET G1 in G2 je kirurško zdravljenje smiselno tudi v primeru prisotnosti omejenih jetrnih metastaz, kadar je mogoče doseči popolno odstranitev tumorskega bremena. Resekcija primarnega tumorja ali jetrnih zasevkov z namenom zmanjšanja bremena bolezni (četudi ni možno doseči popolne resekcije) je smiselna v primeru izrazitih simptomov zaradi lokalnega razraščanja tumorja ali pri kontroli simptomov zaradi izločanja hormonov (4, 14).

Glede na število metastaz in prisotnost simptomov lahko bolnike z NEN zdravimo tudi z lokoregionalnimi metodami kot so transarterijska kemoembolizacija, mikrovalovna abalacija in transarterijska radioembolizacija (15).

Somatostatinski analogi

Somatostatinski receptorji, ki so izraženi na površini celic NET, predstavljajo oprijemališče za terapijo s somatostatinskimi analogi (SSA) in PRRT.

SSA predstavljajo prvo linijo sistemskega zdravljenja lokalno napredovalih neresektabilnih ali metastatskih GEP-NET z izraženimi somatostatinskimi receptorji, ki imajo Ki-67 < 10 %. SSA zmanjšajo tudi simptome povezane s povečanim izločanjem hormonov pri funkcionalno aktivnih NET – karcinoidnega sindroma, VIPoma, glukagonoma in gastrinoma (4, 16).

Oktreotid je dostopen v kratko-delujoči podkožni obliki ali v dolgodelujoči intramuskularni obliki (Sandostatin LAR®). Lanreotid (Somatuline Autogel®) je dostopen le v dolgodelujoči obliki in se aplicira globoko v podkožje. Dolgodelujoči formulaciji SSA se aplicirata na 28 dni, za boljšo kontrolo simptomov ali preprečevanje progressa bolezni pa se lahko odmerek poveša ali pa skrajša interval med posameznimi odmerki (4, 16).

Najpogostejši stranski učinki SSA so bolečina v trebuhu, driska, flatulenca, slabost, hiperglikemija, podkožni vozlički na mestu aplikacije zdravila, hipertiroza in razvoj žolčnih kamnov. Steatorejo, ki je posledica zavore eksokrine funkcije trebušne slinavke, lahko zdravimo z nadomeščanjem pankreatičnih encimov (4, 16).

Peptidna receptorska radionukleidna terapija

Peptidna receptorska radionukleidna terapija (PRRT) je tarčna oblika sistemskega zdravljenja namenjena bolnikom z lokalno napredovalimi neresektabilnimi ali metastatskimi GEP-NET, pri katerih želimo doseči zmanjšanje bremena bolezni oziroma simptomov. Uporablja se lahko v prvi liniji sistemskega zdravljenja ali ob progresu po zdravljenju z drugimi sistemskimi zdravljenji (17).

PRRT temelji na uporabi peptidnih analogov somatostatina, ki so vezani na radioaktivni izotop (najpogosteje Lutecij-177 DOTATATE). Ti kompleksi se specifično vežejo na somatostatinske receptorje na površini tumorskih celic. Po internalizaciji omenjenega kompleksa se v celici sprosti lokalizirano β -sevanje, ki povzroči poškodbe DNA in s tem celično smrt tumorskih celic, ob relativnem varovanju zdravega tkiva. Zdravljenje poteka v obliki intravenske infuzije Lutecijevega-177 DOTATATE v 4 ciklih z intervalom 8 tednov med posameznimi aplikacijami. V primeru progressa po predhodno učinkovitem PRRT je pri nekaterih bolnikih mogoče zdravljenje ponoviti (10, 17).

Možni neželeni učinki PRRT so slabost, bruhanje in oslabelost. Lahko se pojavi zmanjšano delovanje kostnega mozga ter poslabšanje delovanje ledvic, ki pa sta navadno le prehodna (4).

Molekularna tarčna terapija

Everolimus je zaviralec poti mTOR in zavira proliferacijo celic in angiogenezo. Indiciran je za zdravljenje lokalno napredovalih in metastatskih dobro-diferenciranih G1 in G2 GEP-NET, manj pa je dokazov za učinkovitost zdravljenja G3 GEP-NET. Glavni neželeni učinki so stomatitis, izpuščaji, driska, hiperglikemija, utrujenost in povečano tveganje za okužbe. Resen, a redke neželeni učinek je neinfekcijski pnevmonitis (16, 18).

Sunitinib je peroralni antiangiogeni tirozin-kinazni inhibitor, ki se uporablja za zdravljenje lokalno napredovalih ali metastatskih NET trebušne slinavke. Najpogostejši stranski učinki so driska, slabost, bruhanje, stomatitis, inapetenca, utrujenost in povišan krvni tlak (16, 19).

Kabozantinib je več-tarčni tirozin-kinazni inhibitor, ki se uporablja za zdravljenje dobro-diferenciranih GEP-NET, pri katerih je prišlo do progressa na vsaj eni obliki sistemskega zdravljenja (20). Neželeni učinki so podobni kot pri zdravljenju s sunitinibom.

Kemoterapija

Kemoterapijo s kombinacijo peroralnih zdravil kapecitabina in temozolamida uporabljamo pri zdravljenju lokalno napredovalih ali neresektibilnih dobro diferenciranih G3 GEP-NET in v primeru GEP-NET G1 ali G2 z velikim tumorskim bremenom oziroma hitro napredujočo boleznijo (še posebno pri NET brez izraženih SSSTR) (4, 13, 21). Neželeni učinki so zavora kostnega mozga, hepatopatija, driska, slabost, bruhanje, oslabelost in povečano tveganje za okužbe (21).

Kemoterapijo s kombinacijo cisplatina in etopozida oziroma karboplatina in etopozida uporabljamo pri zdravljenju NEC – bodisi kot adjuvantno zdravljenje po kirurškem zdravljenju ali kot prva linija pri primarno metastatskem NEC (4, 13). Kot druga linija sistemskega zdravljenja NEC se lahko uporabi kemoterapija po shemi FOLFOX, FOLFIRI ali kapecitabin-temozolamid, vendar je študij na tem področju malo (13, 22).

Zdravljenje karcinoidnega sindroma

Osnovo zdravljenja karcinoidnega sindroma predstavljajo SSA, ki zmanjšujejo izločanje hormonov in ublažijo simptome (5). Pri bolnikih, ki se na SSA ne odzivajo ustrezno, lahko dodamo telotristat etil, peroralni inhibitor sinteze serotonina, ki učinkovito zmanjšuje drisko in vrednosti 5-HIAA (23). Nivo 5-HIAA lahko znižamo tudi kirurško z namenom zmanjšanja tumorskega bremena in lokoregionalnimi zdravljenji metastaz v jetrih. Pred interventnimi ali operativnimi posegi je pri bolnikih s karcinoidnim sindromom potrebna infuzija kratkodelujočega somatostatinskega analoga, s čimer preprečimo karcinoidno krizo (5, 7).

Bolniki s karcinoidnim sindromom imajo slabšo prognozo, predvsem zaradi karcinoidne bolezni srca, ki se razvije kot posledica dolgotrajne izpostavljenosti serotoninu, ki povzroča fibrotične spremembe endokarda, kar vodi v insuficienco trikuspidalne zaklopke in stenozo pljučne zaklopke.

Pri vseh bolnikih s karcinoidnim sindromom moramo zato redno spremljati proBNP in v primeru, da je višji od 260 ng/ml, opraviti UZ srca. V primeru simptomatske karcinoidne bolezni srca je indicirano kirurško zdravljenje z zamenjavo prizadetih zaklopk (7, 24).

SLEDENJE

Opazovanje, brez specifične (endoskopske ali kirurške terapije) zadošča pri (6, 25, 26):

- NET želodca tip I G1/G2, < 10 mm – endoskopsko sledenje;
- Nefunkcionalnih NET trebušne slinavke G1, ≤ 10 mm in brez dilatacije glavnega voda trebušne slinavke – morfološko sledenje (CT ali MR).

Po operativnem ali endoskopskem zdravljenju NEN je potrebno doživljenjsko sledenje za zaznavo ponovitve bolezni. Izjeme, kjer sledenje ni potrebno, so (13, 27):

- NET slepiča velikosti ≤ 20 mm, G1 ali G2 s Ki-67 < 10 %, po apendektomiji, kjer je bila dosežena radikalna odstranitev;
- NET slepiča G1 ali G2 s Ki-67 < 10 %, kjer ob opravljeni desnostranski hemikolektomiji v odstranjenih bezgavkah ni bilo prisotnih zasevkov;
- NET rektuma velikosti ≤ 10 mm, G1, brez limfovaskularne invazije.

Redno sledenje izvajamo tudi za oceno uspešnosti sistemskega zdravljenja.

Interval spremljanja je odvisen od lokacije primarne NEN, histoloških značilnosti (gradus, prisotnost limfovaskularne in perinevralne invazije, ipd.), razširjenosti bolezni in oblike zdravljenja. Slikovno diagnostiko opravimo na 3–12 mesecev, v primeru dolgotrajnega sledenja (več kot 5 oziroma 10 let) pacientov z nizkim tveganjem za

ponovitev pa tudi na 2–3 leta. Za sledenje navadno opravljamo CT pri starejših in MR pri mlajših bolnikih. Glede na klinično sliko in rezultate morfoloških preiskav pa se po presoji klinika opravi tudi PET/CT SSTR (4, 24).

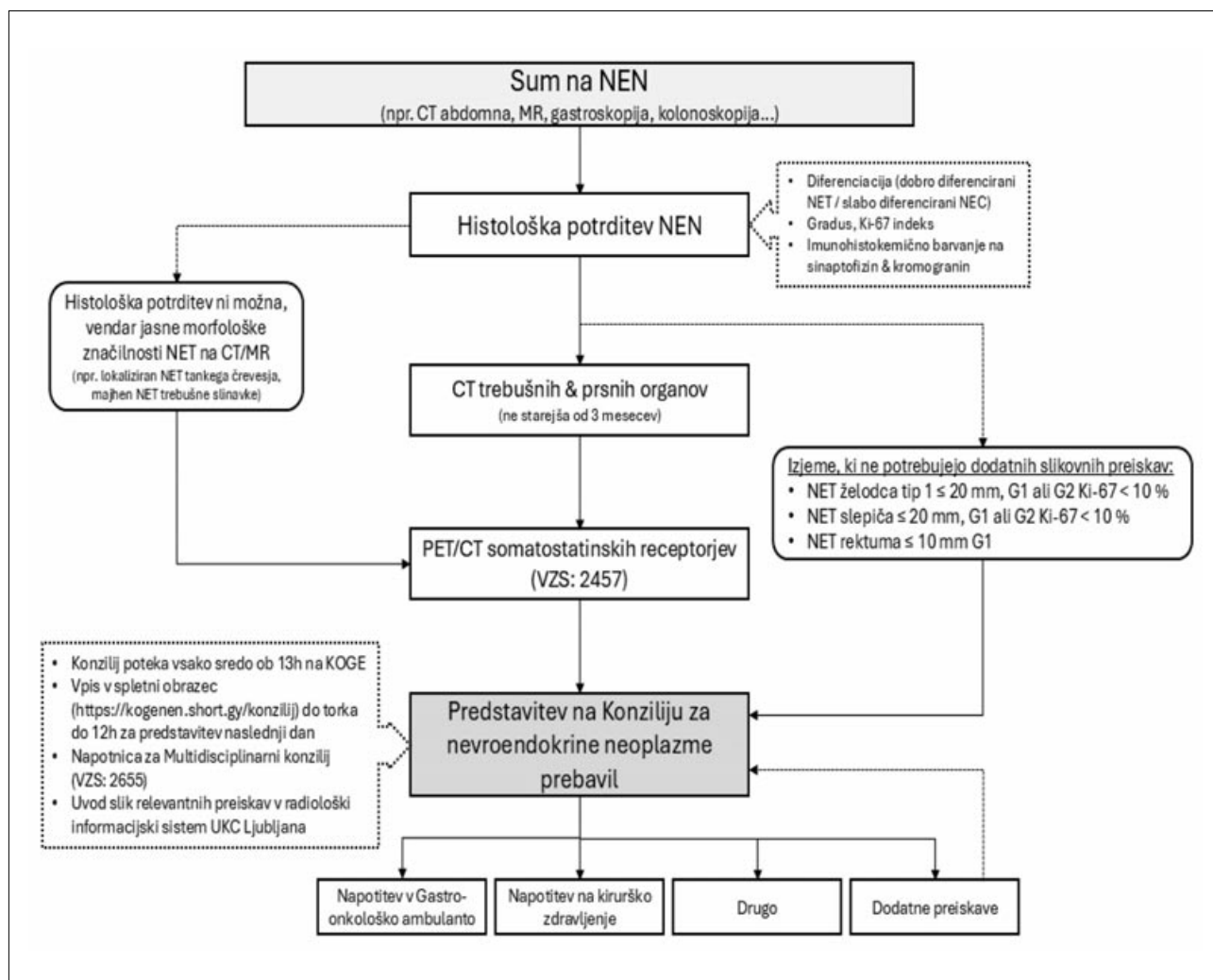
KLINIČNA POT OBRAVNAVE BOLNIKOV Z NEN PREBAVIL

Klinična pot obravnave bolnikov z NEN temelji na zgodnjem prepoznavanju, natančni diagnostični opredelitvi in multidisciplinarnem načrtovanju zdravljenja.

Ob sumu na NEN je potrebno opraviti histološko potrditev diagnoze ter opraviti ustrezne preiskave, kot je (skupaj z izjemami) prikazano na sliki 1.

Po ustrezno opravljene diagnostiki bolnikovo dokumentacijo predstavimo na NEN konziliju, kjer sodelujejo specialisti gastroenterologije, ki se ukvarjajo z obravnavo NEN, abdominalni kirurgi, radiologi in specialisti nuklearne medicine.

Prijava bolnika na konzilij poteka preko spletnega obrazca, ki je naveden v shemi. Ob prijavi je potrebno natančno vnesti vse zahtevane podatke, s posebnim poudarkom na histološkem izvidu, klinični sliki, splošnem stanju zmogljivosti ter rezultatih morfoloških preiskav. Sklep multidisciplinarnega konzilija je v roku nekaj dni dostopen v CRPP.



Slika 1. Klinična pot obravnave bolnikov z NEN.

Literatura

1. Dasari A, Wallace K, Halperin DM, et al. Epidemiology of Neuroendocrine Neoplasms in the US. *JAMA Netw Open*. 2025 Jun 2; 8 (6): e2515798.
2. Chauhan A, Kohn E, Del Rivero J. Neuroendocrine Tumors-Less Well Known, Often Misunderstood, and Rapidly Growing in Incidence. *JAMA Oncol*. 2020 Jan 1; 6 (1): 21-22.
3. Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology*. 2017; 105 (3): 196-200.
4. Janson ET, Knigge U, Dam G, Federspiel B, Grønbaek H, Stålberg P, Langer SW, Kjaer A, Arola J, Schalin-Jäntti C, Sundin A, Welin S, Thiis-Evensen E, Sorbye H. Nordic guidelines 2021 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol*. 2021 Jul; 60 (7): 931-941.
5. Lamarca A, Bartsch DK, Caplin M, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2024 guidance paper for the management of well-differentiated small intestine neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol*. 2024 Sep; 36 (9): e13423.
6. Panzuto F, Ramage J, Pritchard DM, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1-G3. *J Neuroendocrinol*. 2023 Aug; 35 (8): e13306.
7. Grozinsky-Glasberg S, Davar J, Hoffland J et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. *J Neuroendocrinol*. 2022 Jul; 34 (7): e13146.
8. Hoffland J, Falconi M, Christ E, et al. European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. *J Neuroendocrinol*. 2023 Aug; 35 (8): e13318.
9. O'Toole D, Grossman A, Gross D, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology*. 2009; 90 (2): 194-202.
10. Kos-Kudla B, Castaño JP, Denecke T, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol*. 2023 Dec; 35 (12): e13343.
11. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology*. 2017; 105 (3): 255-265.
12. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology*. 2017; 105 (3): 212-244.
13. Sorbye H, Grande E, Pavel M, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma. *J Neuroendocrinol*. 2023 Mar; 35 (3): e13249.
14. Daskalakis K, Karakatsanis A, Hessman O, et al. Association of a prophylactic surgical approach to stage IV small intestinal neuroendocrine tumors with survival. *JAMA Oncol*. 2018; 4 (2): 183-189.
15. Kanabar R, Barriuso J, McNamara MG, et al. Liver embolisation for patients with neuroendocrine neoplasms: systematic review. *Neuroendocrinology*. 2021; 111 (4): 354-369.
16. Pavel M, Valle JW, Eriksson B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy - Biotherapy and Novel Targeted Agents. *Neuroendocrinology*. 2017; 105 (3): 266-280.
17. Singh S, Halperin D, Myrehaug S, et al. [177Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2024 Jun 29; 403 (10446): 2807-2817.
18. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364 (6): 514-523.
19. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364 (6): 501-513.
20. Chan JA, Geyer S, Zemla T, et al. Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2025 Feb 13; 392 (7): 653-665.
21. Garcia-Carbonero R, Rinke A, Valle JW, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms. Systemic Therapy 2: Chemotherapy. *Neuroendocrinology*. 2017; 105 (3): 281-294.
22. Sorbye H, Baudin E, Borbath I, ENETS 2016 Munich Advisory Board Participants, et al. Unmet Needs in High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms (WHO G3). *Neuroendocrinology*. 2019; 108 (1): 54-62.
23. Pavel M, Gross DJ, Benavent M, et al. Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial. *Endocr Relat Cancer*. 2018; 25 (3): 309-322.
24. Knigge U, Capdevila J, Bartsch DK et al. ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation. *Neuroendocrinology*. 2017; 105 (3): 310-319.
25. Partelli S, Massironi S, Zerbi A, et al. Management of asymptomatic sporadic non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms no larger than 2 cm: interim analysis of prospective ASPEN trial. *Br J Surg*. 2022; 109: 1186-1190.
26. Heidsma CM, Engelsman AF, van Dieren S, et al. Watchful waiting for small non-functional pancreatic neuroendocrine tumours: nationwide prospective cohort study (PANDORA). *Br J Surg*. 2021; 108 (8): 888-891.
27. Kaltsas G, Walter T, Knigge U, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for appendiceal neuroendocrine tumours (aNET). *J Neuroendocrinol*. 2023 Oct; 35 (10): e13332.