

Referate generale

Chirurgia (2011) 106: 151-161
Nr. 2, Martie - Aprilie
Copyright © Celsius

Managementul diagnosticului și tratamentul chirurgical în tumorile neuroendocrine gastrointestinale

V. Tomulescu¹, O. Stănciulea¹, S. Dima¹, V. Herlea², E. Stoica Mustafa², T. Dumitrașcu¹, C. Pechianu², I. Popescu¹

¹Centrul de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, București, România

²Departamentul de Anatomie Patologică, Institutul Clinic Fundeni, București, România

Rezumat

Tumorile neuroendocrine cunoscute și sub denumirea de tumori carcinoide cuprind un grup heterogen de tumori care pun probleme particulare de diagnostic. Principala lor caracteristică este aceea de a secreta peptide și neuroamine ce determină sindroame clinice specifice. Dozarea markerilor specifici oferă acuratețe diagnosticului, conferind de asemenea și o valoare prognostică. Arsenalul terapeutic cuprinde intervenții chirurgicale curative, rareori posibile, chirurgie paleativă, chimioterapie intervenții ghidate radiologic (ablația cu radiofrecvență și chemoembolizare) și tratamentul cu analogi de somatostatina pentru controlul simptomatologiei. Lucrarea de față își propune o trecere în revistă a literaturii de specialitate și o încercare de prezentare și organizare a managementului diagnostic și terapeutic al acestor leziuni.

Cuvinte cheie: tumori neuroendocrine, carcinoid, grading, tumori gastrointestinale, chirurgie

Abstract

Diagnosis and surgical management in gastrointestinal neuroendocrine tumors

Neuroendocrine tumors, known as carcinoid tumors constitute a heterogeneous group of neoplasms that present many clinical challenges. They secrete peptides and neuroamines that cause specific clinical syndromes. Assessment of specific or general tumors markers offers high sensitivity in establishing the diagnosis and they also have prognostic significance. Management strategies include curative surgery, whenever possible—that can be rarely achieved, palliative surgery, chemotherapy, radiologic therapy, such as radiofrequency ablation and chemoembolizations and somatostatin analogues therapy in order to control the symptoms. The aim of this paper is to review recent publications in this field and to give recommendations that take into account current advances in order to facilitate improvement in management and outcome.

Key words: neuroendocrine tumors, carcinoid, grading, gastrointestinal tumors, surgery

Correspondență:

Dr. Victor Tomulescu
Centrul de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic
Institutul Clinic Fundeni, București, România
E-mail: victor.tomulescu@gmail.com

Introducere

Tumorile neuroendocrine (NET), cunoscute și sub denumirea de tumori carcinoide cuprind un număr de tumori cu un

comportament heterogen din punct de vedere clinic și biologic în funcție de localizarea primară, secreția hormonală și diferențiere, caracteristica lor comună fiind capacitatea de a secreta și stoca diferite peptide și neuroamine. Termenul de carcinoid, folosit foarte des în legătură cu tumorile neuroendocrine a apărut pentru prima oară în literatură în 1907 fiind introdus de Siegfried Oberndorfer, care a asociat termenul de carcinoid cu anumite tipuri de tumori de intestin subțire mai puțin agresive decât adenocarcinomul (1).

În anul 2000 Organizația Mondială a Sănătății (WHO) a revizuit nomenclatura și clasificarea tumorilor neuroendocrine, recomandând ca termenul carcinoid să fie înlocuit cu termenul de carcinom neuroendocrin, în vederea evitării eventualelor confuzii (carcinoid este denumit și sindromul care apare ca urmare a eliberării de amine bioactive în circulație numai în cazul unora dintre pacienții cu tumori neuroendocrine). De asemenea, în funcție de criterii morfologice, indexul de proliferare și pezența invaziei vasculare, WHO clasifică tumorile neuroendocrine în 3 grade:

- carcinoame neuroendocrine bine diferențiate (corespunzătoare carcinoidului clasic);
- carcinoame neuroendocrine moderat diferențiate (corespunzătoare carcinomului atipic);
- carcinoame neuroendocrine slab diferențiate (corespunzătoare carcinoidului cu celule mici)(2-4).

Până nu de mult, clasificarea WHO pentru tractul gastro-intestinal (2000) și pancreas (2004) a folosit un sistem hibrid care încorporează atât informații despre stadializare (dimensiunea tumorii, profunzimea invaziei, metastaze) cât și informații despre gradul tumoral (rata de proliferare) într-un singur sistem de predicție a prognosticului, fiecărei tumori din fiecare grup de prognostic atribuindu-se un nume diferit. Dezavantajul acestui sistem este faptul că el nu permite ca informațiile despre gradul tumoral să fie aplicate în stadii avansate ale bolii, astfel în cazul tumorilor metastazante nu se poate aprecia un prognostic adecvat, făcând dificile deciziile terapeutice.

În 2006 ENETS (European Neuro Endocrine Tumor Society) a publicat o propunere de clasificare a stadializării TNM ale NET de stomac, duoden și pancreas, însoțită de un sistem de gradare. În 2007 a urmat publicarea clasificărilor NET de ileon, apendice, colon și rect. În 2009 a apărut a șaptea ediție a clasificărilor TNM AJCC/UICC ale celor mai importante tumori maligne, care include, de asemenea, și carcinoamele gastrointestinale și tumorile pancreatice neuroendocrine. Această clasificare însă, nu se aplică carcinoamelor neuroendocrine de grad înalt (carcinoame cu celulă mare și cu celulă mică) și nu corespunde în totalitate cu clasificarea ENETS pentru anumite localizări anatomice.

În concluzie, la ora actuală există două sisteme de clasificare paralele, fiecare dintre ele folosind aceeași terminologie TNM, dar care se referă la tipuri și extinderi ale bolii diferite pentru anumite tumori neuroendocrine. Acest lucru va duce probabil la și mai multe confuzii în rândul clinicienilor și va limita compararea studiilor de cercetare, care folosesc stadializarea TNM în aprecierea prognosticului și orientarea tratamentului.

Cele două clasificări diferă, în mod special, prin definirea

stadiilor T ale tumorilor pancreatice și apendiculare

În toate sistemele de clasificare este trasată o diferențiere netă între tumorile bine diferențiate și cele slab diferențiate (carcinoame neuroendocrine de grad înalt G3, inclusiv variantele cu celule mici sau cu celule mari). Formele mixte cu componente non-neuroendocrine, precum adenocarcinomul sau carcinomul scuamos, sunt de asemenea recunoscute.

Această diferențiere este necesară datorită comportamentului diferit al tumorilor, formele slab diferențiate fiind foarte agresive, pe când cele bine diferențiate tind să fie mai indolente.

Este foarte important de recunoscut că termenele de "carcinom neuroendocrin" și "tumoră neuroendocrină" fără referire la gradul de diferențiere, sunt neadecvate pentru prognostic și terapie, și nu trebuie folosite în rapoartele patologice.

S-a demonstrat în repetate rânduri, că rata de proliferare are semnificație prognostică și majoritatea sistemelor de gradare se bazează pe ea în separarea tumorilor cu grad scăzut, intermediar și înalt. Ea poate fi evaluată prin numărul de mitoze pe 10 hpf sau pe 2 mm², sau procentul de celule neoplazice colorate imunohistochimic cu markerul de proliferare celulară Ki67. Atunci când cantitatea de țesut tumoral este limitată (de ex. biopsia tumorală sau metastatică) și nu se poate face o numărătoare corectă a ratei mitotice, marcajul Ki67 oferă o bună evaluare a ratei de proliferare și este folosită mai ales în separarea tumorilor neuroendocrine bine diferențiate (grad scăzut și intermediar) de carcinoamele neuroendocrine slab diferențiate (grad înalt). (Tabel 1)

Recent, un grup de consens multidisciplinar a propus un standard minimal al datelor ce trebuie să apară în rezultatul histopatologic al tumorilor neuroendocrine (5).

Minimum de informații necesare pentru un rezultat histopatologic al GI-NET

Pentru tumori primare

1. Localizarea anatomică;
2. Diagnosticul;
3. Dimensiunile (3 dimensiuni);

Tabelul 1. *Clasificarea WHO 2010 a tumorilor neuroendocrine în funcție de comportamentul biologic și corelațiile cu gradul histologic, numărul de mitoze și procentul Ki67*

Grad histologic	Tumori neuroendocrine	Număr de mitoze și procent Ki67
	Gastroenteropancreatice (WHO 2010)	
Grad scăzut	Neoplasm endocrin, grad 1	< 2 mitoze/10hpf și < 3% indicele Ki67
Grad intermediar	Neoplasm endocrin, grad 2	2-10 mitoze/10hpf sau 3-20% indicele Ki67
Grad înalt	Carcinom neuroendocrin, grad 3, carcinom cu celule mici	> 20 mitoze/10hpf sau
	Carcinom neuroendocrin, grad 3, carcinom cu celule mari	> 20% indicele Ki67

4. Prezența unor descoperiri histologice neuzuale (oncocite, celule clare, etc);
5. Prezența unor leziuni multicentrice;
6. Imunohistochimie pentru markeri neuroendocrini generali:
 - a. Cromogranina A;
 - b. Sinaptofizina;
7. Hormoni peptidici dacă situația clinică sugerează o anumită corelație;
8. Gradul de diferențiere:
 - a. Ki67;
9. Prezența necrozei tumorale nonischemice;
10. Prezența unor alte componente patologice (componenta non-neuroendocrina)
11. Extensia invaziei:
 - a. Prezența invaziei vasculare;
 - b. Prezența invaziei perineurale;
12. Metastaze limfoganglionare:
 - a. Număr total de ganglioni examinați;
 - b. Număr de ganglioni pozitivi.
13. Stadializare TNM;
14. Marginile de rezecție (distant, față de marginile de rezecție, pozitive/negative);
15. Modificări proliferative sau alte anormalități în celulele neuroendocrine netumorale.

În cazul metastazelor pe lângă toate aceste date se completează și imunohistochimia pentru CDX2, TTF1 (după Klimstra et al 2010)(5).

Tumori neuroendocrine gastrointestinale (GI-NET)

Tumori neuroendocrine gastrointestinale (GI-NET), tumori derivate din sistemul difuz neuroendocrin al tubului digestiv, sunt un grup de tumori rare cu un comportament heterogen din punct de vedere clinic și biologic. Prezentarea clinică variază în funcție de localizare, de tipul tumorii (dacă este sau nu funcțional) și de asemenea în funcție de tipul sindromului hormonal produs. Tumori pot fi sporadice sau moștenite, până în prezent cunoscându-se însă foarte puține despre patologia moleculară. Marea majoritate a leziunilor GI-NET sunt nefuncționale iar diagnosticul lor este tardiv, legat de simptomatologia determinată de leziunea primară ca efect de masă sau de metastazele hepatice. Diagnosticul este de obicei tardiv chiar dacă tumora este secretantă, simptomele individuale de obicei nu sunt recunoscute în context și nici nu sunt coroborate cu simptomele determinate de efectul de masă asupra organelor digestive, latentă până la un diagnostic corect fiind de 9,4 ani, diagnosticul în faza de metastaze hepatice fiind regula (6).

Lucrarea de față își propune o trecere în revistă a literaturii de specialitate și o încercare de prezentare și organizare a managementului diagnostic și terapeutic al acestor leziuni.

Etiologie

Tumori neuroendocrine au fost clasificate în funcție de originea lor embriologică în tumori derivate din intestinul

primitiv anterior – “foregut” - (bronhii, stomac, pancreas, vezica biliară și duoden), intestinul primitiv mijlociu – “midgut” - (jejun, ileon, apendice și colonul drept) și intestinul primitiv posterior – “hindgut” - (colon stâng și rect) (7).

Majoritatea tumorilor neuroendocrine sunt sporadice, dar în unele cazuri apar și în context familial, existând sindroame cu transmitere autozomal dominantă, cunoscute sub numele de MEN - multiple endocrine neoplasia. Patru astfel de sindroame sunt mai frecvent asociate cu tumori neuroendocrine: MEN I, MEN II, boala von Hippel-Lindau și boala Carney (8,9).

Riscul de a dezvolta o tumoră neuroendocrină la un pacient cu rudă de grad I afectată de boală este 4 ori mai mare comparativ cu populația generală, iar în cazul în care exista 2 rude de grad I afectate, riscul este de până la 12 ori față de normal (10).

Epidemiologie

Incidența tumorilor neuroendocrine variază între 2,5 - 5 cazuri la 100.000 de locuitori, fiind mult mai rare ca adenocarcinoamele. Se estimează că aceste tumori reprezintă 0,46 % din totalul neoplaziilor. Datorită simptomatologiei fruste incidența reală este mult mai mare. Dezvoltarea mijloacelor de explorare endoscopică și imagistică a condus la o creștere a incidenței și a prevalenței tumorilor neuroendocrine, diagnosticându-se astfel în multe cazuri incidental aceste tipuri de tumori (este notată o creștere a incidenței carcinoidului digestiv cu 460-720% în ultimii 30 de ani)(11).

Din punct de vedere diagnostic, cromogranina A și sinaptofizina sunt în prezent cei mai utili markeri serologici pentru diagnostic, stadializare și prognostic. Sinaptofizina, care este o proteină membranară a unor vezicule clare de dimensiuni mici ce apar în toate celulele neuroendocrine, normale sau neoplazice, este exprimată difuz în citoplasma tuturor celulelor GI-NET. Cromogranina A, o proteina localizată în matricea unor vezicule de mari dimensiuni (> 80 nm) este, în contrast cu sinaptofizina, exprimată în funcție de tipul celular și de numărul de vezicule neurosecretore prezente în aceste celule. Astfel în tumori neuroendocrine rectale (datorită tipurilor specifice de celule ale acestor tumori) cromogranina A de obicei lipsește dar în marea majoritate a tumorilor neuroendocrine bine diferențiate, cu o abundență de granule secretorii și astfel cu o abundență de macrovezicule, cromogranina A este intens exprimată. (12)

Marea majoritate a leziunilor sunt bine diferențiate, cu o activitate mitotic scăzută și un index de proliferare Ki67 scăzut (de obicei < 2%) iar restul sunt cu indice mitotic crescut (index Ki67 10 - 40%). Indexul de proliferare se determină prin numărarea mitozelor pe un câmp microscopic de putere mare (2 cm²) - cel puțin 40 de câmpuri trebuind să fie evaluate în zonele cu intensitate mitotic crescută. Conceptul de diferențiere este legat de gradingul tumoral dar există diferențe subtile între grading tumoral și diferențiere. Astfel diferențierea se referă mai mult la punctul până la care celulele neoplazice se aseamănă cu corespondențele lor non-neoplazice. Exemplele clasice de

tumori neuroendocrine au aspecte caracteristice, "organoide" ale celulelor tumorale, aranjate în modele trabeculare, în cuiburi, giriform. Celulele sunt relativ uniforme și produc granule neurosecretorii în cantitate mare, fapt exprimat printr-o imunoexpresie a markerilor neuroendocrini de tipul cromograninei A și sinaptofizinei puternică și difuză. Celulele slab diferențiate se aseamănă mai puțin cu corespondentul lor nontumoral, având o arhitectură difuză, nucleii neregulați, și o citoplasmă mai puțin granulară, astfel și imunoexpresia este mai limitată. Gradingul (gradul), pe de altă parte se referă la agresivitatea biologică a tumorii. Tumorile neuroendocrine cu grading scăzut sunt puțin agresive iar cele cu un grading crescut au o agresivitate extremă, exemplele cu un grading intermediar au o evoluție imprevizibilă, moderat agresivă (13). Conceptul că unele tumori bine diferențiate pot fi din punct de vedere biologic cu un grading crescut a fost propus, dar rămâne controversat (13,14). Liniile de demarcație dintre diferitele grade de agresivitate pot avea o specificitate de organ și de aceea este de recomandat să se precizeze și rata de proliferare, de diferențiere în rezultatul anatomopatologic pe lângă gradingul tumoral (15,16).

Tumori neuroendocrine gastrice

Tumorile neuroendocrine gastrice au o incidență mai scăzută comparativ cu cele ce apar la nivelul apendicului, rectului sau intestinului subțire. Ele reprezintă 1% din totalul de neoplasme gastrice. Odată cu răspândirea pe scară largă a diagnosticului endoscopic frecvența diagnosticării unei tumori neuroendocrine la nivelul stomacului a crescut de la 1,9% din totalul GEP-NET până la 8% sau chiar 30% în ultimele studii publicate (1,13).

În prezent ele sunt clasificate în 4 subtipuri: din care 3 subtipuri reprezintă tumori neuroendocrine gastrice bine diferențiate iar cel de-al patrulea este catalogat ca și carcinoid gastric slab diferențiat (13,17,18).

Tumorile neuroendocrine bine diferențiate gastrice pot fi subclasificate în trei subtipuri distincte:

1. Tipul 1 se asociază cu gastrita cronică atrofică/anemie pernicioasă și are în general un prognostic bun (70-80%);
2. Tipul 2 este asociat neoplaziilor endocrine multiple (MEN 1) și sindromul Zollinger Ellison, cu prognostic în general bun, existând și forme agresive în cazuri izolate (2-5%);
3. Tipul 3 care apare sporadic și este asociat cu un potențial malign ridicat și prognostic rezervat (15-20%)(19).

Marea majoritate a tumorilor neuroendocrine gastrice provin din celulele enterocromafine din corpul și fundusul gastric. Tipul 1 de GI-NET gastrice apar secundar hiper-gastrinemie în mai puțin de 1% din pacienții cu gastrită atrofică cronică autoimună (GACA). Cel mai frecvent acest tip GEP-NET gastric apare la sexul feminin, vârsta medie 65 ani, asociază frecvent malabsorbție de vitamina B12 și peste 50% din paciente au anemie pernicioasă. GACA este determinată de anticorpi anticelula parietală ce determină gastrită atrofică cronică cu hiperplazia de celule producătoare

de gastrină și hipergastrinemie. Leziunile din Tipul 1 de GI-NET gastrice sunt de obicei de mici dimensiuni (< 1 cm), multiple (> 50%), înconjurate de mucoasă atrofică. De obicei asimptomatice sunt descoperite incidental de cele mai multe ori în cadrul screening-ului endoscopic pentru GACA. Metastazarea ganglionară apare în 5% iar metastazele hepatice în 2.5%, decesul legat de această afecțiune fiind excepțional (20). Gastrinemia și Chromogranina A sunt crescute, de asemeni anticorpi anti factor intrinsec și anti celule parietale apar în > 50% din cazuri.

Dacă pentru leziunile sub 1 cm asociate cu GACA urmărirea este regula, pentru cele cu diametru în jur de 1 cm fără invazie de musculară proprie există indicație de rezecție endoscopică (până la 6 leziuni polipode fără invazie). Cele cu un diametru mai mare și invazie de musculară au indicație de rezecție chirurgicală, asociată sau nu cu rezecție antrală în scopul reducerii nivelului seric de gastrină. Pentru urmărire este indicat controlul endoscopic cu prelevare de biopsii la un interval de 6 luni (21).

Tratamentul cu interferon alfa asociat cu octreotid conduce la o regresie a metastazelor hepatice, în rarele cazuri când acestea sunt prezente (22,23).

Hiperplazia celulelor enterocromafine apare frecvent (> 80%) asociată cu neoplazia multiplă endocrină tip 1 (MEN1) și sindromul Zollinger-Ellison (Z-E). Dintre aceștia 5-30% dezvoltă o tumoră neuroendocrină gastrică de tipul 2 (21,24). Sindromul Z-E sporadic este slab asociat (< 1%) cu apariția tumorilor carcinoide. Tipul 2 de GI-NET gastrice reprezintă 6% din leziunile neuroendocrine gastrice, apare în jurul vârstei de 50 ani și nu ține cont de sexul pacientului. Pacienții prezintă o gastropatie hipertrofică hipersecretorie cu valori foarte crescute ale gastrinei serice și o hiperclorhidrie marcată. Leziunile sunt de regulă multiple și au dimensiuni < 1.5 cm, dar există și excepții cu leziuni solitare de dimensiuni mari. Metastazele în ganglioni apar în 30% din cazuri iar cele hepatice în 10-20% din cazuri. Leziunile agresive (ce asociază invazie vasculară și rate crescute de proliferare) sunt asociate sindroamelor Z-E neglijate, care au o durată lungă de hiper-gastrinemie. Ele sunt cauza morții la 10% dintre pacienți (25,26).

Tratamentul chirurgical vizează în primul rând excizia sursei de hipergastrinemie. Astfel excizia gastrinoamelor duodenale (tipice pentru MEN1) și evidarea limfoganglionară regională este foarte importantă. Excizia locală este regula pentru tumorile GI-NET tip 2 gastrice datorită dimensiunilor mici ale acestora. Leziunile agresive de dimensiuni mari, cu invazie în profunzime sau invazie vasculară necesită o rezecție gastrică asociată cu limfadenectomie conform principiilor oncologice. Atunci când hipergastrinemia nu este ameliorată chirurgical tratamentul cu analogi de somatostatin pot scădea rata de multiplicare tumorală (19) sau pot determina remisiu pe termen lung chiar și în prezența metastazelor (27).

Carcinoidul gastric sporadic, GI-NET tip 3, reprezentând 15-20% din tumorile carcinoide gastrice, se prezintă sub forma unei tumori cu diametru de peste 1 centimetru, fiind la momentul diagnosticului însoțit de metastaze în marea majoritate a cazurilor. Leziunile apar pe o mucoasă gastrică

neatrofică, fără o proliferare de celule endocrine gastrice, cu un nivel de gastrină normal. Apariția este mai frecventă la bărbații peste 50 ani. Aceste tumori sunt de regulă de mari dimensiuni (>2 cm) cu extensie la musculară și chiar la seroasă și de obicei solitare. Clinic simptomatologia este mai apropiată de cea a cancerului gastric. Un sindrom carcinoid atipic, determinat de eliberarea de histamine apare în 10% din cazuri (20). Metastazele ganglionare apar în 70% din cazuri iar indexul Ki67 este >2 . Nu este rară apariția unor leziuni pleiomorfe cu histologie atipică și o agresivitate mare. Tratamentul de elecție este chirurgical, chimioterapia având o rată relativ slabă de răspuns. Tratamentul chirurgical este reprezentat de rezecțiile gastrice asociate cu evidări limfoganglionare similar chirurgiei ologice gastrice clasice. La pacienții care asociază sindromul carcinoid atipic tratamentul peroperator cu octretid este obligator. El trebuie început cu 2 săptămâni preoperator (100 microg $\times$ 3/zi) se continuă intraoperator asociind blocați de H1 și H2 și uneori cortizon (28). Supraviețuirea la 5 ani este de aproximativ 50% în leziunile localizate și 10% pentru cei cu metastaze la distanță (29).

Carcinoamele neuroendocrine slab diferențiate au un potențial malign ridicat, prezentând la momentul diagnosticului extensie loco-regională și metastaze hepatice. Tumora are de obicei la momentul diagnosticului un diametru de 4-6 cm și este de tip ulcerativ. Supraviețuirea mediană din momentul diagnosticului este de aproximativ 8 luni. Cele mai multe cazuri nu au indicație de tratament chirurgical datorită extensiei boli (20).

Tumori neuroendocrine duodenale

Tumori neuroendocrine duodenale reprezintă 1-3 % din totalul de tumori duodenale și 2-3% din totalul GI-NET, dar incidența lor este în creștere datorită îmbunătățirii metodelor de diagnostic.

GI-NET duodenale sunt de regulă clasificate în 5 tipuri:

1. Gastrinoamele duodenale - reprezentând în medie 48.3%, existând o variație între 27 și 58% în funcție de studiile cercetate (30-34);
2. Somatostatinoame 15-20%;
3. Tumori neuroendocrine duodenale non-funcționale (nu sunt asociate cu un sindrom clinic dar adeseori prezintă o asociere imunohistochimică cu serotonina și calcitonină) 9-27%;
4. Paraganglioamele gangliocitice duodenale (foarte rare);
5. Carcinoamele neuroendocrine slab diferențiate (foarte rare);

Peste 90% din totalul de GI-NET duodenale provin din prima și a doua porțiune a duodenului. Leziunile sunt de regulă singulare (9% leziuni multiple), de mici dimensiuni (cu o medie 1.5 cm și 75% sub 2 cm) și sunt de obicei limitate la mucoasă și submucoasă. Leziunile multiple trebuie să ne ducă cu gândul la MEN1. GI-NET duodenale asociază metastaze ganglionare în 40-60%. Metastazele hepatice apar în $<10\%$ din toți pacienții. Vârsta medie de prezentare este de 60 ani cu o predominanță a sexului masculin (60%). 90% dintre aceste leziuni nu sunt însoțite de un sindrom funcțional clinic astfel

că doar simptomatologia determinată de creșterea tumorii (durere, icter, sângerare, anemie, obstrucție) sau endoscopia de rutină duce de obicei la diagnostic. Atunci când este prezent un sindrom funcțional clinic ZES este cel mai frecvent (7-9%) urmat de sindromul carcinoid (2-3%) și în situații foarte rare sindromul Cushing, acromegalie secundară unei tumori secretante de GRF, sindroame clinice specifice în somatostatinom, insulinom, glucagonom sau dezvoltare de policitemia rubra vera. (35)

Gastrinoamele duodenale, cele mai frecvente GI-NET duodenale sunt simptomatice în 15-30% din cazuri. Simptomatologia clinică este încadrată în sindromul Z-E, caracterizat prin hipersecreție acidă gastrică, reflux gastroesofagian și diaree. Gastrinoamele duodenale reprezintă 50-88% dintre gastrinoamele care asociază Z-E sporadic și 70-100% dintre gastrinoamele asociind Z-E/MEN1. Leziunile sunt de mici dimensiuni, de regulă sub 0.5 cm localizate în submucoasa duodenală. De multe ori leziunea primară este greu de decelat, ceea ce se diagnostichează mai ușor sunt metastazele limfoganglionare de mari dimensiuni existând chiar o entitate denumită "gastrinom primar ganglionar" în care leziunea primară nu poate fi decelată situație care poate apare la aproximativ 10% din pacienții cu Z-E. Din punctul de vedere al investigațiilor de laborator o gastrinemie >1000 pg/ml și un pH gastric <2 sunt un diagnostic clar de Z-E. Computer tomografia (CT), rezonanța magnetică nucleară (RMN) sau octreoscanul pot pune în evidență metastazele ganglionare sau limfatice dar arareori pot detecta leziunea primară duodenală. Nici măcar examenul endoscopic atent nu este însoțit de rezultate mai bune chiar dacă este însoțit de ecografie endoscopică, existând o rată de până la 60% eșec în detecția gastrinoamelor ce asociază ZES prin EDS cu EUS (36). În absența unei localizări clare pacienții cu ZES diagnosticat trebuie supuși unei explorări chirurgicale pentru că de cele mai multe ori ne putem afla în fața unei tumori duodenale rezecabile. Transiluminația folosind endoscopia intraoperatorie poate fi o metodă de ajutor dar de cele mai multe ori diagnosticul unei leziuni mici duodenale nu poate fi făcut decât după o duodenotomie longitudinală și palparea atentă a întregului duoden. Leziunile mici pot fi rezovate prin disecția de mucoasă duodenală, cele de dimensiuni medii prin rezecție parțială duodenală iar cele de dimensiuni mari pot impune duodenopancreatectomia cefalică (DPC). Intervenția chirurgicală curativă trebuie să vizeze și evidarea limfoganglionară peripancreatică și excizia leziunilor hepatice rezecabile.

Gastrinoamele duodenale sunt leziuni care au o agresivitate scăzută astfel că supraviețuirea la 10 ani se atinge în 90% din cazuri, iar riscul de apariție a unor metastaze hepatice la pacienții cu tumoră primară rezecată și limfadenectomie peripancreatică efectuată este sub 10% (37). Cum leziunile ce asociază Z-E/MEN1 sunt multiple, orice rezecție limitată este predispusă recidivei. Cu toate acestea DPC de rutină nu este indicată datorită frecvenței asocieri a unor leziuni pancreatice concomitente sau subsecvente la nivelul corpului sau cozii. În timpul intervenției chirurgicale este necesară protecția gastrică cu inhibitori de pompă de protoni (IPP). Tratamentul cu IPP trebuie continuat câteva săptămâni după intervenția chirurgicală.

cală datorită hipersecreției care continuă o perioadă de timp.

Leziunile secretante de somatostatin sunt în marea lor majoritate nonfuncționale. Ele sunt de regulă leziuni polipoide, ulcerate situate în apropierea ampulei lui Vater și care determină sângerare, icter sau pancreatită acută ca manifestare clinică. Din punct de vedere histologic prezintă o caracteristică - conținutul frecvent de corpusculi psamomatoși (49-68%) în contrast cu celele GI-NET duodenale. Metastazarea în ganglionii peripancreatici și ficat apare în 50% din cazuri. O treime din leziuni asociază neurofibromatoza Recklinghausen tip 1 și ocazional feocromocitom (28,38).

Paraganglioamele gangliocitice duodenale conțin celule epiteliale, celule fusiforme și celule gangliocitice. Ele apar exclusiv în a doua porțiune a duodenului și sunt descoperite de obicei accidental în momentul evaluării endoscopice a unei sângerări. Prognosticul este favorabil după excizia chirurgicală.

Carcinoamele neuroendocrine slab diferențiate ale duodenului sunt excepțional de rare. Ele apar la nivelul ampulei lui Vater, determină rapid apariția icterului iar prognosticul este nefast (20).

Tumorele neuroendocrine ale jejunului și ileonului

Tumorele neuroendocrine ale jejunului și ileonului reprezintă 23-28% din tumorele neuroendocrine gastrointestinale. Marea lor majoritate sunt tumori bine diferențiate care evoluează asimptomatic timp îndelungat, motiv pentru care sunt diagnosticate în stadii avansate; în aproximativ 30% din cazuri sunt multicentrice (20,39). Prevalența este similară la bărbați și femei cu un vârf de frecvență între decada 6 și 7 de viață. Populația de culoare americană are un risc relativ crescut de a dezvolta GI-NET jejunale față de populația caucaziană.

Leziunile asimptomatice sunt descoperite atunci când se evaluează ileonul distal în cadrul unei colonoscopii de rutină. Tumora de obicei este localizată în submucoasă, cu un diametru de circa 1-2 cm, plată, motiv pentru care rar sângerează. La momentul diagnosticării a invadat deja musculara proprie și a determinat metastaze în ganglionii locoregionali. Simptomatologia constă în disconfort abdominal interpretat de cele mai multe ori pe o perioadă lungă de timp ca și un sindrom de colon iritabil. Fibroza ce apare constant în jurul metastazelor ganglionare determină fixarea mezenterului la retroperitoneu, cu rețracția desmoplastică atât a mezenterului cât și a retroperitoneului ce poate culmina cu ischemie mezenterică și/sau hidronefroza. Reacția desmoplastică este stimulată de hipersecreția de serotonină și factor de creștere.

Sindromul funcțional, respectiv sindromul carcinoid apare la 20-30% dintre pacienți și este legat de secreția crescută de serotonină. Monoamidoxidazele hepatice pot detoxifica substanțele eliberate de tumorele carcinoid, acesta fiind de fapt motivul pentru care sindromul carcinoid este de obicei observat la pacienții cu metastaze hepatice (95% dintre pacienți) la care această detoxifiere nu mai este posibilă. În 5% dintre pacienți sindromul apare în lipsa metastazelor hepatice secundar drenajului retroperitoneal abundent al unor metastaze ovariene. Sindromul carcinoid poate include unul sau mai multe din următoarele semne sau simptome: flush, diaree,

afectare cardiacă tipică respectiv fibroza valvulară a inimii drepte, bronhoconstricție intermitentă. Afectarea cardiacă în cazul sindromului carcinoid apare la peste jumătate din pacienți atunci când serotonina este principalul mediator ce determină sindrom carcinoid. Afectarea constă în acoperirea cordajelor și pereților ventriculului drept de plăci fibrotice, cu îngroșarea valvelor și scurtarea cordajelor determinând regurgitație tricuspidiană (peste 90% din cazuri) și stenoză pulmonară (mai puțin frecvent)(28). Durerea abdominală secundară reacției desmoplastice ce înconjoară leziunea primară și metastazele limfoganglionare din mezenter poate să se adauge simptomatologiei. Crize carcinoid severe și chiar cu potențial fatal pot fi declanșate de drogurile anestezice și de orice procedură invazivă. Ele constau în flush, hiper sau hipotensiune, diaree, bronhospasm sever și aritmii greu controlabile.

Pentru precizarea diagnosticului sunt necesare testele de laborator cum sunt Chromogranina A în ser și metabolitul serotoninei în urină (5-HIAA). Ecografia abdominală este de obicei prima evaluare imagistică și poate pune în evidență metastazele hepatice și metastazele limfoganglionare de mari dimensiuni. O eventuală puncție biopsie ghidată ecografic certifică diagnosticul. Combinația de CT sau RMN cu scintigrafia pentru receptori de somatostatin sunt considerate investigațiile de rutină pentru a stadializa boala (rezultate pozitive în 80-90% din cazuri). Pentru a putea evalua rezecabilitatea leziunilor pe lângă depistarea tumorii primare, a metastazelor hepatice și a celor limfoganglionare, imagistica trebuie să ne ofere date și despre extensia retroperitoneală în special relația cu vasele mezenterice (venă sau arteră). Recent tomografia cu emisie pozitronică cu analogi de somatostatin asociind ⁶⁸GA, ¹¹C-5hidroxitriptofan (HTP) sau ¹⁸F-hidroxiifenilamină (DOPA) a oferit rezultate încurajatoare în detectarea unor depozite minime de țesut neuroendocrin (20,40). De obicei leziunea primară este cel mai greu de depistat. Colonoscopia poate evidenția leziunile din ileonul terminal iar enteroscopia și enterocapsula sunt soluții care urmează să își dovedească adevărata valoare.

Tratamentul chirurgical este întotdeauna recomandat atunci când este posibil, după o pregătire preoperatorie atentă pentru a controla sindromul clinic carcinoid prin tratament medical (analogi de somatostatin, interferon). La pacienții cu afectare cardiacă în cadrul sindromului carcinoid intervenția chirurgicală este deosebit de riscantă și rezolvarea modificărilor valvulare trebuie făcută înainte de orice intervenție chirurgicală abdominală extensivă (41).

Intervenția chirurgicală cu viză curativă, respectiv ridicarea tumorii primare, evidare limfoganglionară largă ± rezecția metastazelor hepatice este posibilă în 20% din cazuri. Mortalitatea peroperatorie este sub 3% dar supraviețuirea la 5 ani este >61% pentru pacienții operați față de <30 pentru cei neoperați (39,42,43). Evidarea limfoganglionară trebuie făcută astfel încât să preservăm cât mai mult din vascularizația intestinului și în acest fel să cruțăm cât mai mult din intestinul subțire. Atunci când există o invazie a ganglionilor în jurul vaselor mezenterice superioare, evidări limfoganglionare înalte și artificii care permit exereza leziunilor fără a afecta vascularizația jejunaleă chiar cu sacrificarea unor porțiuni

din trunchiul arterei sau venei mezenterice este indicată. Colectectomia este întotdeauna indicată. Multicentricitatea tumorală care poate apărea în 20% din cazuri nu este o contraindicație chirurgicală. Exereza tumorii primare și a metastazelor mezenterice este indicată chiar dacă nu pot fi rezecate în totalitate metastazele hepatice, acțiune justificată prin complicațiile posibile secundare extensiei tumorale în mezenter cu tromboză vasculară și necroză. Acesta este și motivul pentru care șuntarea, bypass-area tumorilor este de evitat.

Prezența metastazelor altele decât la nivelul ficatului sau carcinomatoza peritoneală înrăutățește dramatic prognosticul. Intervenția chirurgicală trebuie făcută cât mai devreme odată cu descoperirea diagnosticului chiar și în cazul leziunilor asimptomatice, orice întârziere putând pune pacientul în situația descoperirii unor leziuni nerezecabile în care doar o intervenție chirurgicală paleativă mai este posibilă. Chirurgia cito-reducțională, ca și intervenție, este indicată la pacienții la care cel puțin 90% din leziunile tumorale pot fi excizate în siguranță (44).

Prognosticul GI-NET jejunoileale este mai puțin bun în comparație cu celelate tumori neuroendocrine gastro-intestinale, ținând cont de tendința lor accentuată de a se răspândi în țesutul limfoganglionar și a metastaza hepatic. Supraviețuirea este foarte strâns legată de stadiul bolii la nivelul primei prezentări la medic, existând o rată de supraviețuire de 65% pentru cei cu afectare locală sau regională și 36% pentru cei cu metastaze la distanță (4,11,39,42). Prezența metastazelor hepatice și a afectarea cardiacă carcinoidă sunt cei mai semnificativi factori de prognostic negativ ai supraviețuirii. Analogii cu somatostatin sunt prima linie a tratamentului medical în leziunile funcționale. Acesta determină o îmbunătățire a calității vieții la 70-80% dintre pacienți și o stabilizare a creșterii tumorale la până la 50% dintre pacienți, iar pentru ceilalți pacienți tratamentul cu interferon reprezintă linia a doua de atac.

Chimioterapia sistemică cu streptozocin asociat cu doxorubicin sau fluorouracil este urmată de o rată de răspuns mai mică de 15%. (45)

Tumori neuroendocrine apendiculare

Tumori neuroendocrine apendiculare reprezintă 50-75% dintre tumorile apendiculare și 7-9% din tumorile neuroendocrine gastrointestinale. Momentul depistării este de obicei în decada 4 de vârstă, cu o predispoziție pentru sexul feminin. Diagnosticul este de obicei stabilit la momentul apendicectomiei (1/300 cazuri) dar de cele mai multe ori este o descoperire incidentală la analiza piesei de apendicectomie. Sindromul carcinoid este extrem de rar și apare doar când există metastaze masive retroperitoneale sau hepatice.

Tratamentul chirurgical este modulat în funcție de dimensiunile și agresivitatea tumorală. Astfel pentru leziunile sub 1 cm, care nu sunt situate la nivelul bazei apendiculare, apendicectomia poate fi considerată intervenția curativă. Pentru leziunile peste 2 cm sau situate la nivelul bazei apendiculare la care originea colonică nu poate fi exclusă,

hemicolectomia dreaptă cu evidare limfoganglionară. Pentru leziunile între 1 cm și 2 cm hemicolectomia este indicată în prezența invaziei mezoapendicelui și/sau a metastazelor limfoganglionare. Hemicolectomia de completare este impusă și de prezența la examenul histopatologic a invaziei vasculare, a unui index mitotic crescut sau index Ki67 crescut (24,46). În aceste ultime cazuri poate fi o opțiune urmărirea și intervenția extensivă doar în momentul creșterii valorilor cromograninei A. Puțini pacienți prezintă metastaze ganglionare (3.8%) iar metastazele la distanță sunt foarte rare (0.7%). Supraviețuirea la distanță este de 84% în cazul afectării regionale și de 33% pentru cei cu metastaze la distanță (1,42). Aspectul histologic de leziune mixtă cu componente endocrine și adenocarcinomatose (adenocarcinoid) au un prognostic mult mai rezervat, intervenția chirurgicală cu intenție curativă impunând câte o dată pe lângă hemicolectomie, ovariectomie și peritonectomie, omfalectomie și un tratament chimioterapic intra și postoperator.

Tumori neuroendocrine colorectale

Tumori neuroendocrine colorectale sunt leziuni rare dar incidența lor este în creștere datorită îmbunătățirii metodelor de diagnostic. Astfel în registrele americane de supraveghere și epidemiologie incidența leziunilor carcinoide rectale a crescut de peste 4 ori din 1976 până în 2004 ajungând la 0.86/100000 locuitori iar cele colonice sunt de aproximativ 0.2 la 100000 de locuitori. Tumori neuroendocrine colonice reprezintă 8% din GI-NET și <1% din neoplasmele colonice. Leziunile apar mai frecvent la nivelul cecului (48%) și în decada 7 de viață. Leziunile rectale sunt mai frecvente, reprezentând 11-27% din GI-NET și 1-2% din neoplasmele rectale, și au o incidență crescută la popoarele afro-americane. Ele sunt descoperite cel mai frecvent în jurul vârstei de 55 de ani și sunt situate între 4 și 13 cm de la linia dentată.

Marea majoritate a leziunilor sunt descoperite incidental în cursul unei rectocolonoscopii. GI-NET colonice localizate la nivelul colonului drept pot prezenta în 5% din cazuri sindrom carcinoid asociat. Marea majoritate a tumorilor colonice sunt leziuni agresive de dimensiuni mari ce metastazează rapid ganglionar și hepatic. Supraviețuirea la 5 ani este sub 40%. Pentru GI-NET rectale diametrul lezional este în corelație cu riscul de metastazare, modalitățile de tratament și supraviețuirea la distanță. Astfel leziunile sub 1cm au o incidență de 0-3% a metastazelor ganglionare și excizia biopptică este de regulă și terapeutică. Pentru leziunile peste 1 cm în diagnosticul preoperator ecoendoscopia și RMN-ul au o importanță deosebită pentru a putea evalua invazia locală și metastazele ganglionare locoregionale. Dacă acestea sunt negative excizia prin tehnici de microchirurgie transanală (TEM-transrectal microscopic microsurgery) sau mucosectomie sunt indicate. TEM este o procedură minimal invazivă care oferă o vizibilitate superioară, expunere și accesibilitate îmbunătățită permițând o rezecție completă de perete rectal. Dacă există invazie locală sau metastaze ganglionare locoregionale intervenții chirurgicale mai agresive cum sunt rezecția anterioară de rect, amputația de rect asociind excizia completă

ale mezorectului și evidări limfoganglionare sunt necesare. Leziunile între 1 cm și 2 cm au o incidență de 4% metastaze ganglionare și 7-34% metastaze la distanță care crește la 47% dacă musculara este invadată. Tumorile peste 2 cm metastazează în proporție de 70-100% (47). O analiză a supraviețuirii pe 5000 de cazuri a demonstrat legătura strânsă între supraviețuirea la 5 ani și atât dimensiunea tumorii cât și profunzimea invaziei acesteia la momentul diagnosticării (48).

Odată cu metastazarea la distanță GI-NET colorectale au o atitudine mult mai agresivă comparativ cu tumorile intestinului subțire având o supraviețuire la 5 ani sub 30%, mai apropiată de cea a adenocarcinomului colorectal.

Tratamentul medical cu octreotid în stadiile avansate ale bolii poate fi considerat o alternativă, mai ales dacă scanarea CT pentru receptori de somatostatin este pozitivă, chiar dacă până la ora actuală doar studiile de laborator au arătat o inhibare a angiogenezei la șoriciei cu xenogrefă din linia celulară GI-NET rectal prin tratament cu octreotid (49).

Metastazele hepatice de tumori neuroendocrine gastrointestinale

Datorită frecvenței și impactului major asupra prognosticului,

prezența metastazelor hepatice este un factor extrem de important în managementul pacienților cu tumori neuroendocrine. (algoritmul de diagnostic și tratament este prezentat în Fig. 1) Tratamentul metastazelor hepatice de GI-NET este complex, incluzând intervenții chirurgicale, tratament medical cu analogi de somatostatin și interferon, chimioterapie, tratament de radiologie intervențională de tipul ablațiilor prin radiofrecvență, crioterapiei sau chemoembolizării, și la pacienți atent selectați transplantul hepatic.

50% din pacienții cu tumori nesecretante prezintă la momentul diagnosticului metastaze hepatice (50), iar în aproximativ 5-10 % din cazuri sediul primar al tumorii rămâne necunoscut, în ciuda parcurgerii protocolului de investigații.

Prognosticul depinde și de sediul tumorii primare, fiind cunoscut faptul că pacienții cu tumori neuroendocrine pancreatice și metastaze hepatice au o supraviețuire la 5 ani de 30-60%, pe când pacienții cu tumori gastrointestinale și metastaze hepatice au o supraviețuire la 5 ani de 60-90% (50-52). Tratamentul intervențional agresiv (rezeccii hepatice, tratament loco-regional) poate crește supraviețuirea globală la 5 ani de la < 50% până la 60-70%.

Factori de prognostic sunt gradingul tumoral, extensia la nivelul ficatului (unilobar - bilobar) și prezența metastazelor

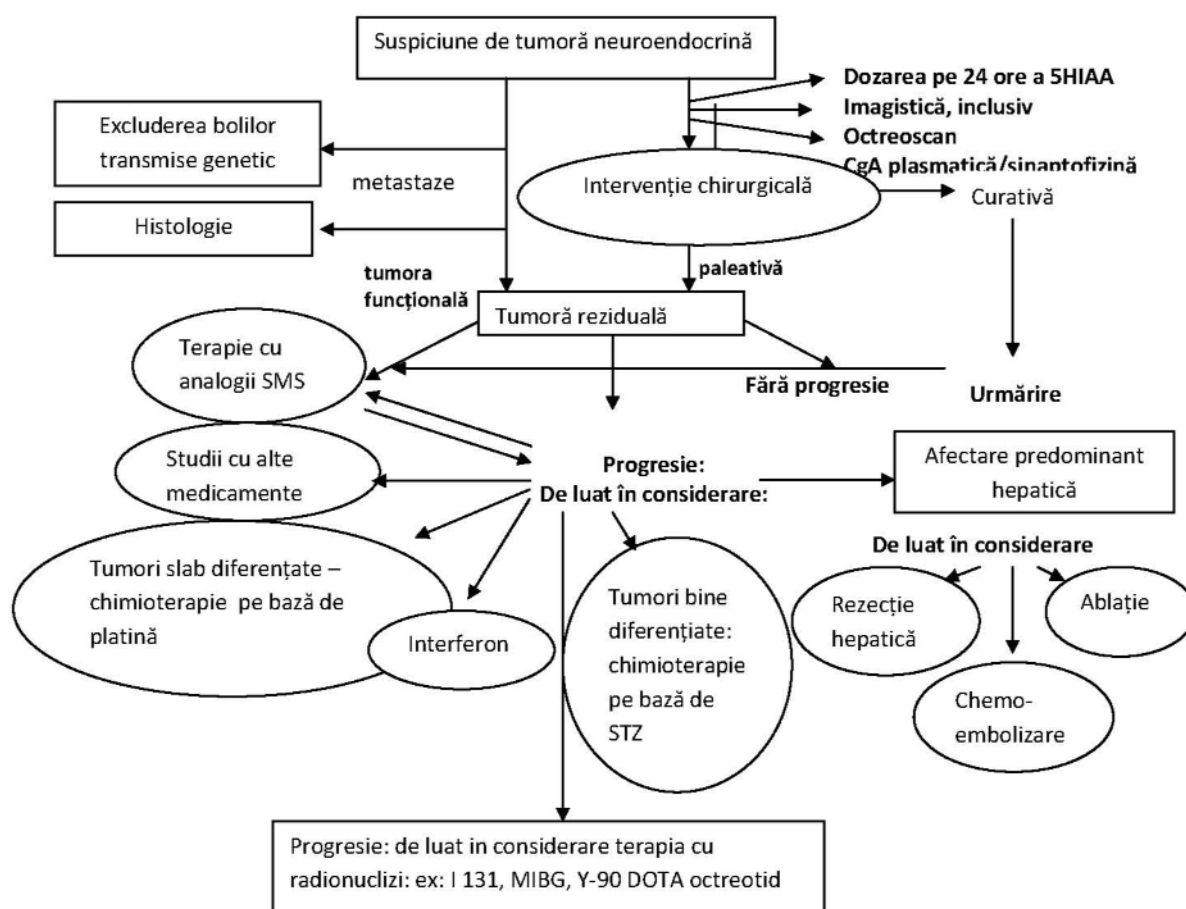


Figura 1. Algoritm de diagnostic și tratament în tumorile neuroendocrine (58)

extrahepatice. Forma clinică de prezentare variază de la forme asimptomatice, la forme asociate unor sindroame hormonale, în cazul tumorilor secretante.

Protocolul de investigație cuprinde pe lângă examinarea imagistică cunoscută (CT, RMN, Octreoscan, SPECT-scan, PET) examinarea histologică sau citologică. În cazul în care tumora primară nu poate fi decelată se lucrează cromogranina A, sinaptofizina și markeri specifici pentru localizări primare (ex. CDX2 pentru tumori gastrointestinale, serotonină pentru tumorile derivate din intestinul primitiv mijlociu, etc).

Tratamentul chirurgical se adresează metastazelor de tumori endocrine bine diferențiate. Tratamentul chirurgical cu viză curativă este posibil numai în cazul a 10-25% din pacienții. Pe lângă o creștere semnificativă a supraviețuirii, rezecțiile hepatice aduc și o îmbunătățire a calității vieții în cazul tumorilor secretante, observată la peste 95% din pacienți (53). Rata de recurență după tratamentul chirurgical, care poate fi intra sau extrahepatică este citată în literatură ajungând la 5 ani până la 50-60% (52).

În cazul metastazelor hepatice limitate la un singur lob, strategia chirurgicală poate varia de la hepatectomie atipice la hepatectomie reglate. În cazul metastazelor diseminate în ambii lobi se recomandă la ora actuală mai multe tipuri de strategii chirurgicale:

1. rezecția metastazelor de lob stâng cu ligatură de ram drept portal sau embolizare percutanată de ram drept portal urmată la 6 săptămâni de rezecție hepatică dreaptă (54);
2. Asocierea rezecției (pentru tumori de dimensiuni mari) cu distrucția pentru tumorile cu dimensiuni mai mici de 3 cm;
3. rezecții hepatice seriate (55);
4. transplantul hepatic.

Selecția pacienților pentru transplant este elementul cheie în obținerea unor rezultate bune. Luând în considerare aspectele etice privind alocarea unui ficat pacienților cu boală metastatică ca și evoluția naturală a bolii, răspunsul la tratament și analiza raportului cost eficiență, se consideră în prezent că transplantul hepatic ortotopic este indicat numai la pacienții la care se preconizează o supraviețuire de cel puțin 70 % și o rată de recurență sub 50% la 5 ani, cu respectarea încadrării în criteriile Milano (56). Pacienții sub 50 ani fără leziuni extrahepatice și cu o expresie scăzută a Ki67 sunt cei care vor beneficia cel mai mult de transplantul hepatic. Cu toate acestea o vindecare pe termen lung este excepțională chiar și în acest grup selectat de pacienți (52).

Ablația tumorală cu radiofrecvență face parte din arsenalul terapeutic în cazul pacienților cu metastaze hepatice de tumori neuroendocrine, atât ca principală modalitate de tratament, cât și adiacentă chirurgiei. Cea mai mare rată de succes se obține la pacienții cu metastaze de dimensiuni mici (< 3 cm), la care numărul leziunilor este mai mic de 4 (52). Principalele indicații sunt:

1. Tratament de ablație intraoperator, asociat chirurgiei;
2. Tratamentul metastazelor hepatice la pacienți care nu au indicație chirurgicală;
3. Tratament paleativ al simptomatologiei;

4. Tratamentul bolii recurente după rezecții hepatice sau ablație.

Embolizarea arterei hepatice este o procedură paleativă indicată la pacienții care nu au indicație de rezecție. Embolizarea arterei hepatice asociată sau nu cu chimioterapie conduce la un control mai bun al simptomatologiei și la reducerea masei tumorale. Au fost comunicate rate de răspuns de 50-95% cu durată mediană de menținere a răspunsului ce variază între 4 și 18 luni (51).

Tratamentul cu analogi de somatostatina, asociat sau nu cu interferon, este indicat la pacienții cu tumori neuroendocrine funcționale înaintea tratamentului antitumoral specific (chirurgical și loco-regional). Acest tratament conduce în 40 % din cazuri la o stabilizare a bolii la pacienți cu tumori bine diferențiate care exprimă receptori pentru somatostatina (57).

Chimioterapia sistemică este indicată la pacienții cu metastaze hepatice inoperabile secundare GI-NET gastroduodenale, și folosește combinații de streptozocin și 5 fluorouracil asociate sau nu cu doxorubicin, cu rate de răspuns de aproximativ 35%. Combinația dintre etoposid și cisplatin este indicată în tumori metastatice bine diferențiate, indiferent de origine (52). Terapia cu radionuclizi țintită pe receptori: ex: I 131, MIBG, Y-90 DOTA octreotid poate fi o soluție pentru pacienții cu boală avansată.

Bibliografie

1. Modlin IM, Moss SF, Chung DC, Jensen RT, Snyderwine E. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100(18):1282-9.
2. Rindi G, Capella C, Bordi C, Solcia E. Guidelines and minimal diagnostic criteria for the histological diagnosis of endocrine tumors of the gastroenteropancreatic type. *Pathologica.* 2002; 94(3):142-7.
3. Arnold R, Chen YJ, Costa F, Falconi M, Gross D, Grossman AB, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology* 2009;90(2):227-33.
4. Oberg K. Diagnosis and treatment of carcinoid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2003;3(6):863-77.
5. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas.* 2010;39(6):707-12.
6. Vinik AI, Anthony L, Boudreaux JP, Go VL, O'Dorisio TM, Ruzsniowski P, et al. Neuroendocrine tumors: a critical appraisal of management strategies. *Pancreas.* 2010;39(6):801-18.
7. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumors. *Lancet.* 1963;1(7275):238-9.
8. Calender A. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Digestion.* 2000;62 (Suppl 1):3-18.
9. Calender A, Vercherat C, Gaudray P, Chayvialle JA. Deregulation of genetic pathways in neuroendocrine tumors. *Ann Oncol.* 2001; 12 (Suppl 2):S3-11.
10. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer.* 2001;92(8):2204-10.
11. Modlin IM, Champaneria MC, Chan AK, Kidd M. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors:

- the rapid pace of no progress. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(7):1464-73.
12. Ploekinger U, Kloeppel G, Wiedenmann B, Lohmann R. The German NET-registry: an audit on the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2009;90(4):349-63.
 13. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, de Herder WW, Goldsmith SJ, Klimstra DS, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas.* 2010;39(6):735-52.
 14. Shia J, Tang LH, Weiser MR, Brenner B, Adsay NV, Stelow EB, et al. Is nonsmall cell type high-grade neuroendocrine carcinoma of the tubular gastrointestinal tract a distinct disease entity? *Am J Surg Pathol.* 2008;32(5):719-31.
 15. Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, Colleoni R, Louie O, Brennan MF, et al. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *J Clin Oncol* 2002;20(11):2633-42.
 16. Fahy BN, Tang LH, Klimstra D, Wong WD, Guillem JG, Paty PB, et al. Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRS): a strategy for preoperative outcome assessment. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(2):396-404.
 17. Nilsson O, Van CE, Delle FG, Yao JC, Pavel ME, McNicol AM, et al. Poorly differentiated carcinomas of the foregut (gastric, duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology.* 2006;84(3):212-5.
 18. Rindi G, de Herder WW, O'Toole D, Wiedenmann B. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: the second event and some final considerations. *Neuroendocrinology.* 2008;87(1):5-7.
 19. Delle FG, Capurso G, Annibale B, Panzuto F. Gastric neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2004;80 Suppl 1:16-9.
 20. Akerstrom G, Hellman P. Surgical aspects of neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer.* 2009;45(Suppl 1):237-50.
 21. Ichikawa J, Tanabe S, Koizumi W, Kida Y, Imaizumi H, Kida M, et al. Endoscopic mucosal resection in the management of gastric carcinoid tumors. *Endoscopy.* 2003;35(3):203-6.
 22. Wangberg B, Nilsson O, Johanson V, Kolby L, Forsell-Aronsson E, Andersson P, et al. Somatostatin Receptors in the Diagnosis and Therapy of Neuroendocrine Tumor. *Oncologist.* 1997; 2(1):50-8.
 23. Karatzas G, Kouskos E, Kouraklis G, Mantas D, Papachristodoulou A. Gastrointestinal carcinoid tumors: 10-year experience of a general surgical department. *Int Surg.* 2004;89(1):21-6.
 24. Akerstrom G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21(1):87-109.
 25. Bordi C, Falchetti A, Azzoni C, D'Adda T, Canavese G, Guariglia A, et al. Aggressive forms of gastric neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type I. *Am J Surg Pathol.* 1997;21(9):1075-82.
 26. Bordi C, Corleto VD, Azzoni C, Pizzi S, Ferraro G, Gibril F, et al. The antral mucosa as a new site for endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):2236-42.
 27. Tomassetti P, Campana D, Nori F, Piscitelli L, Salomone L, Pezzilli R, et al. Medical treatment of endocrine gastroenteropancreatic tumors. *JOP* 2006;7(1):145-9.
 28. Akerstrom G, Falconi M, Kianmanesh R, Ruszniewski P, Ploekinger U. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: pre- and perioperative therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2009;90(2):203-8.
 29. Granberg D, Oberg K. Neuroendocrine tumours. *Cancer Chemother Biol Response Modif.* 2005;22:471-83.
 30. Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT. Duodenal neuroendocrine tumors: Classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(5):675-97.
 31. Soga J. Statistical evaluation of 2001 carcinoid cases with metastases, collected from literature: a comparative study between ordinary carcinoids and atypical varieties. *J Exp Clin Cancer Res.* 1998;17(1):3-12.
 32. Witzigmann H, Loracher C, Geissler F, Wagner T, Tannapfel A, Uhlmann D, et al. Neuroendocrine tumours of the duodenum. Clinical aspects, pathomorphology and therapy. *Langenbecks Arch Surg.* 2002;386(7):525-33.
 33. Bornstein-Quevedo L, Gamboa-Dominguez A. Carcinoid tumors of the duodenum and ampulla of vater: a clinicomorphologic, immunohistochemical, and cell kinetic comparison. *Hum Pathol.* 2001;32(11):1252-6.
 34. Heymann MF, Hamy A, Triaux S, Miraille E, Toquet C, Chomar H, et al. Endocrine tumors of the duodenum. A study of 55 cases relative to clinicopathological features and hormone content. *Hepatogastroenterology.* 2004;51(59):1367-71.
 35. Jensen RT, Rindi G, Arnold R, Lopes JM, Brandi ML, Bechstein WO, et al. Well-differentiated duodenal tumor/carcinoma (excluding gastrinomas). *Neuroendocrinology.* 2006;84(3):165-72.
 36. Norton JA, Jensen RT. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg.* 2004;240(5):757-73.
 37. Norton JA. Surgery and prognosis of duodenal gastrinoma as a duodenal neuroendocrine tumor. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(5):699-704.
 38. Wheeler MH, Curley IR, Williams ED. The association of neurofibromatosis, pheochromocytoma, and somatostatin-rich duodenal carcinoid tumor. *Surgery.* 1986;100(6):1163-9.
 39. Eriksson B, Kloppel G, Krenning E, Ahlman H, Ploekinger U, Wiedenmann B, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors~well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology.* 2008; 87(1):8-19.
 40. Ricke J, Klose KJ. Imaging procedures in neuroendocrine tumours. *Digestion.* 2000;62(Suppl 1):39-44.
 41. Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12(1): 231-42.
 42. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, Woltering EA, Jensen RT, Goldsmith SJ, et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas.* 2010;39(6):753-66.
 43. Norton JA, Kivlen M, Li M, Schneider D, Chuter T, Jensen RT. Morbidity and mortality of aggressive resection in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Arch Surg.* 2003; 138(8):859-66.
 44. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, Saltz L, Jarnagin W, Fong Y, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg.* 2000;190(4):432-45.
 45. Creutzfeldt W. Carcinoid tumors: development of our knowledge. *World J Surg.* 1996;20(2):126-31.
 46. Goede AC, Caplin ME, Winslet MC. Carcinoid tumour of the appendix. *Br J Surg.* 2003;90(11):1317-22.
 47. Vogelsang H, Siewert JR. Endocrine tumours of the hindgut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(5):739-51.
 48. Landry CS, McMasters KM, Scoggins CR, Martin RC. Proposed staging system for gastrointestinal carcinoid tumors. *Am Surg.* 2008;74(5):418-22.
 49. Koizumi M, Onda M, Tanaka N, Seya T, Yamada T, Takahashi Y.

- Antiangiogenic effect of octreotide inhibits the growth of human rectal neuroendocrine carcinoma. *Digestion*. 2002;65(4):200-6.
50. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, Corleto VD, Capurso G, Cassetta S, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(4):1083-92.
 51. Pascher A, Steinmuller T, Radke C, Hosten N, Wiedenmann B, Neuhaus P, et al. Primary and secondary hepatic manifestation of neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg*. 2000;385(4):265-70.
 52. Steinmuller T, Kianmanesh R, Falconi M, Scarpa A, Taal B, Kwekkeboom DJ, et al. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)-endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2008;87(1):47-62.
 53. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg*. 2003;197(1):29-37.
 54. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Lemarque P, Weber JC, Nakano H, et al. Hepatic metastases of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safe hepatic surgery. *World J Surg*. 2001;25(6):689-92.
 55. Adam R, Bismuth H, Castaing D, Waechter F, Navarro F, Abascal A, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 1997;225(1):51-60.
 56. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol*. 2007;47(4):460-6.
 57. Faiss S, Pape UF, Bohmig M, Dorffel Y, Mansmann U, Golder W, Riecken EO, Wiedenmann B. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors--the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(14):2689-96.
 58. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut*. 2005;54(Suppl 4):iv1-16.