

SEMINARSKI RAD

TEMA: NEUROENDOKRINI TUMORI PLUĆA

Radulović Teodora, dr med.

Klinka za plućne bolesti UKC RS

UVOD

Neuroendokrini tumori (engl. Neuroendocrine tumors, NET) obuhvataju heterogenu grupu malignih bolesti koje nastaju iz neuroendokrinih ćelija u cijelom tijelu, a najčešće potiču iz pluća (21%) i gastrointestinalnog trakta, tj. tankog crijeva (25,5%), debelog crijeva, gušterače, želuca i slijepog crijeva.

Neuroendokrini tumori se mogu podijeliti na nefunkcionalne i funkcionalne endokrine tumore. Većina tumora je nefunkcionalno, tj. ne izlučuje hormone povezane sa određenim kliničkim sindromima. Povećano izlučivanje vazoaktivnih peptida i amina, poput serotonina i tahikinina, može uzrokovati tzv. karcinoidni sindrom kojeg karakterišu napadi crvenila kože (63-94% bolesnika), proljev (64-84%), abdominalna bol (10-55%), teleangiektazije (25%), bronhoopstrukcija (3-19%), te fibroza zalistaka desnog srca.

Učestalost NET pluća se povećava, ali svijest o bolesti ostaje niska, obzirom na dosadašnji raritet. Nešto je viša incidenca u muškaraca (5,35) u odnosu na žene (4,76). Tačna i pravovremena dijagnoza može osigurati primjenu odgovarajućeg liječenja i imati značajan uticaj na prognozu. Međutim, klasifikacija i dijagnoza NET pluća, posebno za TC/AC, komplikovana je prvenstveno zbog varijabilne kliničke prezentacije.

Hirurgija ostaje jedina kurativna opcija za TC/ACs, ali postoji nedostatak konsenzusa između smjernica za upravljanje plućnim NET-om u pogledu optimalnih pristupa liječenju u neresektabilnim/metastatskim oblicima zbog ograničene dostupnosti kliničkih dokaza o istim.

Iz navedenog možemo zaključiti da pacijenti kod kojih sumnjamo na ovaj patomorfološki supstrat ili koji već imaju postavljenu dijagnozu zahtjevaju detaljan multidisciplinarni pristup vezano za dijagnostičke i terapijske modalitete.

RADIANT-4 je prva studija III faze koja uključuje veliku populaciju bolesnika s naprednim dobro diferentovanim plućnim NET-ima kako bi izvijestila o smanjenju rizika za progresiju i smrt bolesti s everolimusom u odnosu na placebo. To je dovelo do nedavnog odobrenja SAD-a za everolimus - prvo sredstvo odobreno za napredne plućne TC/AC. Da bi se dodatno poboljšala terapija utemeljena na dokazima, potrebna su dodatna randomizovana kontrolisana ispitivanja u bolesnika s karcinoidima pluća. [1]

ETIOLOGIJA, KLASIFIKACIJA I EPIDEMIOLOGIJA

Neuroendokrini tumori obuhvataju heterogenu grupu maligniteta koji nastaju iz neuroendokrinih ćelija u cijelom tijelu i najčešće potiču iz pluća, tankog crijeva i rektuma. Pulmološka lokalizacija je druga najčešća lokalizacija. NET pluća potiču iz plućnih neuroendokrinih ćelija (engl. pulmonary neuroendocrine cells, PNEC) koje se javljaju kao pojedinačne ćelije ili male grupe ćelija (neuroepitelna tjelašca), što čini oko 25% primarnih neoplazmi pluća, a njihov najveći udio, oko 14%, čini mikrocelularni karcinom. [2] Tokom razvoja pluća, PNEC su prvi tip ćelija koji se formiraju i diferenciraju unutar primitivnog epitela, povećavajući broj pri samom rođenju i dostižući vrhunac tokom neonatalnog razdoblja. Opšte prihvaćeno je da su PNEC endodermalnog porijekla, uprkos njihovoj fenotipskoj sličnosti s neuronima. Kod zdrave odrasle osobe, PNEC su slabo raspodijeljeni, s približno 1 PNEC na 2500 epitelnih ćelija. Ćelije koje sadrže sekretorne granule su tipično visoke i piramidalne, protežu se od bazalne lamele epitela i posjeduju apikalne mikrovile koje strše u lumen disajnih puteva. Ove mikrovile djeluju kao senzorni dio ćelije i nakon stimulacije, reaguju degranulacijom i egzocitozom amina i neuropeptida, koji pokazuju lokalni parakrinski i neurokrini efekat na susjedne ćelije i aktiviraju vanjske i unutrašnje neurone. [3]

NET pluća se mogu klasifikovati kao: 1. dobro diferentovani - tipični karcinoidi (engl. low-grade typical carcinoids, TCs),

2. atipični karcinoidi srednjeg stepena (engl. intermediate-grade atypical carcinoids, ACs),

3. slabo diferentovani neuroendokrini karcinomi krupnih ćelija visokog stepena (engl. poorly differentiated high-grade large cell neuroendocrine carcinoma, LCNEC) i

4. slabo diferentovani neuroendokrini karcinomi malih ćelija visokog stepena (engl. poorly differentiated high-grade small cell neuroendocrine carcinoma, SCLC).

Klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije odnosi se na TC i AC kao na karcinoidne tumore, što se razlikuje od SZO klasifikacione terminologije predložene za NET koji se javljaju u gastrointestinalnom traktu, gušterači, prostati i drugim mjestima.

U tim organima pojam karcinoid zamijenjen je dobro diferentovanim neuroendokrinim tumorom. [4] Karcinoidi se mogu pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi. Tipični karcinoidi obično se dijagnosticiraju u dobi od 30 do 50 godina (medijana 45 godina). Bolesnici s atipičnim karcinoidima u prosjeku su 10 godina stariji od pacijenata s tipičnim karcinoidom. Više od dvije trećine svih bolesnika s plućnim karcinoidom su žene. U 20% slučajeva plućni karcinoidi su u momentu postavljanja dijagnoze već dali metastaze. [5] U Sjedinjenim Američkim Državama, godišnja učestalost plućnih NET-ova značajno se povećala u posljednjih 30 godina, povećavši se s 0,3 slučaja na 100 000 stanovnika u 1973. godini na 1,35 slučajeva na 100 000 stanovnika u 2004. godini. Iako rijetka, prevalencija dobro diferentovanog plućnog NET-a povećala se za oko 6% godišnje tokom posljednjih 30 godina i kod muškaraca i kod žena. Nasuprot tome, opažen je trend smanjenja incidencije SCLC. TC je češći od AC, što čini oko 90% dobro diferentovanog plućnog NET-a. Poboljšanja u dijagnostičkim metodama vjerojatno su glavni razlog vidnog povećanja navedenog oboljenja. [4]

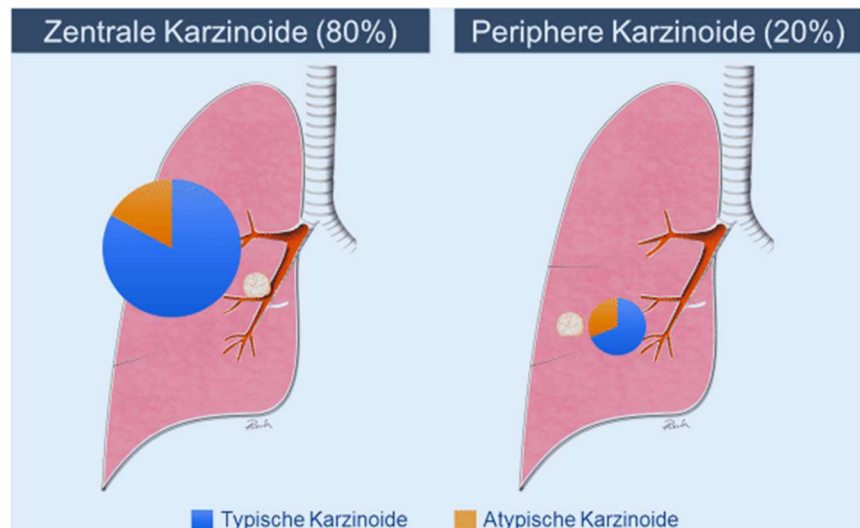
Iako se plućni neuroendokrini tumori smatraju različitom porodicom tumora ali sa zajedničkim morfološkim, ultrastrukturnim, imunohistohemijskim i molekularnim karakteristikama, postoje dokazi da su tipični i atipični karcinoid morfološki različiti od karcinoma malih i velikih ćelija. Većina TC i AC nastaju de novo, iako bi bili klasifikovani kao karcinoidni tumori ako bi se otkrili kada su dijametra 5 mm ili manje. Međutim, neki TC i AC razvijaju se u bolesnika s difuznom idiopatskom hiperplazijom neuroendokrinih stanica (engl. diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia, DIPNECH), rijetkom preneoplastičnom lezijom koju karakteriše povezanost preinvazivne hiperplazije PNEC i neuroepitelnih tjelašaca u respiratornom epitelu i višestrukim karcinoidnim tumorima.

Iako slabo diferentovani plućni NET (npr. SCLC) imaju jaku povezanost s pušenjem, čini se da ne postoji veza između dobro diferentovanih neuroendokrinih tumora pluća i pušenja jer je dokazano da TC i AC češće nastaju kod nepušača. Približno 5% slučajeva TC i AC povezano je sa multiplom endokrinom neoplazijom tipa 1 (engl. Multiple endocrine neoplasia type 1, MEN-1). [1] O mogućnosti „kašnjenja“ u postavljanju tačne dijagnoze govore i rezultati ankete Grandberga i saradnika iz 2015. godine gdje su dobijeni podaci da od ukupno 222 pacijenta koja su obuhvaćena, njih čak 50% je prijavilo period do 2 godine od prve simptomatologije do konačne dijagnoze a u 49% slučajeva prethodno su dijagnostikovana „ostala stanja“. [6] Podaci su posebno bitni i zbog činjenice da se samo manje od 5% mikrocelularnih karcinoma otkrije u Ia i IIa stadijumu bolesti. [7]

Iako se tipični i atipični karcinoid smatraju tumorima niskog ili srednjeg stepena, oni mogu zahvatiti limfne strukture ili dati udaljene metastaze. Oko 5% do 20% TC-a i 30% do 40% AC-a metastazira, obično u jetru ili kosti.

KLINIČKA PREZENTACIJA

Mnogi pacijenti s plućnim NET-om su asimptomatski u vrijeme postavljanja dijagnoze ili su prisutni s nespecifičnim simptomima koji često oponašaju respiratorna stanja, npr. astmu ili hroničnu opstruktivnu plućnu bolest, te time komplikuju postavljanje tačne dijagnoze. Većina dobro diferentovanih plućnih NET-ova nalazi se centralno u glavnom (10%) ili lobarnom bronhu (75%), dok se ostatak nalazi u perifernim dijelovima. Simptomi obično odražavaju položaj tumora. Centralno lokalizovan tumor (najčešće tipični karcinoid) često daje opstruktivne respiratorne simptome povezane s masom tumora što podrazumjeva kašalj, hemoptiziju, dispneju i bol u grudima. Nasuprot tome, periferno smješteni tumori (najčešće atipični karcinoid) obično se javljaju kao asimptomatski, slučajni nalazi. Iako je više od 90% plućnih NET-ova nefunkcionalno, pacijenti s hormonski funkcionalnim (sekretornim) plućnim neuroendokrinim tumorima mogu se prezentovati sa tegobama u vidu deskvamacije kože ili proliva kao odraza sekrecije najčešće serotonina od strane tumorskih ćelija. [1] Kada je u pitanju mikrocelularni karcinom simptomatologija je različita. Pored „standardnih respiratornih tegoba“ mogu se javiti simptomi i znaci koji su odraz postojanja paraneoplastičnog sindroma. Neurološki sindromi uključuju Lamber-Eatonov miastenijski sindrom, encefalomijelitis i senzornu neuropatiju. Ćelije SCLC ponekad produkuju polipeptidne hormone kao što su antidiuretski hormon/vazopresin (ADH) i adrenokortikotropni hormon (ACTH) te dovesti do simptoma hiponatrijemije kao i do simptoma Kušingovog sindroma. Otprilike 50% do 66% pacijenata s karcinoidnim sindromom razvijaju valvularne srčane mane koje se sastoje od trikuspidne regurgitacije i svih posljedičnih komplikacija koje ona nosi. [7,14]



Slika 1. Lokalizacija plućnih karcinoida (Prosch H Pulmonary carcinoid tumors. Radiologe. 2017;57(5):397-406)

PATOHISTOLOŠKI ASPEKTI NEUROENDOKRINIH TUMORA

Dijagnoza NET-a zahtjeva imunohistochemijsko bojenje na hromogranin A, sinaptofizin i neuron specifičnu enolazu (NSE) te korištenje mikroskopije u vizuelizaciji membranski vezanih sekretornih granula u citoplazmi većine ćelija. Dvije ključne karakteristike koje pomažu u diferencijaciji tipova NET-a su prisutnost ili odsutnost nekroze i broj mitozna na 2mm^2 vijabilnog područja tumora. Tipični karcinoidi su definisani kao karcinoidni tumori pluća dimenzija najmanje 0,5cm, s manje od dvije mitoze na 2mm^2 vijabilnog područja tumora i bez nekroze, atipični karcinoidi imaju 2 do 10 mitozna na 2mm^2 vijabilnog tumorskog prostora, uz prisutnost nekroze, dok mikrocelularni karcinom karakteriše više od 10 mitozna na 2mm^2 . Histološka klasifikacija prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) i stadijum tumora prema Američkom komitetu za karcinom/Međunarodnom udruženju za proučavanje TNM klasifikacije (engl. American Joint Committee on Cancer/International Association for the Study of Lung Cancer TNM staging system) ima najveći uticaj na prognozu i liječenje neuroendokrinih tumora pluća. Ažurirane SZO smjernice dale su dijagnostičke kriterijume za NET pluća na temelju patohistoloških karakteristika, uključujući veličinu i morfološka obilježja ćelija, mitotički indeks, arhitektonske obrasce rasta i prisutnost nekroze. Na osnovu toga se sve četiri histološke varijante (TC, AC, LCNEC i SCLC) grupišu u jednu kategoriju kako bi se olakšala diferencijalna dijagnoza, za razliku od prethodne klasifikacije iz 2004. godine gdje su karcinoidi bili grupisani odvojeno od LCNEC i SCLC.

SZO klasifikacija iz 2015. godine takođe daje upute o korištenju indeksa obilježavanja ćelijske proliferacije, Ki-67, kako bi se razlikovali karcinoidi (<20%) i ostali oblici NET-au plućima (>40%), ali ovo još uvijek zahtjeva potvrdu u praksi. [8,9] Postoji preklapanje između histoloških kategorija, a Ki-67 nije savršeno skladan s drugim kriterijumima definisanja. Ki-67 je visoko izražen u LCNEC i SCLC u poređenju sa plućnim adenokarcinomom. Može biti od velike pomoći u razlikovanju SCLC od karcinoidnih tumora, posebno u malim uzorcima biopsije s zdrobljenim ili nekrotičnim tumorskim ćelijama u kojima je teško izdefinisati broj mitozna. Ki-67 u SCLC je obično eksprimiran u 50% do 100% uzoraka. [7,14] Navedenu konstataciju, potvrđuje i nedavna studija o uzorcima biopsije koja ukazuje na graničnu vrijednost za Ki-67 od 20% koja optimalno razlikuje tipične/atipične karcinoide i LCNEC/SCLC sa 100% osjetljivosti i specifičnosti. [10]

Imunohistohemijski parametri mogu biti od velike pomoći u postavljanju dijagnoze neuroendokrinog karcinoma. Prema NCCN smjernicama iz 2019. godine mikrocelularni karcinom pluća je u visokom stepenu pozitivan na markere neuroendokrine diferencijacije kao što su neurocelularni adhezioni molekul (engl. Neural cell adhesion molecule, CD56/NCAM), sinaptofizin i hromogranin A. Manje od 10% SCLC negativno je na sve neuroendokrine markere. Faktor tireoidne transkripcije-1 (TTF1) pozitivan je u 85% do 90% SCLC-a. [7,14]

Histopatološke razlike između plućnih NET-a mogu biti suptilne, pogotovo u malim uzorcima biopsije ili citološkim uzorcima. To može dovesti do značajne varijabilnosti među patohistološkim nalazima obzirom na razliku između TC-a i AC-a i, rjeđe, „pretjerane“ dijagnoze SCLC-a kod nekih bolesnika s karcinoidnim tumorima. Takođe, zanimljiv je podatak da ćelijska diferencijacija i citološka atipija nisu u korelaciji sa dobrom prognozom kod pacijenata sa neuroendokrinim neoplazmama. [8,9] I tipični i atipični karcinoid imaju mogućnost limfne invazije i udaljenih metastaza, sa tim što je atipični karcinoid po pacijenta mnogo „maligniji“. To potvrđuju podaci istraživanja Filossoa i saradnika iz 2015. godine gdje je dokazano da je u 36% slučajeva sa AC postojala invazija limfnih čvorova, a udaljene metastaze u 26%, za razliku od TC gdje odnos 9% naspram 4%. [11]

Diferencijacija i histološki gradus	Broj mitozâ (/10 VVP)	Ki 67% (%) Proliferacijski indeks	Klasična podjela	ENETS/WHO podjela	Podjela prema Moran-u i sur. (pluća i timus)
Dobro diferencirani, niski histološki gradus (gradus 1)	<2	<2	karcinoid, neuroendokrini tumor gušterače	neuroendokrini tumor / NET/ (gradus 1)	neuroendokrini karcinom (gradus 1)
Srednje diferencirani, srednji histološki gradus (gradus 2)	2 - 20	3 - 20	karcinoid, atipični karcinoid, neuroendokrini tumor gušterače	neuroendokrini tumor/ NET/ (gradus 2)	neuroendokrini karcinom (gradus 2)
Slabo diferencirani visoki histološki gradus (gradus 3)	>20	>20	karcinom malih stanica, neuroendokrini karcinom velikih stanica	neuroendokrini karcinom /NEC/ gradus 3, male stanice, neuroendokrini karcinom gradus 3, velike stanice	neuroendokrini karcinom /gradus 3/, male stanice neuroendokrini karcinom gradus 3, velike stanice

Tabela 2. Klasifikacija i podjela neuroendokrinih tumora ENETS (Pavel, M, O'Toole, D. et al. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology*. 2016; 103: 172–185))

DIJAGNOSTIČKA PROCEDURA

Obično nakon suspektne kliničke slike i pregledne snimke srca i pluća, slijedi kompjuterizovana tomografija grudnog koša. Na KT-u se obično prezentuju kao centralno ili periferno postavljene okrugle sjene, najčešće dijametra do 3cm koje zahtjevaju dodatnu dijagnostiku, na prvom mjestu bronhološku obradu ukoliko su promjene centralno lokalizovane. Ako se bronhoskopski nađe suspektna promjena, ona najčešće izgleda kao jasno ograničena, izuzetno dobro prokrvljena promjena prekrivena bronhijalnim epitelom. Ove promjene tipično imaju široku osnovu sa znacima intraluminalnog i ekstraluminalnog rasta što čini tzv. fenomen „ledenog brijega“. Čak i pored dobre vaskularizacije, vrlo rijetko (u svega 1%) se javi krvarenje kao neželjeni efekat. U slučaju „negativne“ bronhoskopije, koristeći „standardni“ dijagnostički protokol za „suspektne sjene“ u plućnom parenhimu, radi se transtorakalna biopsija. I endobronhalni ultrazvuk (engl. Endobronchial Ultrasound Bronchoscopy Procedure, EBUS) ima svoje mjesto u dijagnostičkom algoritmu, ukoliko se na drugi način ne dođe do adekvatne dijagnoze. Ako posumnjamo na neuroendokrini tumor, sledeći korak je funkcionalno snimanje pomoću radioaktivno obilježenih somatostatinskih analoga (SSA) jer 80% - 90% pacijenta sa AC i TC eksprimira somatostatin receptore. Ova metoda se danas široko primjenjuje u određivanju lokalizacije primarnog NET-a. PET CT kao i scintigrafija sa radiofarmakom Pentetretid Indij 111 i Oktroskenom se takođe koriste.

Veliki napredak u snimanju neuroendokrinih tumora uslijedio je 2016. godine, kada je FDA odobrio PET/CT snimanje primjenom radioaktivno označenog somatostatinskog analognog galija-68 (⁶⁸Ga). Planarna somatostatin receptor tomografija (engl. Single-photon emission tomography/planar somatostatin receptor, SSTR) osim otkrivanja tumora daje i procjenu gustoće receptora i dokaz funkcionalnosti receptora, pružajući važne informacije za odabir prikladnih tretmana koji djeluju na ove receptore, kao što su SSA i peptid receptor radionukleidna terapija (engl. Peptide receptor radionuclide therapy, PRRT).

Fludeoxyglucose F-18 PET pokazao se korisnim kao radiološki marker za AC, posebno za AC s višim indeksom proliferacije (Ki-67 indeks od 10% - 20%), ali je najkorisniji u LCNEC i SCLC. Iako uz pomoć transtorakalne biopsije ili na osnovu bronhoskopije možemo dobiti adekvatan patohistološki „odgovor“, potrebno je, radi adekvatnog terapijskog pristupa, detaljnu dijagnostičku obradu „zaokružiti“ navedenim imaging tehnikama. [1] Prema NCCN smjernicama iz 2019. godine, procjena izlučivanja serotonina u 24-časovnom urinu ili detekcija 5-hidroksindol-sirćetne kiseline (5-HIAA) u plazmi, obično se preporučuje u bolesnika s metastatskim neuroendokrinim tumorima pluća (kao i gastrointestinalnog trakta), ukoliko postoje simptomi karcinoidnog sindroma. Detekcija hormona kod asimptomatskih osoba nije rutinski preporučljiva. Hromogranin A se ponekad koristi kao biohemijski marker kod nefunkcionalnih tumora. [7] Smjernice za dijagnostički protokol, date od strane Evropskog udruženja za neuroendokrine tumore (engl. European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) prikazane su na Tabeli 1 i predstavljaju detaljan algoritam. [12]

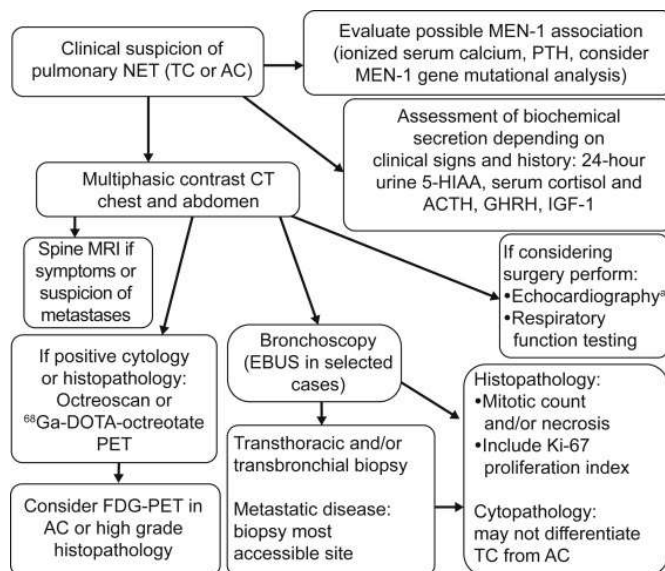


Tabela 1. ENETS smjernice (Pavel, M,

O'Toole, D. et al. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. Neuroendocrinology. 2016; 103: 172–185)

Diferencijalna dijagnoza plućnih karcinoida uključuje endobronhijalne tumore kao što su hamartomi, endobronhijalni lipomi i adenoidni cistični karcinomi, kao i endobronhijalne metastaze melanoma, karcinoma bubrežnih ćelija, karcinoma dojke ili karcinoma debelog crijeva

TNM klinička klasifikacija

T – primarni tumor

Tx - Primarni tumor se ne može procijeniti, ili tumor dokazan citološkim pregledom sputuma ili BAL-a, ali se ne može vidjeti rendgenskim i bronhoskopskim pregledom

T0 - Ne postoji dokaz o primarnom tumoru

Tis - Carcinoma *in situ*^a

T1 - Tumor 3 cm ili manjih dimenzija, koji zahvata pluća ili visceralnu pleuru, bez bronhoskopske potvrde o invaziji proksimalno od lobarnog bronha (tj. tumor koji nije lokalizovan u glavnom bronhu)^b

T1mi - Minimalno invazivni adenokarcinom^c

T1a - Tumor 1 cm ili manjih dimenzija^b

T1b - Tumor veći od 1 cm ali ne veći od 2 cm^b

T1c - Tumor veći od 2 cm ali ne veći od 3 cm^b

T2 - Tumor veći od 3 cm ali ne veći od 5 cm; ili tumor sa bilo kojom od pratećih karakteristika^d:

- zahvata glavni bronh bez obzira na udaljenost od karine, ali ne zahvata karinu
- zahvata visceralnu pleuru
- udružen sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom koji se širi do hilarne regije, koji uključuje bilo dio plućnog krila ili cijelo plućno krilo

T2a - Tumor veći od 3 cm ali ne veći od 4 cm

T2b - Tumor veći od 4 cm ali ne veći od 5 cm

T3 - Tumor veći od 5 cm ali ne veći od 7 cm ili tumor koji direktno zahvata bilo koju sledeću strukturu: parijetalnu pleuru, grudni zid (uključujući sulcus superior tumor), frenični nerv, parijetalni perikard; ili pojedinačni tumorski čvor(ovi) u istom režnju kao i primarni

T4 - Tumor veći od 7 cm ili tumor koji zahvata bilo koju sledeću strukturu: dijafragmu, medijastinum, srce, velike krvne sudove, dušnik, rekurentni laringealni nerv, jednjak, kičmeni pršljen, karinu; pojedinačni tumorski čvor(ovi) u drugom istostranom režnju u odnosu na primarni

N – regionalni limfni čvorovi

Nx - Regionalni limfni čvorovi se ne mogu procjeniti

N0 - Bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima

N1 - Metastaze u istostranim peribronijalnim i/ili istostranim hilarnim limfnim čvorovima i intrapulmonalnim čvorovima, uključujući povezanost direktnim širenjem

N2 - Metastaze u istostranim medijastinalnim i/ili subkarinalnim limfnim čvorovima

N3 - Metastaze u kontralateralnim medijastinalnim, kontralateralnim hilarnim, istostranim ili kontralateralnim skalenskim ili supraklavikularnim limfnim čvorovima

M – udaljene metastaze

M0 - Bez udaljenih metastaza

M1 - Udaljene metastaze postoje

M1a - Pojedinačni tumorski čvor(ovi) u kontralateralnom režnju; tumor sa pleuralnim ili perikardnim čvorićima ili maligni pleuralni ili perikardni izliv^e

M1b - Jedna ekstratorakalna metastaza u jednom organu

M1c - Multiple ekstratorakalne metastaze u jednom ili više organa

Napomene

^aTis uključuje adenokarcinom *in situ* i skvamocelularni karcinom *in situ*

^bRijetki superficijalni tumori bilo koje veličine sa invanzivnom komponentom ograničenom na bronhalni zid, koji može biti proširen proksimalno do glavnog bronha, je takođe klasifikovan kao T1a.

^cSolitarni adenokarcinom (ne veći od 3 cm), sa lepidic predominacijom i invazijom ne većom od 5 mm u bilo koji fokus.

^dT2 tumori sa ovim karakteristikama su klasifikovani T2a ako su 4 cm ili manji, ili ako se veličina ne može odrediti, i T2b ako su veći od 4 cm ali ne veći od 5 cm.

^eVećima pleuralnih (perikardnih) izliva udruženih sa karcinomom pluća su usljed tumora. U nekoliko pacijenata, međutim, višestruki mikroskopski pregledi pleuralne (perikardne) tečnosti su negativni u smislu maligniteta, a tečnost nije krvava i nije eskudat. Kada ovi faktori i kliničko prosuđivanje diktiraju da izliv nije povezan sa tumorom, izliv bi trebao biti isključen kao element za stadiranje.

Ovo uključuje zahvaćenost jednog neregionalnog čvora.

pTNM patološka klasifikacija

pT i pN kategorije odgovaraju T i N kategorijama.

pN0 – histološki pregled hilarnih i medijastinalnih limfadenektomisanih uzoraka će obično uključivati šest ili više limfnih čvorova/položaja. Tri od ovih položaja čvorova bi trebao biti medijastinalni, uključujući subkarinalne čvorove i tri N1 čvora/položaja. Ukoliko su svi pregledani čvorovi negativni, ali broj za uobičajeni pregled nije postignut, klasifikovati kao pN0

pM1- udaljene metastaze mikroskopski potvrđene [7]

Stadijum

Okultni karcinom	Tx	N0	M0
Stadijum 0	Tis	N0	M0
Stadijum IA	T1	N0	M0
Stadijum IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stadijum IA2	T1b	N0	M0
Stadijum IA3	T1c	N0	M0
Stadijum IB	T2a	N0	M0
Stadijum IIA	T2b	N0	M0
Stadijum IIB	T1a-c, T2a,b	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadijum IIIA	T1a-c, T2a,b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Stadijum IIIB	T1a-c, T2a,b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
Stadijum IIIC	T3, T4	N3	M0
Stadijum IV	Bilo koji T	Bilo koji N	M1
IVA	Bilo koji T	Bilo koji N	M1a, M1b
IVB	Bilo koji T	Bilo koji N	M1c

TERAPIJA

Hirurška resekcija je liječenje izbora u bolesnika s lokalizovanim TC ili AC i to je jedina kurativna opcija za resektabilne karcinoide pluća. Nakon hirurške resekcije, 5 i 10-godišnja stope preživljavanja su više od 90% za bolesnike s TC, dok pacijenti s AC imaju stopu 5-ogodišnjeg preživljavanja od 70% i stopu 10-ogodišnjeg preživljavanja od 50%. Periferno lokalizovani tumori zahtjevaju potpunu anatomsku resekciju – lobektomiju ili segmentektomiju. Tumori „centralne“ lokalizacije tretiraju se pošteđnim operativnim zahvatima – bronhijalnom sleeve resekcijom ili sleeve lobektomijom. Endobronhalna dijatermijska, laser resekcija ili periferna radiofrekventna ablacija mogu se koristiti kao tehnike lokalne ablacije u palijativne svrhe.

Malo je dokaza o operativnom zahvatu kod mestastatskog AC ili TC. Obično je moguć kod ograničenog broja metastaza TC-a ili kod AC-a niske mitotske aktivnosti. S tim u vezi, najčešće se govori o „resektabilnoj jetrenoj metastazi“. Može se učiniti metastazektomija ukoliko se može ukloniti >90% metastatske promjene, a literaturni podaci govore da je u slučaju kompletne metastazektomije 5-ogodišnje preživljavanje preko 70%. Možemo zaključiti da, kada god je moguće, navedeni operativni zahvat treba učiniti. Uslovi koji moraju biti ispunjeni su sledeći: resektabilni tumori (G1-G2) sa prihvatljivim morbiditetom i <5% mortalitetom, dobra funkcija desnog srca, izostanak peritonealne karcinomatose i druge ekstraabdominalne metastaze.[7]

U adjuvantnom tretmanu, hemioterapija sa ili bez radioterapije nije dobro proučena u plućnim neuroendokrinim tumorima, a postoji nedostatak konsenzusa između smjernica za liječenje.[13] NCCN smjernice za NET pokazuju da nema poznate uloge adjuvantne sistemske terapije za karcinoidne tumore, dok smjernice Sjevernoameričkog društva za neuroendokrine tumore (engl. North American Neuroendocrine Tumor Society, NATS) ukazuju na nedostatak dokaza koji bi podržali efikasnu primjenu adjuvantne hemoterapije i/ili zračenja za liječenje.

Nasuprot tome, smjernice NCCN-a za SCLC preporučuju upotrebu adjuvantne HT po protokolu cisplatin/etopozid sa ili bez zračenja u bolesnika s stadijem II ili III AC, dok smjernice Evropskog udruženja za neuroendokrine tumore (engl. European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) ukazuju da se adjuvantna terapija može razmotriti u bolesnika s AC s pozitivnim limfnim čvorovima. Primjena adjuvantne terapije se ne preporučuje za TC.

Obzirom na mnoge sličnosti plućnih i gastrointestinalnih NET-a, a zbog terapijskog pristupa, ovdje je bitno spomenuti i osnovne razlike a to su: plućni NET-ovi daju raznovrsniju paletu simptoma posredovanih jakim hormonskim lučenjem, „karcionidni sindrom“ može biti „jače izražen“ čak i kada ne postoje jetrene metastaze, mali broj pacijenata sa udaljenim metastazama u momentu postavljanja dijagnoze, viša prevalencija koštanih, kožnih i moždanih metastaza i niža učestalost sindroma MEN1.[7]

Istovremena primjena hemioterapije i zračne terapije, prema NCCN, ima najveći efekat kod tumora sa atipičnom histologijom ili tumora sa visokim mitotskim ili proliferativnim indeksima.

Operativni zahvat se može razmotriti i u bolesnika s uznapredovalom/metastatskom bolešću, a potpuna hirurška resekcija primarnog tumora i metastaza s kurativnom namjerom često se može preporučiti za pacijente s ograničenim mjestima metastatske bolesti, npr. kod pacijenata sa funkcionalnom jetrenom metastazom. [14,15,16]. Nakon operativnog zahvata, daljnji „nadzor“ nad pacijentima podrazumjeva radiološku reevaluaciju (KT grudnog koša) u periodu 3-12 mjeseci.

Prema NCCN iz 2019. godine i biohemijski parametri se u određenom stepenu uzimaju u obzir. Hromogalin A je klinički značajan ukoliko se njegove povišene vrijednosti uklapaju u kliničku sliku i radiološki suspektan recidiv, ako se isključe druga stanja (bubrežna insuficijencija, jetrena insuficijencija, terapija inhibitorima protonske pumpe) u kojima su vrijednosti ovog parametra inače povišene. Takođe, praćenje i 5-HIAA ima određen značaj. Smanjenje nivoa 5-HIAA ukazuje na odgovor na liječenje, dok povećana koncentracija ukazuje da liječenje nije bilo uspješno. Međutim, pacijent sa simptomima može još uvijek imati neuroendokrini tumor čak i ako je koncentracija 5-HIAA normalna. Dijeta i razni lijekovi mogu utjecati na 5-HIAA test. Zbog toga se pacijentima treba savjetovati da ne jedu avokado, banane, kantaron, patlidžan, ananas, šljive, rajčice, orašaste plodove, kivi, datulje, grejp, med 48 sati prije početka i tokom sakupljanja urina. Lijekovi koji mogu povećati 5-HIAA uključuju acetaminofen, efedrin, diazepam, fenobarbiton i dr.

FDG - PET/CT (za tumore visokog stepena) ne preporučuje se rutinski za nadzor nakon konačne resekcije, ali mogu se naznačiti za procjenu lokalizacije i uznapredovalosti bolesti a radi poređenja, u slučajevima kasnijeg mogućeg recidiva.[7]

Sistemska liječenje za napredne NET-ove svih primarnih tumorskih lokalizacija uključuje primjenu somatostatinskih analoga (oktreotid i lanreotid), ciljnu terapiju (everolimus, sunitinib i bevacizumab), hemioterapiju, i PRRT sa ^{177}Lu -dotatatom (za neuroendokrine tumore koji ekspresiraju SSTR).

Asimptomatski bolesnici s niskim tumorskim potencijalom (low tumor burden) mogu se „opservirati“ biohemijskim markerima i radiološkim praćenjem (KT toraksa i abdomena) svakih 3 do 12 mjeseci. Alternativno, takvi pacijenti mogu započeti s liječenjem oktreotidom ili lanreotidom. Ne postoji jasan konsenzus o vremenu pokretanja oktreotida ili lanreotida kod asimptomatskih bolesnika s metastatskim neuroendokrinim tumorima.

Bronhopulmonalni neuroendokrini tumori uključuju spektar od tipičnih neuroendokrinih tumora niskog stepena do atipičnih neuroendokrinih tumora srednje klase. Ako su pacijenti s asimptomatskim, niskim opterećenjem tumora niskog stepena, mogu se radiološki pratiti (KT toraksa; NMR abdomena) svakih 3 do 6 mjeseci. Alternativno, oni su kandidati za terapiju oktreotidom i lanreotidom. Bolesnici s uznapredovalim neuroendokrinim tumorima niskog stepena bolesti koji imaju i značajne kliničke karakteristike liječe se oktreotidom i lanreotidom. Dodatne mogućnosti liječenja uznapredovalih tumora niskog stepena podrazumjevaju uključivanje everolimusa ili temozolomida. Oba tretmana mogu se dati sa ili bez oktreotida ili lanreotida. Bolesnici s uznapredovalim neuroendokrinim tumorima intermediajnog stepena trebaju započeti liječenje oktreotidom ili lanreotidom. Dodatne mogućnosti za ove pacijente su everolimus, temozolomid ili cisplatina/karboplatina-etoposid sa ili bez oktreotida ili lanreotida.

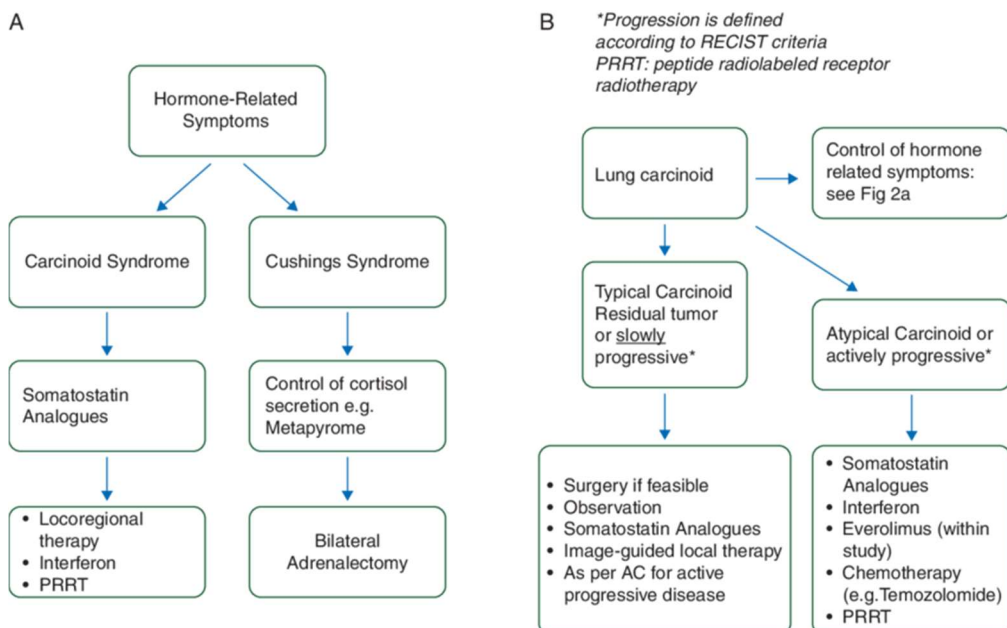
Iako su rijetki, neki pacijenti se radiološki mogu prezentovati sa više plućnih čvorova ili tumora i širokom hiperplazijom perifernih disajnih puteva. U tom slučaju može se postaviti dijagnoza DIPNECH-a. Ovo je stanje u pravilu indolentno, a pacijenti se mogu pratiti CT-om grudnog koša bez kontrasta svakih 12 do 24 mjeseca ili i ranije u slučaju nove simptomatologije. Ako su pacijenti simptomatski, preporučuje se liječenje oktreotidom ili lanreotidom. Prema NCCN 2019 podacima, većina bolesnika liječenih PRRT-om imalo je progresiju na liječenje analogima somatostatina u prvoj liniji. Pacijentii sa hormonalno funkcionalnim tumorima trebaju nastaviti oktreotid ili lanreotid zajedno sa ^{177}Lu -dotatatom. Nejasno je da li pacijenti s nefunkcionalnim tumorima imaju koristi od nastavka liječenja analogom somatostatinom tokom i nakon liječenja ^{177}Lu -dotatatom.

Nedavno istraživanje razmatralo je da li je unos ^{68}Ga -dotatata prije ili nakon dugotrajnog analognog liječenja somatostatinom uticao na bolesnike s neuroendokrinim tumorima i utvrdilo

da unos primarnog tumora i metastatskih mjesta nije ugrožen. Teoretski, postoji „briga“ o kompeticiji za vezanje receptora somatostatina između analoga somatostatina i ¹⁷⁷Lu-dotatata. Istovremena upotreba analoga somatostatina dugog djelovanja, kao što su lanreotid i oktreatid, nije preporučena u 4 do 6 sedmica prije svakog tretmana sa ¹⁷⁷Lu-dotatatom. Takođe, analoge somatostatina kratkog djelovanja potrebno je zaustaviti 24 sata prije svakog liječenja ¹⁷⁷Lu-dotatatom. Somatostatin analozi (kratkotrajni i dugotrajni) mogu se nastaviti 4 do 24 sata nakon svakog tretmana ¹⁷⁷Lu-dotatatom. Kao napomena se ističe intravenska infuzija aminokiselina kao presudni dio ¹⁷⁷Lu-dotatatske terapije za nefroprotekciju. [7]

Nedavno ažurirane ENETS smjernice daju putokaz za sistemski tretman tipičnih i atipičnih karcinoida, što ukazuje na to da treba uzeti u obzir patološka obilježja (broj mitoze i Ki-67), ekspresiju SSTR-a i brzinu rasta (polako ili aktivno progresivno), a ovakav pristup sličan je pristupu gastroentropankreatičnim neuroendokrinim tumorima. [14,15,16]

Kada je u pitanju kontrola sekrecije hormona, zlatni standard predstavlja primjena analoga somatostatina (SSA) koji se mogu koristiti i u slučaju ektopične sekrecije GHRH, ACTH i Kušingovog sindroma. U slučaju odsutnosti hormonske kontrole treba razmotriti antitumorske opcije koje uključuju lokoregionalnu terapiju, kombinacija SSA sa interferonom i PRRT u odabраних bolesnika. Prije toga treba provesti profilaksu protiv karcinoidne krize hirurške ili lokoregionalne intervencije primjenom odgovarajuće doze SSA. U ovakim slučajevima, vjerojatno je da će pacijentima biti potrebna dugotrajna SSA. U liječenju metastatskih neuroendokrinih karcinoma (NEC G3) bez obzira na lokalizaciju ne preporučuje se liječenja analozima somatostatina.



Slika 1. (A) ENETS recommendations for the control of hormone-related symptoms. (B) ENETS recommendations for the control of hormone-related symptoms and tumor growth. *Progression is defined according to RECIST criteria. PRRYT: peptide radiolabeled receptor radiotherapy. (Pavel, M, O'Toole, D. et al. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology*. 2016; 103: 172–185)

Sistemska hemioterapija kao terapijski izbor se razmatra u slučajevima naprednog, neresektabilnog progresivnog oblika plućnog karcinoma. Uopšteno, podaci koji se nalaze u literaturi su obeshrabrujući vjerovatno zbog malog broja pacijenata. Studije su pokazale ukupnu stopu odgovora ispod 30% kod primjene 5-fluorouracila (5-FU), dakarbazina i temozolomida (TMZ) samog ili u kombinaciji, ali i kombinacije 5-FU sa streptozotocinom (STZ) ili oksalipatinom. Primjena cisplatine i karboplatine, prema nekim podacima može dati odgovor do 20%, ali u ovim slučajevima njihova toksičnost prevazilazi korisnost. Primjena antiagregacionih agenasa samostalno ili u kombinaciji sa hemioterapijom je još uvijek u fazi ispitivanja.[7]

U pogledu terapijskog efekta, nadu nam daje i testiranje na PD-L1 ekspresiju (engl. Programmed death-ligand 1). Navedeni imunomodulirajući ligand iz grupe proteina programirane ćelijske smrti 1 (engl. Programmed cell death protein-1) prisutan je na antigen prezentujućim ćelijama, tj. u ovom slučaju na tumorskim ćelijama. Inhibitori imunskih kontrolnih tačaka djeluju na navedene antigen-prezentujuće ćelije i tako blokiraju inhibitorne signale iz liganda i produžavaju aktivaciju T ćelije.

Tako se T ćelije indukuju da napadnu ćelije raka. Iako je ekspresija PD-L1 u SCLC do sada proučavana, ekspresija PD-L1 u karcinoidu i LCNEC tek je postala predmet dodatnih ispitivanja. [17]

Tsuruoka i saradnici su došli do rezultata da je medijana preživljavanja kod pacijenata sa LCNET bila 244 mjeseca u bolesnika sa PD-L1 ekspresijom naspram 64 mjeseca u onih bez ekspresije. Kada je u pitanju SCLC medijana preživljavanja sa pozitivnom ekspresijom iznosila je 140 mjeseci naspram 38 mjeseci u onih kod kojih PD-L1 ekspresija nije postojala. Ekspresija PD-L1 u ovoj grupi ispitanika kod karcinoida nije bila zabilježena. Ljekari koji „nose najveću težinu“ u ovom slučaju su patolozi iz razloga što je potrebno postojanje E1L3N klona prilikom analiziranja PD-L1 ekspresije kako bi se razlikovalo „patološko“ prisutvo ovog liganda u

odnosu na njegovo normalno postojanje na dendritskim ćelijama i limfocitima. Pored navedenog, prednost ovog klona je i kvantitativna jer daje brojčanu ekspresiju PD-L1 na ćelijskim membranama što ukazuje na amplifikaciju gena. Vodeći se podacima iz ovog istraživanja, PD-L1 ekspresiju trebamo uvijek tražiti u slučaju morfološke potvrde SCLC i LCNET, ali i u slučaju postojanja karcinoida pogotovo ako su u uznapredovalom stadijumu obzirom da se sa „progresijom“ tumora povećava i navedena ekspresija. [18]

LITERATURA

1. Hendifar AE¹, Marchevsky AM², Tuli R³. Neuroendocrine Tumors of the Lung: Current Challenges and Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Disease. *J Thorac Oncol.* 2017;12(3):425-436.
2. Rekhtman, N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med.* 2010; 134: 1628–1638.
3. Gustafsson BI, Kidd M. et al. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer.* 2008;1;113(1):5-21.
4. Öberg, K., Hellman, P. Et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012; 23: 120–123.
5. Prosch H. Pulmonary carcinoid tumors. *Radiologe.* 2017;57(5):397-406.

6. Granberg, D, Sissons, M, et al. Lung neuroendocrine tumor (NET) patient (pt)-reported experience: Results from the first global NET pt survey. A collaboration between the international neuroendocrine cancer alliance (INCA) and Novartis Pharmaceuticals. *J Clin Oncol*. 2015; 33.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Neuroendocrine and Adrenal Tumors. Version 1.2019 - March 5, 2019.
8. Travis, W.D, Brambilla, E. et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France; 2015.
9. Travis, W.D. Pathology and diagnosis of neuroendocrine tumors: lung neuroendocrine. *Thoracic Surg Clin*. 2014; 24: 257–266.
10. Cancer Genomics Proteomics. Insights into Novel Prognostic and Possible Predictive Biomarkers of Lung Neuroendocrine Tumors. 2018;15(2):153-163.
11. Filosso, P.L, Ferolla, P, Guerrera, F. et al. Multidisciplinary management of advanced lung neuroendocrine tumors. *J Thorac Dis*. 2015; 7: 163–171.
12. Pavel, M, O'Toole, D. et al. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology*. 2016; 103: 172–185.
13. Detterbeck, F.C. Management of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89: 998–1005.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Small Cell Lung Cancer. Version 1.2019 — April 9, 2019
15. Caplin, M.E, Baudin, E, Ferolla, P. et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoid. *Ann Oncol*. 2015; 26: 1604–1620.
16. Ribas, A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N. Engl. J. Med*. 2012; 366: 2517–2519.
17. Lung Cancer. PD-L1 expression in neuroendocrine tumors of the lung. 2017;108:115-120.

