

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Đorđe M. Knežević

---

**UTICAJ OPSEGA RESEKCIJE NA  
REZULTATE HIRURŠKOG LEČENJA  
OBOLELIH OD NEUROENDOKRINIH  
TUMORA PANKREASA**

doktorska disertacija

Beograd, 2016.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Ђорђе М. Кнежевић

**УТИЦАЈ ОПСЕГА РЕСЕКЦИЈЕ НА  
РЕЗУЛТАТЕ ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА  
ОБОЛЕЛИХ ОД НЕУРОЕНДОКРИНИХ  
ТУМОРА ПАНКРЕАСА**

докторска дисертација

Београд, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE  
SCHOOL OF MEDICINE

Đorđe M. Knežević

---

**RESECTION EXTENT IMPACT ON THE  
RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF  
THE PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE  
TUMORS OF THE PANCREAS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

**Mentor:**

Prof. dr Knežević Srbislav, redovni profesor, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu

Klinika za digestivnu hirurgiju, Kliničkog centra Srbije

**Članovi komisije:**

1. Akademik, prof. dr Peško Predrag, redovni član SANU, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Klinika za digestivnu hirurgiju, Kliničkog centra Srbije, predsednik komisije

2. Prof dr Matić Slavko, vanredni profesor, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu, Klinika za digestivnu hirurgiju, Kliničkog centra Srbije, član komisije

3. Prof. dr Milićević Miroslav, redovni profesor u penziji, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu, član komisije

Datum odbrane: septembar, 2016. godine

---

## SAŽETAK

### UTICAJ OPSEGA RESEKCIJE NA REZULTATE HIRURŠKOG LEČENJA OBOLELIH OD NEUROENDOKRINIH TUMORA PANKREASA

Dr Đorđe Knežević

#### Uvod:

Neuroendokrini tumori su retki subjekti sa širokim spektrom kliničke slike. Po svojoj histogenezi, biološkom toku i kliničkim karakteristikama, ova heterogena grupa tumora se značajno razlikuje od drugih neoplazmi pankreasa. Bolje razumevanje specifičnosti pNET i široka primena savremenih dijagnostičkih procedura su dovele do drastičnog porasta njihove incidence i prevalence u nekoliko proteklih decada, i sada se smatra da se javljaju da incidencijom od oko 4-5 novih slučajeva na 100.000 osoba opšte populacije godišnje. U zavisnosti od toga da li proizvode hormone koji mogu dovesti do klinički značajnih simptoma i imunohistohemijskih karakteristika tumora, pNETse dele na funkcionalne i nefunkcionalne. Pacijenti sa funkcionalnim pNET, često se prezentuju simptomima karakterističnim visoke cirkulišuće nivoa hormona koji proizvode. Nefunkcionalni pNET ne prouzrokuju hormon-zavisne simptome i oni se najčešće detektuju slučajno ili usled simptomatologije uslovljene lokalnim ili udaljenim rastom tumora, kao što su abdominalni bol, mučnina, povraćanje, malaksalost, opstruktivna žutica ili palpabilan tumor u abdomenu. Između 10 i 15% svih pNET su deo naslednih sindroma poput MEN 1, von Hippel-Lindau, neurofibromatoze i tuberozne skleroze.

#### Ciljevi istraživanja:

Utvrđivanje dijagnostičke tačnosti preoperativnih procedura u proceni stadijuma bolesti kod pacijenata sa funkcionalnim i nefunkcionalnim neuroendokrinim tumorima pankreasa. Procena uticaja obima resekcije pankreasa na učestalost i težinu postoperativnih komplikacija kod pacijenata operisanih zbog pankreasnih neuroendokrinih tumora. Analiza uticaja opsega hirurške resekcije na pojavu recidiva i dugoročno preživljavanje pacijenata obolelih od funkcionalnih i nefunkcionalnih neuroendokrinih tumora pankreasa.

#### Materijal i metode:

Istraživanje je dizajnirano po tipu kohortne studije. U studiju su uključeni 106 pacijenata obolelih od neuroendokrinih tumora pankreasa koji su hirurški lečeni u periodu od 01.01.2008.godine do 31.12.2015. godine, na odeljenju za hepatobiliopankreatičnu hirurgiju, Klinike za digestivnu hirurgiju, KCS, Beograd. Pacijenti uključeni u istraživanje su prethodno kompletno ispitani u Centru za neuroendokrine tumore Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KCS, Beograd. Kriterijumi uključivanja u studiju su: preoperativno dijagnostikovani funkcionalni ili nefunkcionalni neuroendokrini tumori pankreasa koji su prema klasifikaciji Evropskog udruženja za neuroendokrine tumore (ENETS) svrstani u klinički stadijum tumorske bolesti I, IIa i IIb i pismena saglasnost ispitanika za učešće u istraživanju. U studiju su uključeni pacijenti oba pola, bez starosnog ograničenja, koji su ispunjavali gore pomenute kriterijume. Kriterijumi za isključivanje iz studije činili su pacijenti sa dijagnostikovanim pankreasnim neuroendokrinim tumorima koji su prema ENETS klasifikaciji svrstani u klinički stadijum tumorske bolesti IIIa, IIIb i IV. Stadijum tumorskog oboljenja je određen prema ENETS klasifikaciji za neuroendokrine tumore pankreasa iz 2006-2007. godine. Svi ispitanici koji ispunjavaju navedene kriterijume su podeljeni u dve grupe: grupa bolesnika kojima je učinjena parenhim poštedna resekcija pankreasa i grupa bolesnika kod kojih je urađena ekstenzivna, multiorganska resekcija. Od biohemijskih parametara, analizirane su vrednosti specifičnih peptida kod hormonski aktivnih tumora. Hromogranin A (CgA) i neuron specifična enolaza (NSE) su određivane kako kod funkcionalni tako i kod nefunkcionalnih pNET. Radiološke dijagnostičke procedure uključuju ultrazvučni pregled abdomena (US) i multi detektorsku kompjuterizovanu tomografiju (MDCT) abdomena i magnetnu rezonancu (MR i MRCP). Procedure

---

se rade u Centru za radiologiju i magnetnu rezonancu KCS. Funkcionalni imidžing podrazumeva OctreoScan, PET ili DOTATOC, ispitivanja se sprovode u Centru za nuklearnu medicinu KCS. Kod pacijenta je u dijagnostičke svrhe učinjena endoskopska ultrasonografija sa FN biopsijom.

Hirurške procedure koje su primenjene definisane su kao poštedne (organ prezervirajuće) i obuhvataju sledeće: Enukleaciju, lokalnu resekciju glave pankreasa, zatim centralnu (medijalnu) resekciju pankreasa i distalnu pankreatektomiju sa prezervacijom slezine. Operativne procedure definisane kao ekstenzivne resekcije (multiorganske resekcione procedure) obuhvataju sledeće: Pilorus-prezervirajuću duodenopankreatektomiju, distalnu ili subtotalnu pankreatektomiju sa splenektomijom, totalnu duodenopankreatektomiju i citoreduktivne procedure.

Histopatološka analiza intraoperativno dobijenog materijala radi se na Odeljenju digestivne patologije, Službe za patohistologiju, KCS. Za bojenje i fiksaciju tkiva koristiti se standardna hematoksilin/eozin (H/E) tehnika. Imunohistohemijsko bojenje za hromogranin A, sinaptofizin, Ki67 i citokeratin markere treba sprovesti na svim sumnjivim pNET. Ki67 indeks procenjuje stepen proliferacije ćelija u datoj ćelijskoj populaciji. Za određivanje stadijuma tumora koristi se WHO 2010 klasifikacija za određivanje stadijuma neuroendokrinih tumora pankreasa pankreasa. Resekcioni status se analizira posebno i za njegovo definisanje koriste se sledeće kategorije: R0, R1 i R2. Kod svih pacijenata određuje se stepen diferentovanosti tumora, te su tumori klasifikovani kao dobro (G1), umereno (G2) i slabo diferentovani (G3).

Postoperativne komplikacije koje se registruju i prate uključuju: pankreasnu fistulu uz gradiranje na osnovu postulata Internacionalne studijske grupe za pankreasne fistule na stadijume A, B, ili C, usporeno gastričko pražnjenje (*delayed gastric emptying* - DGE), postoperativno krvarenje i infekciju operativne rane. Takođe se registruju i vreme trajanja operacije, potreba za nadoknadom krvi i dužina postoperativnog ležanja u bolnici i potrebe za reintervencijama. Posebno se registruju letalni ishodi za vreme hospitalizacije (perioperativni letalitet).

Nakon izvršene hirurške intervencije svi pacijenti su praćeni sledećom dinamikom: svakih mesec dana tokom prvih šest meseci nakon operacije, na tri meseca do navršene prve godine od operacije i potom na šest meseci. Pacijenti su praćeni od strane ordinirajućeg hirurga i endokrinologa. Glavne ishodne varijable predstavljaju: postoperativni morbiditet, pojava recidiva bolesti i dugoročno preživljavanje. Nakon kontrole poznatih pridruženih faktora koji utiču na verovatnoću nastanka ishodnih varijabli u ovom istraživanju, metodama regresione analize ispitivan je nezavisan uticaj tipa primenjene hirurške procedure na postoperativni morbiditet, pojavu recidiva bolesti i dugoročno preživljavanje pacijenata obolelih od pNET.

### **Rezultati:**

Analizirana serija obuhvatila je 46 ispitanika muškog pola i 60 ispitanika ženskog pola. Prosečna starost svih ispitanika u istraživanju iznosi  $59,3 \pm 12,9$  godina. Najmlađi ispitanik ima 18, a najstariji 83 godine. Ispitivane grupe sadržale su 30 pacijenata sa funkcionalnim tumorima i 76 pacijenata sa nefunkcionalnim neuroendokrinim tumorima pankreasa. Kod svih ispitanika lokalizacija tumora bila je u projekciji glave pankreasa (33,0%), u telu (30,2%), u repu (34,9%) i u telu i repu pankreasa (1,9%). Prema G klasifikaciji i ispitanika sa funkcionalnim tumorima najčešće su imali G1 (60,0%), dok su sa nefunkcionalnim najčešće imali G2 (77,6%). Postoji statistički značajna razlika u učestalosti tumora prema G klasifikaciji između ispitivanih grupa (Test tačne verovatnoće,  $p < 0,001$ ). Prosečna vrednost hromogranina A ispitanika sa funkcionalnim tumorima iznosi  $261,3 \pm 215,9$  ng/ml dok je kod ispitanika sa nefunkcionalnim tumorima  $206,8 \pm 138,2$  ng/ml. Srednja vrednost Ki-67 je signifikantno je značajno veća kod nefunkcionalnih neuroendokrinih neoplazmi pankreasa. Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima NSE između ispitivanih grupa ( $t=0,923$ ;  $p=0,358$ ). Prema TNM klasifikaciji ispitanici sa funkcionalnim tumorima najčešće su imali T1N0 (46,7%), dok su sa nefunkcionalnim najčešće imali T3N0 (51,3%). Postoji statistički

---

značajna razlika u učestalosti tumora prema TNM klasifikaciji između ispitivanih grupa (Hikvadrat test=14,672; p=0,001). Poštedne operacije primenjene su kod 53,8% ispitanika, dok su ekstenzivne hirurške procedure urađene kod 46,2% pacijenata. Pankreasnu fistulu kao komplikaciju operacije imalo je po 26,4% ispitanika sa poštednim operacijama i 10,2% sa ekstenzivnim hirurškim procedurama. Najčeća komplikacija koja je zabeležena u studiji je infekcija operativne rane i to kod 22 pacijenta (20,8%).

### **Zaključci:**

Detekcija pNET se vrši uz pomoć različitih dijagnostičkih procedura, kao i histopatološkom i imunološkom potvrdom i određivanjem stadijuma bolesti. Smatramo da je hirurški tretman efektivna i kurativna procedura za pNET.

**Ključne reči: pankreas, neuroendokrini tumori, funkcionalni, nefunkcionalni, hirurgija**

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Hepato-bilio-pankreatična hirurgija

## **RESECTION EXTENT IMPACT ON THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF THE PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE PANCREAS.**

Dr Đorđe Knežević

### **Abstract**

#### **Background:**

Pancreatic neuroendocrine tumors (PanNETs) represent up to 3% of all pancreatic neoplasms with significant increase in incidence during the last two decades. Most of PanNETs occur sporadically, but in 10% of cases, they are related to genetic syndromes such as MEN1, VHL, NF-1 and TSC. PanNETs represent a heterogeneous group of tumors with different biology which implicate different clinical presentations, type of the treatment and prognosis. Based on the potential to produce hormones which can cause clinical symptoms and different immunohistochemical characteristics, PanNETs can be classified as functional or nonfunctional.

#### **Patients and methods:**

This cohort study includes 106 patients with pancreatic neuroendocrine tumors preoperatively evaluated at the Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolic diseases, Clinical Center of Serbia and later surgically treated in First Surgical Clinic, Clinical Center of Serbia between January 2008 and December 2015. In all the patients the diagnosis was confirmed by a histopathological examination of the removed specimen. Disease staging was assessed according to 2006 ENETS classification for pNETs.

Biochemical findings were based on radioimmunity tests for hormone blood levels and/or monoamine neurotransmitter metabolites in urine. CgA and NSE were detected for both functional and non-functional pNETs. Imaging diagnostic procedures included US, MDCT,

---

MRI with MRCP and were performed at Centre for Radiology, Clinical Center of Serbia. Functional imaging methods included Octreoscan, PET-CT and DOTATOC and also were performed at Centre for nuclear medicine, Clinical Center of Serbia. In the majority of the patients we performed endoscopic ultrasound with or without fine-needle biopsy. Surgical procedures defined as parenchyma (organ)-preserving included tumor enucleation, local resection of pancreatic head, central (median) resection of pancreas, and spleen-preserving distal pancreatectomy. Extensive surgical procedures included PPDP, distal or subtotal splenopancreatectomy, total duodenopancreatectomy and cytoreductive procedures.

Histopathological examinations of resected specimens were performed at Centre for Patology, Clinical Center of Serbia. Immunohistochemical staining were done for CgA, synaptophysine, Ki67 and cytokeratine markers. Resectional margins were analyzed separately and were defined as R0 (no microscopical evidence of resectional margin involvement) or R1 (microscopical involvement of resectional margin). Grade of tumor differentiation was classified as G1, G2 and G3[13].

Postoperative complications included pancreatic fistula, graded according to ISGPF (International Study group for Pancreatic Fistula) as type A, B or C, delayed gastric emptying – DGE, postoperative bleeding and surgical wound infection. Duration of operation, length of postoperative hospital stay and the need for reoperation were also analyzed.

#### **Results:**

There were 46 male and 60 female patients with a median age of 59.3 (18 to 83) years. Tumor was localized in 37 patients in the tail, 35 in head and 32 in the body of the pancreas. Two patients had simultaneous tumor in the tail and pancreatic body. Less than one-fourth of patients had functional (30, 28,3%) and 76 (71,7%) had nonfunctional PanNETs. NET G2 tumors were most frequent and they were found in 68 patients (64.3%). There was no statistical significance between the type of the tumor and preoperative NSE ( $p=0.654$ ) or Chromogranin A ( $p=0.696$ ) values. Median Ki-67 values were significantly higher in patients with nonfunctional PanNET ( $p<0.001$ ). According to TNM classification, patients with functional panNETs were staged most frequently as T1N0 stage (46.7%), while patients with nonfunctional tumors had more advanced disease with T3N0 stage in 51.3% patients ( $p<0.001$ ). Parenchyma preserving surgical procedures were performed in 53,8% and extensive procedures in 46,2% of patients. Postoperative pancreatic fistula type A was registered in 17 cases (16,0%) and B fistula in 3 patients (2,8%). Most common complication was surgical site infection in 22 patients (20,8%).

#### **Conclusion:**

Detection of PanNETs is established by various diagnostic procedures as well as histopathological and immunohistochemical confirmation and staging. We consider surgical treatment to be an effective and curative procedure for PanNETs.

**Key words:** pancreas, neuroendocrine tumors, functional, non-functional, surgery

**Scientific field:** Medicine

**Specific Scientific Field:** Hepato-biliary-pancreatic surgery



## Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Epidemiologija neuroendokrinih tumora.....	4
1.2. Kliničke manifestacije i endokrinološki pristup kod neuroendokrinih tumora pankreasa.....	7
1.3. Patohistološke karakteristike neuroendokrinih tumora.....	13
1.3.1. Značaj genetskih promena u GEP-NET.....	16
1.4. Klasifikacija, stadijum tumorske bolesti (stejdžing), stepen histološkog maligniteta (gradus) neuroendokrinih tumora pankreasa.....	17
1.4.1. Terminologija.....	20
1.4.2. Klasifikacije.....	21
1.4.3. Stadijum tumorske bolesti (stejdžing).....	23
1.5. Biohemijska i morfološka dijagnostika neuroendokrinih tumora.....	24
1.5.1. Prvi nivo: Transabdominalni ultrazvuk (US) i postkontrastni ultrazvuk (CEUS).....	26
1.5.1.1. Multidetektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT).....	28
1.5.2. Drugi nivo: Magnetna rezonanca (MR).....	28
1.5.2.1. Pozitronska emisiona tomografija-CT (PET-CT).....	29
1.5.3. Treći nivo: Endoskopski ultrazvuk (EUS).....	30
1.5.3.1. Selektivna digitalna suptrakciona angiografija.....	31
1.5.4. Četvrti nivo: Intraoperativna ultrasonografija (IOUS).....	31
1.5.4.1. Scintigrafija somatostatinskih receptora.....	31
1.6. Terapijski modaliteti kod neuroendokrinih tumora pankreasa.....	34
1.6.1. Konzervativni pristup u lečenju neuroendokrinih tumora.....	34
1.6.2. Hirurško lečenje neuroendokrinih tumora.....	36
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b> .....	44
<b>3. MATERIJAL I METODE</b> .....	46
3.1. Opis istraživanja i dizajn studije.....	47
3.2. Laboratorijske analize.....	48
3.3. Radiološke procedure.....	49

3.4. Hirurške procedure.....	49
3.5. Histopatološka analiza.....	50
3.6. Praćenje pacijenata i postoperativne komplikacije.....	52
3.7. Statistička analiza.....	52
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>54</b>
4.1. Ispitivane grupe.....	55
4.2. Analiza demografskih obeležja - pol.....	56
4.3. Analiza demografskih obeležja - uzrast.....	57
4.4. Biohemijska dijagnostika.....	59
4.4.1. Neuron specifična enolaza (NSE).....	59
4.4.2. Hromogranin A (CgA).....	59
4.5. Morfološka dijagnostika.....	61
4.6. Analiza dijagnostičke tačnosti.....	64
4.6.1. Transabdominalni ultrazvuk (UZ).....	64
4.6.2. MDCT.....	65
4.6.3. MR.....	66
4.6.4. EUS.....	67
4.6.5. OCTREOSCAN.....	68
4.7. Lokalizacija tumora.....	71
4.8. Veličina tumora.....	72
4.9. Vrsta operacije.....	73
4.10. Status linija resekcije.....	76
4.10.1. R0 resekcija.....	76
4.10.2. R1 resekcija.....	77
4.11. Parenhim poštedne vs ekstenzivne hirurške procedure.....	78
4.11.1. Trajanje operacije.....	80
4.11.2. Dužina postoperativnog toka.....	80
4.11.3. Dužina hospitalizacije.....	81
4.12. Komplikacije operacije u odnosu na vrstu operacije.....	83

4.12. 1. Reoperacija.....	83
4.12.2. Pankreasna fistula.....	84
4.12.3. Infekcija rane.....	85
4.12.4. Usporeno gastrično pražnjenje.....	86
4.12.5. Intraabdominalno krvarenje.....	87
4.12.6. Bilijarna fistula.....	88
4.12.7. Recidiv.....	89
4.13. Komplikacije operacije u odnosu na tip tumora.....	90
4.13.1. Pankreasna fistula.....	91
4.13.2. Infekcija rane.....	93
4.13.3. Usporeno gastrično pražnjenje.....	94
4.13.4. Bilijarna fistula.....	95
4.13.5. Smrtni ishod.....	97
4.13.6. Recidiv.....	98
4.14. Analiza stepena histološkog maligniteta – klasifikacija tumora.....	100
4.15. TNM klasifikacija tumora.....	102
4.16. Analiza kliničkog stadijuma bolesti.....	104
4.17. Analiza prema PH nalazu.....	106
4.18. Analiza praćenja i preživljavanja.....	109
<b>5. DISKUSIJA.....</b>	<b>110</b>
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>132</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>135</b>

## **1. UVOD**

Neuroendokrini tumori su retki subjekti sa širokim spektrom kliničke slike. Oni predstavljaju heterogenu grupu neoplazmi koje vode poreklo od ćelija difuznog endokrinog sistema. Ovi tumori mogu nastati u bilo kom organu koji sadrži neuroendokrine ćelije.<sup>1</sup> Neuroendokrini tumori, posebno oni lokalizovani u digestivnom traktu i pankreasu, tzv.gastroenteropankreatični neuroendokrini tumori (GEP-NET), zbog svojih bioloških osobina, dužeg preživljavanja i mogućnosti praćenja humoralnih obeležja čine grupu tumora kod kojih je moguće procenjivati efekte kako konzervativnog, tako i hirurškog lečenja, te od samog početka privlače pažnju i predstavljaju izazov za kliničare.<sup>1</sup> Kako je reč o tumorima kao posebnom entitetu prepoznatom tek početkom dvadesetog veka, ne čudi što je kliničko znanje u oblasti dijagnostike, genetike i biološkog ponašanja tumora, kao i novih terapijskih mogućnosti vezanih uz molekularno-genetička saznanja još uvek oskudno.

Prvi detaljan opis histoloških karakteristika karcinoidnog tumora dao je *Theodor Langhans* 1867.godine<sup>2</sup>, a *Otto Lubarsch* je po prvi put zvanično prezentovao dva pacijenta sa karcinoidnim tumorima ileuma 1888.godine na obdukcijom materijalu. Konačno kovanica "karzinoide"-karcinomu sličan, nastaje 1907.godine<sup>3</sup>, od strane nemačkog patologa *Siegfried Obendorfera*. Ova kovanica opisuje diskrepancu između mikroskopske prezentacije koja ide u prilog karcinoma i često benignog kliničkog toka bolesti. Endokrinološke manifestacije ovih tumora se prepoznaju kasnije, i tek 1948.godine *Rapport* je izolovao serotonin iz seruma, a 1952.godine je pronađen i u enterohromafinim ćelijama-*Kulchitsky* ćelijama. Naposljetku, godinu dana kasnije *Lembeck* dokazuje prisustvo serotonina u ćelijama ilealnog karcinoida i po prvi put se endokrinološke manifestacije tumora vezuju za biogene amine.

*R.M. Zollinger* i *Ellison*, 1955.godine sugeršu da ne-beta ćelije pankreasnog adenoma mogu imati funkcionalnu ulogu u produkciji ulcerogenog faktora, kojeg je *R.A.Gregory* izolovao i nazvao 'gastrin'<sup>4,5</sup>. Posledično, 1958.godine, *J.V. Verner* i *A.B. Morrison* opisuju dijarealni sindrom kod ne-beta ćelijskog tumora (*WDHA syndrome*: vodenasti prolivi, hipokalijemija i ahlorhidrija). Takođe, pNET su povezivani i sa drugim tipovima endokrinih tumora. Godinu dana kasnije, *P.Wermer* sugerše genetsku osnovu u nasleđivanju za sindrom koji se danas označava kao MEN-1(Multipla endokrina neoplazija). Takođe pNET su opisivani, iako dosta ređe, i kod *von Hippel-Lindau*

(VHL) oboljenja i u asocijaciji sa neurofibromatozom tipa 1 (NF-1) i tuberoznom sklerozom.

I.Sziji je uveo termin ‘*apudomas*’ 1969.godine, kako bi označio APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*) karakteristike pankreasnih endokrinih ćelija<sup>6</sup>.

Svetska Zdravstvena Organizacija (*World Health Organization* - WHO) od 2000.-2004.godine uvodi novu klasifikaciju tumora endokrinih organa i deli pNET u dve glavne kategorije: dobro- i loše diferentovani neuroendokrini tumori. Poslednja WHO klasifikacija tumora digestivnog sistema publikovana 2010.godine je trostepena i odvaja stepen histološkog maligniteta, gradus 1 i gradus 2 pankreasnih neuroendokrinih tumora (pNET), od gradusa 3 pankreasnih neuroendokrinih karcinoma (pNEC) velikih i malih ćelijskih tipova.<sup>7</sup>

Pankreasni neuroendokrini tumori (pNET) su retki tumori koji čine oko 1-2% svih pankreasnih neoplazmi. Po svojoj histogenezi, biološkom toku i kliničkim karakteristikama, ova heterogena grupa tumora se značajno razlikuje od drugih neoplazmi pankreasa, kao što je adenokarcinom. Bolje razumevanje specifičnosti pNET i široka primena savremenih dijagnostičkih procedura dovele su do drastičnog porasta njihove incidencije i prevalencije u poslednjih nekoliko decenija.<sup>6,7</sup>

U području neuroendokrinih tumora ostaju otvorena brojna pitanja koja nameću potrebu za razvojem i procenom stadijuma tumorske bolesti prema TNM (*Tumor, Nodus, Metastasis*) klasifikaciji. Razvoj novih dijagnostičkih metoda, uključujući i serumska obeležja za rano prepoznavanje tumora, pronalaženje novih peptidnih receptora i receptor-specifičnih radiofarmaka za nove imidžing metode, određuje uspešnost bioterapije u zavistosti od primarne lokalizacije tumora. Diferencijacija tumora i bioraspoloživost medikamenta, procena prognostičke važnosti mikrometastaza, evaluacija bioloških karakteristika diferentovanih i nediferentovanih NET, uz analizu angiogeneze i ćelijskog ciklusa dovodi do boljeg poznavanja prirode neuroendokrinih tumora.

Najvažnije područje istraživanja neuroendokrinih tumora, danas je svakako pronalaženje ključnih molekularnih mehanizama, genetskih mutacija odgovornih za nastanak i rast neuroendokrinih tumora, uz razumevanje autokrinih i parakrinih veza

između ćelija neuroendokrinih tumora, imunološkog sistema domaćina, citokina i faktora rasta čija je ekspresija vezana za neuroendokrine tumore. Tumorski rast i napredovanje jednako je nepredvidivo kao i odgovor tumorskih ćelija na lečenje. Razlog tome leži u genetskoj raznolikosti pojedinca i nestabilnosti tumora. Uloga gena za proinflamatorne citokine i faktore rasta, odnosno uloga samih proinflamatornih citokina i faktora rasta u nastanku i kliničkom toku GEP-NET još uvek nije do kraja istražena.

U zavisnosti od toga da li proizvode hormone koji mogu dovesti do klinički značajnih simptoma i imunohistohemijskih karakteristika tumora, pNETse dele na funkcionalne i nefunkcionalne<sup>7</sup>. Pacijenti sa funkcionalnim pNET, kao što su npr. insulinomi i gastrinomi, često se prezentuju simptomima karakterističnim za visoke nivoe cirkulišućih hormona koje proizvode. Nefunkcionalni pNET ne prouzrokuju hormon-zavisne simptome i oni se najčešće detektuju slučajno ili usled simptomatologije uslovljene lokalnim ili udaljenim rastom tumora, kao što su abdominalni bol, mučnina, povraćanje, malaksalost, opstruktivna žutica ili palpabilan tumor u abdomenu. Novije epidemiološke studije pokazuju da nefunkcionalni pNET čine gotovo polovinu svih pNET<sup>7</sup>. Nefunkcionalni pNET mogu sekretovati pankreasni polipeptid, hromogranin A, neuron-specifičnu enolazu (NSE), HCG (*Human Chorion Gonadotropin*) podjedinice, kalcitonin, neurotensin ili druge peptide, ali obično ne uzrokuju specifične simptome. Pored toga, biološko ponašanje funkcionalnih i nefunkcionalnih pNET nije isto. Između 10 i 15% svih pNET su deo naslednih sindroma poput MEN (multiple endokrine neoplazije) I, *von Hippel-Lindau*, neurofibromatoze i tuberozne skleroze.

### **1.1. Epidemiologija neuroendokrinih tumora**

Neuroendokrini tumori prvi put su prepoznati početkom 20. veka, kada je *Oberendorfer* opisao epitelni, sporo-rastući tumor, prognostički povoljniji od karcinoma. Broj opisanih slučajeva od tada raste, pa se danas procenjuje da učestalost iznosi 2-4 slučaja na 100.000 ljudi godišnje, sa diskretno većom učestalošću kod žena.<sup>8</sup> Neuroendokrine neoplazme se mogu javiti u bilo kom životnom dobu, najčešće se dijagnostikuju krajem pete decenije, a pokazuju i porast incidencije sa starenjem<sup>9</sup>. Veća učestalost neuroendokrinih tumora uopšteno, kao i njihovo otkrivanje tokom obdukcija

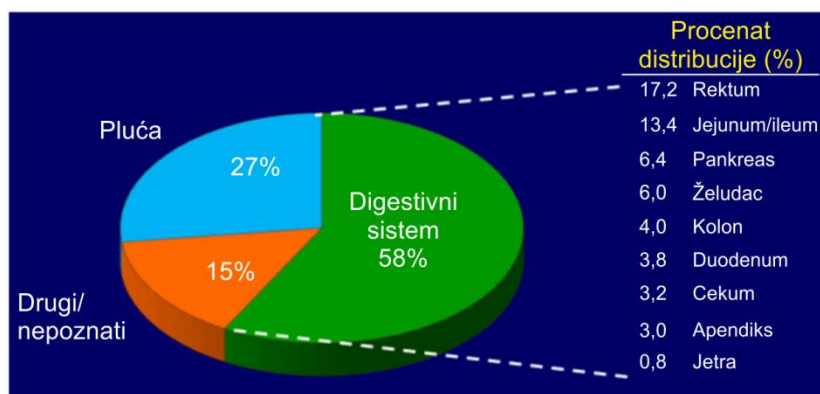
(incidencija prema obdukcionim nalazima raste na 8,4/100.000) je najverovatnije pre posledica razvoja novih molekularno-genetičkih i imunohistohemijskih metoda, nego stvarnog povećanja incidencije tumora. Rizik za nastanak neuroendokrinog tumora povećava se sa pozitivnom porodičnom anamnezom za neuroendokrine tumore, tako da je četiri puta veći kod postojanja NET-a u jednog člana uže porodice, odnosno čak 12 puta veći ako dva člana porodice boluju od neuroendokrinog tumora.<sup>8,9</sup> Prema istraživanjima obolelih od NET u SAD-u, pokazalo se da oko 20% pacijenata dodatno tokom života razvije još jednu malignu bolest, od kojih gotovo trećina potiče iz gastrointestinalnog trakta.

Ukupno preživljavanje pacijenata sa neuroendokrinim tumorima prema podacima iz velikih studija iznosi 67,2% tokom pet godina.<sup>10</sup> Iako je pojava funkcionalnih neuroendokrinih tumora pankreasa još niža od one zabeležene za neuroendokrine tumore digestivnog trakta, *post-mortem* istraživanja ukazuju na postojanje navedenih tumora, čak kod 10% obdukovanih. S obzirom na navedene nalaze bila bi očekivana znatno veća incidencija od one stvarno zabeležene u populacionim studijama koja iznosi 0,2-0,4 na 100.000 ljudi godišnje, sa najvećim udelom insulinoma i gastrinoma. Najverovatnije je ova potcenjena učestalost neuroendokrinih tumora pankreasa posledica velike zastupljenosti nefunkcionalnih tumora (oko 40% pNET).<sup>11,12,13</sup>

Stvarna učestalost neuroendokrinih tumora nije poznata, ali se očekuje da je visoka s obzirom na njihov relativno spori rast, nesiguran maligni potencijal i duže preživljavanje pacijenata čak i sa metastatskom bolešću. Prema podacima ENETS-a (*European Neuroendocrine Tumor Society*) i SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), a uzevši u obzir lokalizaciju primarnog GEP-NET, svega ih je 0,05% poreklom iz jednjaka.<sup>14</sup> Godišnja pojava tumora lokalizovanih u želucu iznosi oko 0,2 na 100.000 ljudi<sup>15,16</sup>. Incidencija NET duodenuma je <0,1 na 100.000 ljudi godišnje<sup>17</sup>. U ileumu je smešteno 25% svih GEP-NET<sup>18</sup>, dok su u apendiksu GEP-NET najčešća vrsta tumora<sup>19</sup>. U kolonu i rektumu smešteno je čak 20 % NET<sup>20</sup>. Pankreasni neuroendokrini tumori čine 1-2% svih tumora pankreasa.<sup>13,21</sup> Najčešći među funkcionalnim pNET su insulinomi, sa incidencijom 1-3 na million ljudi godišnje. Češće se javljaju kod žena oko pete decenije života, u gotovo 10% slučajeva su multipli, najčešće benigni, a kod 5-10% obolelih javljaju se u sklopu MEN-1 sindroma.<sup>22</sup> Po

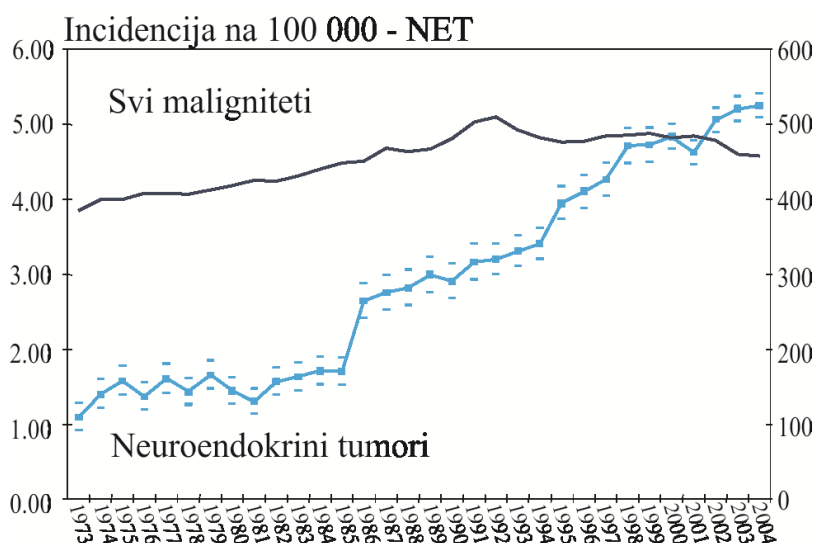


učestalosti slede gastrinomi (0.5-3 na million ljudi godišnje), koji su značajno češće maligni, a klinički se manifestuju u formi *Zollinger-Ellisonovog* sindroma.<sup>23</sup> Somatostatinomi, glukagonomi, VIPomi, kao i ostali funkcionalni neuroendokrini tumori pankreasa su značajno ređi.<sup>21</sup> U gotovo 40% slučajeva neuroendokrini tumori pankreasa su nefunkcionalni.<sup>13</sup>



Slika 1.1. Primarna lokalizacija NET (Modifikovano prema Yao JC, et al. *J Clin Oncol.* 2008;26:3063-3072.)<sup>24</sup>

Što se tiče naših podataka ili podataka na nivou Republike Srbije, problematični su i nesigurni. Poslednje tri godine u Centru za neuroendokrine tumore Kliničkog centra Srbije (KCS), broj novootkrivenih pacijenata sa NET-om se kreće od 70 do 80 pacijenata na godišnjem nivou.



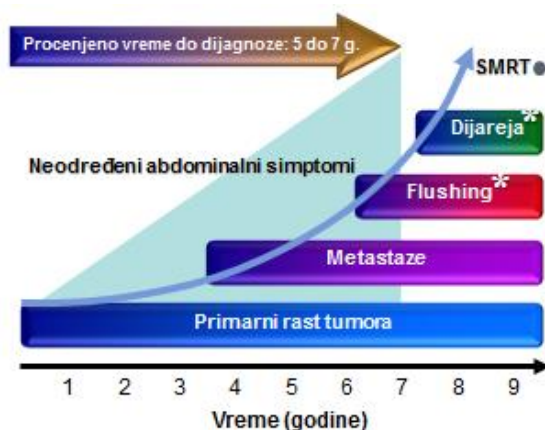
Slika 1.2. Incidencija neuroendokrinih tumora (Modifikovano prema Yao JC, et al. *J Clin Oncol.* 2008;26:3063-3072.)<sup>24</sup>

## 1.2. Kliničke manifestacije i endokrinološki pristup kod neuroendokrinih tumora pankreasa

Neuroendokrini tumori pankreasa u novije vreme postaju sve značajniji kako sa kliničkog tako i sa istraživačkog stanovišta. Na osnovu produkcije i sekrecije hormona dele se na dve grupe. Prvoj grupi pripadaju neoplazme čije ćelije produkuju i sekretuju glikopeptidne hormone i biogene amine, a druga grupa uključuje tumore koji produkuju steroidne hormone.

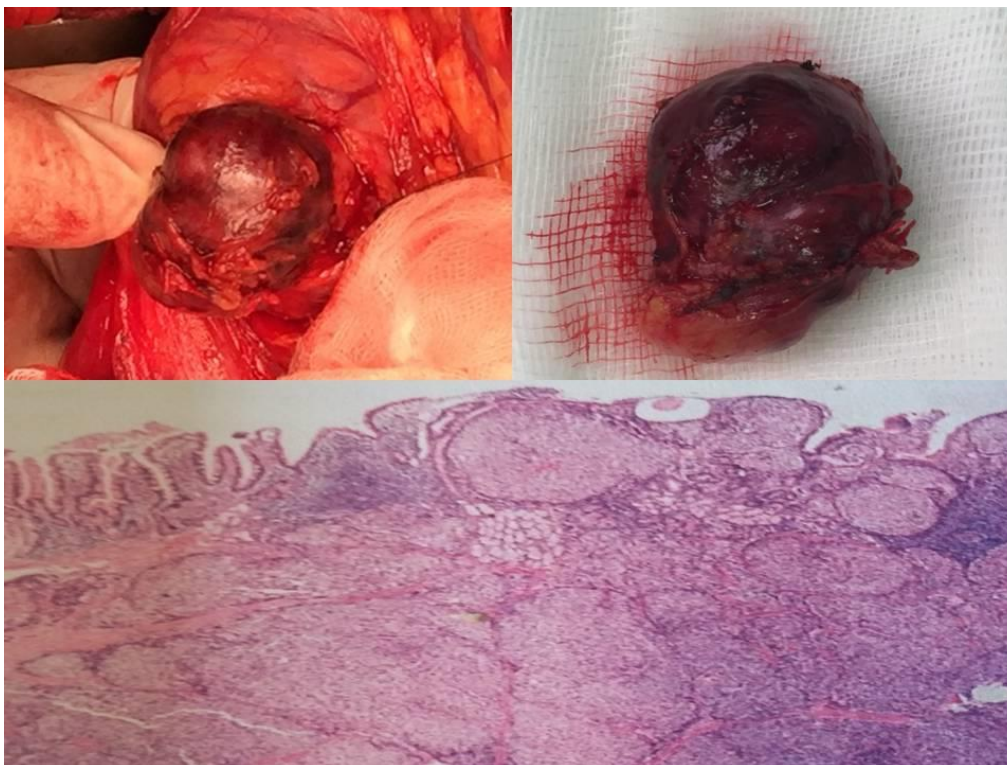
Klinička slika GEP-NET može biti sasvim atipična, karakteriše se pojavom bolova, mučnine ili povraćanja, čak i bez postojanja jasne kompresivne lezije, vidljive dostupnim imidžing metodama, ili tipičnim simptomima hormonske hipersekrecije, odnosno simptomima izazvanim parakrinim, autokrinim ili endokrinim delovanjem hormona, biogenih amina, citokina i faktora rasta.<sup>1</sup>

Funkcionalni neuroendokrini tumori klinički su obeleženi simptomima hormonske hipersekrecije. Oko 10% pacijenata sa karcinoidnim tumorima manifestovaće simptome karcinoidnog sindroma, koji gotovo uvek označava postojanje metastaza u jetri. Sindrom je posledica otpuštanja serotonina, citokina, faktora rasta i vazoaktivnih supstancija u sistemsku cirkulaciju, a praćen je pojavom dijareje i *flushing*-a, bronhospazmom, te konačno popuštanjem desnog srca zbog valvularnih promena na trikuspidalnom i plućnom zalisku u sklopu delovanja faktora rasta i serotonina iz tumorskog tkiva.<sup>25</sup>



Slika 1.3. Simptomi karcinoidnog sindroma

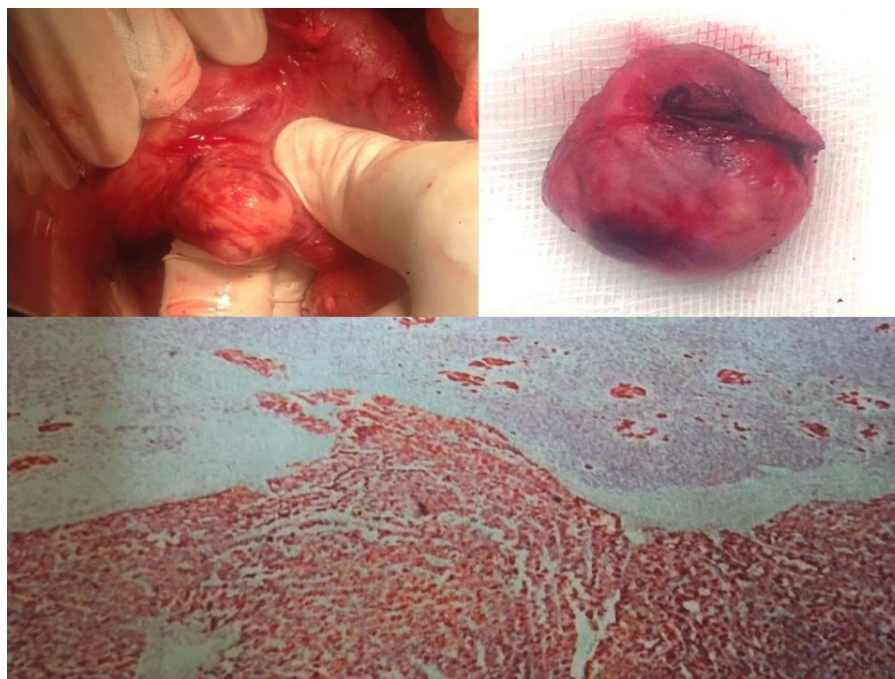
**Insulinomi**, neuroendokrini tumori koji luče insulin, karakterišu se pojavom hipoglikemija. Insulinom je tumor porekla B ćelija pankreasa. Dovodi do hiperinsulinizma i hipoglikemije. Solitarni insulinom se javlja od 20-te do 50-te godine života sa približno istom učestalošću kod osoba oba pola. Obično je smešten ispod kapsule u telu i repu pankreasa. Dijametar ovog tumora se kreće od 0,5-2cm, crvenobraon boje, a od okolnog tkiva pankreasa je odvojen vezivno-tkivnom kapsulom. Dijagnostički kriterijumi uključuju serumske vrednosti glukoze  $<3.0$  mmol/l, insulina  $\geq 3.0$  mU/ml, C peptida  $\geq 0.6$  ng/ml i proinsulina  $\geq 5.0$  pmol/l. S obzirom na to da sekretuje insulin, klinički se manifestuje epizodama oštećenja nervnog i vazomotornog sistema sa psihijatriskim, vazomotornim i gastrointestinalnim simptomima.<sup>10</sup> Histološki, ovaj tumor je građen od grupa, traka i solidnih polja svetlih poligonalnih ćelija. Jedra ćelija ovog tumora su okrugla, pravilna i centralno položena. Mitoze su retke. Elektronskom mikroskopijom u ćelijama tumora se nalaze sekretorne granule karakteristične za B ćelije endokrinog pankreasa. Između plaža tumorskih ćelija smešteni su vaskularni prostori i kapilarni krvni sudovi. U ovom tumoru se mogu naći fibroza, hijalina degeneracija i kalcifikacija, naročito u slučajevima kada oni traju tri ili više godina. Multipli insulinomi se javljaju u 10% slučajeva, obično u okviru multiple endokrine neoplazije (MEN) tip 1. Imaju iste makroskopske i histološke karakteristike kao solitarni insulinom. Maligni insulinom se javlja u 10% svih insulinoma. Ovaj tumor ne nastaje malignom transformacijom benignog insulinoma, uvek je u pitanju primarni maligni tumor pankreasa. Odlikuje se brzim rastom i promerom većim od 3cm. Maligni insulinom nije jasno odvojen od okolnog tkiva, sivo-bele je boje, sa nekrozama i krvavljenjima. Histološki se odlikuje ćelijskim polimorfizmom uz prisustvo džinovskih malignih ćelija, invazijom okolnog tkiva i tumorskih tromboza u krvnim sudovima kapsule. Jedini siguran dokaz za malignitet insulinoma je prisustvo metastaza u limfnim čvorovima oko pankreasa, u omentumu ili bilo gde u organizmu.<sup>26</sup>



Slika 1.4. Insulinom (Arhiva Prve hirurgijske klinike)

**Pankreasni gastrinomi** su solitarni tumori obično manji od 2cm u prečniku, sa najčešćom lokalizacijom u glavi pankreasa, sekretuju gastrin i prekursore gastrina. Radi se o retkom tumoru, sa godišnjom incidencijom od 1-3 na 1.000.000-<sup>10</sup>. Javlja se kod osoba oba pola, nešto češće kod muškaraca, uglavnom u petoj deceniji života. Najveći broj gastrinoma je sporadična bolest, mada mogu biti udruženi sa MEN 1. Gastrinomi zbog povišenog nivoa gastrina dovode do krvarenja iz digestivnog trakta i dijareja u sklopu *Zollinger-Ellisonovog* sindroma.<sup>16</sup> Sumnja na postojanje gastrinoma uvek se postavlja u slučajevima rezistentnih ili multiplih peptičnih ulceracija na želucu. Biohemijska dijagnoza postavlja se na osnovu povišenog nivoa gastrina u serumu >1000pg/ml, uz nalaz gastičnog pH >2. U upotrebi je i provokativni test intravenske infuzije sekretina ili kalcijum glukonata. Lokalizacija gastrinoma detektuje se *Multiple detector computed tomography* (MDCT) pregledom, magnetnom rezonancijom, oktreoskenom ili endoskopskom ultrasonografijom. Približno 50-60% gastrinoma je lokalizovano u pankreasu, a 60-70% gastrinoma ima maligni karakter. Rizik od metastaza u limfnim nodusima i jetri zavisi od veličine tumora. Progresija gastrinoma je

relativno spora, tako da se petogodišnje preživljavanje beleži u 65% slučajeva, a desetogodišnje u 50%.



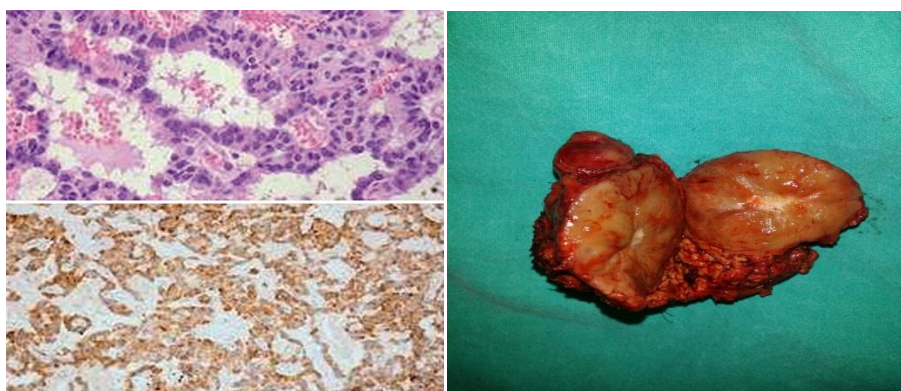
Slika 1.5. Pankreasni gastrinom (Arhiva Prve hirurške klinike)

**Glukagonom** je redak tip funkcionalnog pNET sa incidencijom 1 na 20 miliona ljudi godišnje. Dijametar glukagonoma veoma varira i kreće se u rasponu od 2-25cm. Može biti solitaran i multipli. Dominantno je lokalizovanu repu pankreasa, mada su makroskopski izgled i histologija identične sa insulinomom. Glukagonom je praćen povećanjem nivoa glukagona u serumu, a simptomi se manifestuju uz povišene vrednosti glukagona od oko 1000pg/ml. kada se prezentuju pojavom šećerne bolesti, stomatitisom, migrirajućim nekrolitičkim eritemima i dijarejom.<sup>26</sup>

Kod asimptomatskih pacijenta sa visokim nivoom glukagona treba imati u vidu familijarnu hiperglukagonemiju i *Mahvash*-ovu bolest. Maligni glukagonom je češći od malignog insulinoma, kod 60-70% pacijenata u vreme postavljanja dijagnoze postoje metastaze u limfnim nodusima i jetri.

**VIPomi** su retki tumori koji zboglučenja vazoaktivnog intestinalnog polipeptida (VIP) dovode do *Verner-Morrisonovog* sindroma praćenog pojavom vodenastih stolica i

hipokalijemije. VIPoma sindrom je poznat kao i *watery diarrhea, hypokalemia, and achlorhydria (WDHA)* sindrom. VIPomi su neoplazme sa incidencijom 1 na 10 miliona godišnje. Obično se detektuju u petoj dekadi života sa blagom dominacijom kod ženskog pola. Približno 90% ovih tumora je lokalizovano u telu i repu pankreasa, najčešće su solitarni, a dijametar im se kreće od 1-7cm. Mnogi VIPomi su veći od 2cm u vreme postavljanja dijagnoze i praćeni su tipičnim simptomima. Vazoaktivni intestinalni polipeptid dostiže vrednosti i do 5000pg/ml.<sup>16</sup> Inicijalni medicinski tretman VIPoma podrazumeva nadoknadu tečnosti, korekciju elektrolitnog disbalansa i acidoze, a upotreba somatostatina u terapiji inhibira dijareju.



Slika 1.6. VIPom (Arhiva Prve hirurške klinike)

**Somatostatinom**, solitaran, najčešće maligni tumor, obično pozicioniran u periampularnoj regiji pankreasa uočava se između pete i sedme decenije života. Histološki ga odlikuje nalaz psamoznih telašaca u solidnom ili trabekularnom tipu tumora. Somatostatinoma sindrom je nespecifičan i teško se dijagnostikuje (dijabetes, gubitak na telesnoj masi, steatoreja, hipohlorhidrija, holelitijaza).

**Ostali funkcionalni pNET**. Funkcionalni pNET opisuju ACTH-omi (*Adrenocorticotropin hormone*) udruženi sa Kušingovim sindromom, GHRH pNET (*Growth hormone releasing hormone*) izazivaju akromegaliju, dok serotonin pozitivni pNET izazivaju karcinoidni sindrom. Mnogi od ovih tumora su solitarni i velikih dimenzija sa metastazama u limfnim žlezdama i jetri u momentu detekcije. Prognoza ovih tumora je najčešće loša.<sup>26</sup>

Sekrecija hormona može biti i povremena, pa je i propratna simptomatologija intermitentna. Zbog istovremenog postojanja i nekoliko klonova ćelija sa različitim sekretornim potencijalom nije začuđujuća niti dramatična promena kliničke slike, a poznati su i slučajevi primarnih tumora, kao i njihovih metastaza koji su se razlikovali po izlučenom hormonskom produktu, što je kod sporadičnih neuroendokrinih tumora povezano sa lošijim ishodom bolesti. Mogućnost da ćelije GEP-NET luče delove hormona ili njihove prekursore, za posledicu ima nepredvidive učinke.<sup>27,28</sup>

Na osnovu embriogenetskih karakteristika, neuroendokrini tumori su podeljeni na tumore prednjeg creva (*foregut*), gde spadaju tumori želuca, duodenuma, proksimalnog jejunuma i pankreasa, srednjeg creva (*midgut*), što se odnosi na tumore distalnog jejunuma, ileuma, apendiksa i cekuma i zadnjeg creva (*hindgut*), tj. tumore kolona i rektuma. Osobenost kliničke slike neuroendokrinih tumora prednjeg creva, smeštenih u želucu, ogleda se pojavom tzv. "atipičnog karcinoidnog sindroma" koji uključuje generalizovani *flushing*, edeme, lakrimaciju, astmu i dijareju zbog viška histamina. Inače, neuroendokrini tumori želuca tipa 1 povezani su sa atrofičnim gastritisom i pernicioznom anemijom, dok se tip 2 nalazi u sklopu MEN-1, a izaziva *Zollinger-Ellisonov* sindrom. Većina neuroendokrinih tumora duodenuma dijagnostikuje se slučajno, uglavnom su simptomi koji vode u dijagnostiku dispepsija, a retko krvarenje iz gornjeg dela digestivnog trakta.<sup>16</sup>

Neuroendokrini tumori srednjeg creva često se identifikuju slučajno ili u sklopu potrage za primarnim mestom tumora kod postojanja metastaza u jetri. Neuroendokrini tumori pankreasa u 15-30% pacijenata javljaju se u sklopu MEN-1 sindroma, kao nefunkcionalni tumori u početnim stadijumima, a tek kasnije, obično iza 40-te godine života postaju funkcionalni, najčešće gastrinomi ili insulinomi sa propratnom hipersekretornom simptomatologijom. Ako se javljaju u sklopu *von Hippel Lindau*-ove bolesti, pNET najčešće ostaju nefunkcionalni.<sup>29</sup> Najteža manifestacija neuroendokrinih tumora su hipersekretorne krize, izazvane naglim otpuštanjem veće količine citokina, faktora rasta, serotonina, histamina i vazoaktivnih supstanci, najčešće prilikom manipulacije tumorom, tokom anestezije ili operativnog zahvata, koje mogu završiti fatalno, usled hiper- ili hipotenzije, protraovanog bronhospazma ili tako što dovode do malignih aritmija.<sup>30</sup>

**Sindromi multiple endokrine neoplazije** su relativno retki nasledni sindromi koji pokazuju autozomno-dominantni način transmisije sa inkompletnom penetracijom, nisu uvek familijarni jer je moguća i sporadična pojava, prezentuju se poliglandularnom endokrinom hiperplazijom ili tumorima. Zbog varijabilnosti kliničke ekspresije i usled slabe penetracije, neke od kliničkih manifestacija nedostaju ili su metahrone, nekada su poremaćaji diskretni ili afunkcionalni, a postoje sekundarne promene, pa je dijagnostika često otežana. Zato je neophodno sistemsko ispitivanje ceokupnog endokrinološkog statusa. Najčešći i najbolje proučen je MEN 1 ili *Wermerov* sindrom, koji se naziva i „3P sindrom“ jer zahvata tri „P“ žlezde, pratileoidnu, pankreas i pituitarnu. Iako postoje sporadični slučajevi, naslednost je dominantan patogenetski faktor. Retko se ispoljava u detinjstvu, nekada čak u sedmoj životnoj deceniji. Ipak, 95% pacijenta ispolji hiperparatireoidizam pre tridesete godine, što može upućivati na ovaj sindrom. Malignitet je redak pre treće decenije života i obično je povezan sa pankreasnim ili timusnim tumorima. Terapija izbora je hirurška.<sup>26</sup>

### **1.3. Patohistološke karakteristike neuroendokrinih tumora**

Neuroendokrini tumori čine heterogenu grupu tumora koji potiču od najmanje 15 različitih vrsta pluripotentnih enteroendokrinih ćelija difuznog endokrinog sistema (DES), rasprostranjenih duž ostrvaca pankreasa i gastro-intestinalnog trakta, tzv. gastroenteropankreatični neuroendokrini tumori (GEP-NET).<sup>1</sup>

Navedene tumore povezuju karakteristične biološke odlike, posebno mogućnost sinteze i izlučivanja neurotransmitera, neuromodulatora i neuropeptidnih hormona, važnih za održavanje homeostaze organizma. Ćelije neuroendokrinih tumora, osim što poseduju elemente endokrine diferencijacije, takođe karakterišu i imunohistohemijski znaci, poput neuron-specifične enolaze (NSE),<sup>31</sup> protein-genskog produkta 9.5 (PGP 9.5)<sup>32</sup> i adhezivnih molekula neuralnih ćelija (NCAM).<sup>33</sup> Od posebne su važnosti markeri smešteni u endokrinim granulama visoke gustine poput hromogranina A (CgA), o ATP-u zavisnim monoaminski vezikularni transporteri 1 i 2 (VMAT 1 i VMAT 2)<sup>34</sup>, protein p55 i sinaptički vezikularni protein 2 (SV2) i sinaptofizin, obeležje (tkivni marker) locirano u mikrovezikulama nalik na sinaptičke.<sup>35</sup> Pojedine vrste neuroendokrinih



tumora, tzv. funkcionalni NET u unutrašnjim ćelijskim granulama sadrže i hormone, koji oslobađanjem u cirkulaciju izazivaju karakteristične hipersekretorne sindrome.<sup>36</sup> Ćelije neuroendokrinih tumora na membranama imaju receptore za faktore rasta, koji sintetišu i izlučuju citokine i faktore rasta koji, delujući autokrino i parakrino utiču na rast tumorskog tkiva, ali izazivaju i promene okolnog, zdravog tkiva.<sup>37,38</sup>

Danas su istraživanja primarno usmerena na analizu polimorfizama gena za citokine i faktore rasta, koji su najverovatnije uključeni u nastanak i/ili napredovanje brojnih sporadičnih tumora. Posebna pažnja se posvećuje polimorfizmima u bazi smeštenoj najčešće u promotorskim regijama gena koji menjaju nivo transkripcije, odnosno utiču na konačnu količinu proteinskog produkta u serumu i tumorskom tkivu obolelih.<sup>38, 39</sup> U centru interesovanja su citokini, odnosno faktori rasta čija je uloga dokazana u zapaljenju (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6), imunosupresiji (IL-0) i angiogenezi (VEGF, IL-8, IL-10). Prema brojnim istraživanjima nosioci navedenih polimorfizama imaju i veću sklonost ka obolevanju od pojedinih vrsta tumora.

Na ćelijama neuroendokrinih tumora nalaze se i receptori za somatostatin, ali i druge peptide, preko kojih je moguće ostvariti inhibitorni efekat na sekreciju hormona i biogenih amina, što ima velike kliničke implikacije kako u dijagnostici tako i u lečenju neuroendokrinih tumora pankreasa.<sup>39,40</sup> Određene sličnosti neuroendokrini tumori dele i sa hromofobnim tumorima hipofize, tumorima paratireoidnih žlezda, adrenomedularnim, odnosno kateholamin-sekretujućim tumorima poput feohromocitoma, paraganglioma, ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma ili neuroblastoma, sa kojima se ponekad udružuju u karakteristične sindrome multiple endokrine neoplazije.<sup>41,42,43</sup> Mada su neuroendokrini tumori najčešće solitarni, osim u sklopu sindroma multiple endokrine neoplazije tip-1 (adenomi hipofize i paratireoidnih žlezda, adrenokortikalna hiperplazija, kao i fibromi ili lipomi kože, te neuroendokrini tumori) pojavljuju se i u sindromima poput neurofibromatoze tip-1 (fibromi kože, *cafe-au-lait* pege, neuroendokrini tumori) i *von Hippel Lindau*ove bolesti, koja uz neuroendokrine tumore, i to najčešće nefunkcionalne neuroendokrine tumore pankreasa, obuhvata i hemangioblastom CNS-a i oka, karcinom bubrega i feohromocitom.<sup>44</sup>

Od početnog prepoznavanja neuroendokrinih tumora kao karcinoida i tumora APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*) sistema<sup>6</sup> do danas izmenio se

popriličan broj klasifikacija i naziva. Još uvek je u upotrebi ona *Williamsa* i *Sandlera* iz 1963. godine, gde se neuroendokrini tumori pankreasa i gastrointestinalnog trakta, neuroendokrini tumori pluća koji su dali metastaze u jetru i limfne čvorove u trbuhu prema embriogenetskom poreklu svrstavaju u tumore *prednjeg* (bronh, pluća, timus, želudac, pankreas, žučna kesa, duodenum), *srednjeg* ( jejunum, ileum, apendiks i ascendentni kolon) i *zadnjeg* creva (kolon transverzum, descendentni kolon i rektum).<sup>26</sup> Naziv karcinoid danas se koristi isključivo za neuroendokrine tumore porekla srednjeg creva koji se manifestuju lučenjem serotonina i mogu dovesti do tzv. karcinoidnog sindroma.<sup>45</sup>

Po svojim histološkim karakteristikama dobro diferentovani tumori zadržavaju izgled gredica, žlezda ili pak tumorskih gnezda, ćelije su uglavnom monomorfne, bez ili sa oskudnom atipijom, niskog mitotskog i proliferativnog indeksa.<sup>46</sup> Slabo diferentovani NET uglavnom su solidne građe sa izraženim centralnim nekrozama, visokim stepenom atipije ćelija, visokog mitotskog i proliferativnog indeksa. Najčešće je u takvim tumorima oskudna imunoreaktivnost na hromogranin A (CgA), a dolazi do nakupljanja nuklearnog proteina p53. Takođe, imunohistohemijska reakcija je često pozitivna na sinaptofizin, CD56, a u oko 20% slučajeva i na c-kit, ali bez aktivne mutacije u eksonu 11.<sup>47,48,49</sup> Za sada se u kliničkoj proceni ponašanja neuroendokrinih tumora porekla srednjeg creva najkorisnijim pokazalo merenje veličine i pozicija primarnog tumora, zatim procena maligniteta, odnosno u daljem terapijskom pristupu treba voditi računa o tumorskoj invaziji okolnih struktura, lokalnih limfnih čvorova, perivaskularnoj i perineuralnoj infiltraciji, postojanju nekroza i ćelijske atipije, broju mitozama i imunohistološkim karakteristikama koje upućuju na gubitak diferentovanosti neuroendokrinih tumora.

Kako je poznato, najveći broj pNET ima solidnu građu, oni se veoma retko javljaju kao cistični entitet. Prvi put opisan 1940.godine, poslednjih godina postoje izveštaji o ispitivanju većih serija cističnih pNET.<sup>110</sup> Izveštaji koji se odnose na incidencije cističnih pNET iznose podatke da se javljaju u opsegu od 9,5% do 11,5% svih pNET. Patofiziologija cističnih pNET za sada je nerazjašnjena, neki autori zastupaju hipotezu da nastaju iz solidnih tumora kao rezultat nekroze i hemoragije sa razvojem ciste, ili malignom degeneracijom pseudociste. Druge studije ukazuju na to da su cistični pNET

posebna grupa tumora koja nastaje ishemijom i nekrozom, pri čemu je pridodat postulat po kojem se pNET u početku razvija kao visoko vaskularizovana neoplazma u kojoj nastaju intralezione hemoragije koje indukuju cističnu degeneraciju.

### **1.3.1. Značaj genetskih promena u GEP-NET**

Molekularni profil endokrinih tumora creva i pankreasa, na osnovu dosadašnjih iskustava je različit i zahteva da budu shvaćeni kao dva različita entiteta. Nema molekularnih markera koji sa sigurnošću razlikuju benigne od malignih lezija. Iste genetske greške i isti geni učestvuju u onkogenezi sporadičnih i naslednih tumora. Verovatno je da će se u bliskoj budućnosti otkriti nove genetske greške u ovim tumorima, ali još uvek nije jasno definisano mesto već poznatih mutacija. Ponavljane i poznate kombinacije tumora u sporadičnoj bolesti i hereditarnim sindromima ukazuju na postojanje zajedničkih puteva u onkogenezi.<sup>26</sup>

#### 1.4. Klasifikacija, stadijum tumorske bolesti (stejdžing), stepen histološkog maligniteta (gradus) neuroendokrinih tumora pankreasa

Tabela 1.1. Definicije: klasifikacija, gradus i stadijumtumora

<i>Klasifikacija</i>	poreklo, karakteristike tumora, ponašanje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Različiti NET klasifikacioni sistemi (WHO, ENETS, AJCC) uzimaju u obzir različite karakteristike tumora</li> </ul>
<i>Gradus</i>	stepen histološkog maligniteta, nasledna biološka agresivnost
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nizak stepen maligniteta</li> <li>- umereni stepen maligniteta</li> <li>- visok stepen maligniteta</li> <li>- Prognostički - može biti nezavistan od stadijuma tumora</li> </ul>
<i>Stadijum</i>	raširenost bolesti
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zahvaćenost organa, lokalno invazivno, metastatsko, itd.</li> <li>- Prognostički - može biti nezavisan od gradusa tumora</li> </ul>

(Modifikovano prema Klöppel G, et al. *Ann Ny Acad Sci.* 2004;1014:13-27. Rindi G, et al. *Virchows Arch.* 2007;451:757-762)

Savremena saznanja, kao i bolje razumevanje pNET, njihova tumorogeneza i molekularna patogeneza još uvek nisu do kraja razjašnjene. Ovo je dovelo do izvesne konfuzije u sistemu klasifikacije ovih tumora. Klasifikacioni sistemi omogućavaju stratifikaciju rizika pacijenta i donošenje odluke o optimalnom načinu lečenja. Svetska Zdravstvena Organizacija (WHO) je 2000. godine odredila jasnu razliku između dobro-diferentovanih i slabo-diferentovanih neuroendokrinih karcinoma (NEC). Od 2000. godine u upotrebi je klasifikacija Svetske zdravstvene organizacije koja objedinjuje veličinu, patohistološka obeležja i tumorsku invazivnost.<sup>50</sup> Prema navedenoj klasifikaciji prepoznato je pet različitih kategorija neuroendokrinih tumora uključujući: „čiste“ endokrine tumore, mešovite egzokrino-endokrine tumore i lezije nalik tumorima. Navedena klasifikacija se temelji na novim konceptima i daje uvid u funkcionalnost i

kliničke karakteristike neuroendokrinih tumora. Tumori su klasifikovani prema primarnoj lokalizaciji, patološkim (veličina tumora, broj mitoz, histološki dokazana angioinvazivnost i metastaze) i kliničkim karakteristikama (postojanje klinički prepoznatljivog sindroma), a dodatno, bez obzira na lokalizaciju, klasifikuju se u: dobro diferentovane endokrine tumore benignog ili nesigurnog ponašanja, zatim dobro diferentovane endokrine karcinome niskog stepena maligniteta, slabo diferentovane endokrine karcinome sa visokim stepenom maligniteta i konačno mešovite endokrino-egzokrine tumore i lezije nalik tumorima.<sup>51</sup>

Tabela 1.2. *Grading* pNET prema klasifikaciji predloženoj od strane ENETS-a a uvedenoj od strane WHO 2010. godine

WHO klasa	Definicija	Gradus	Mitoze	Ki67%
<b>I</b>	NET	G1	<2	≤2
<b>II</b>	NET	G2	2-20	3-20
<b>III</b>	NEC	G3	>20	>20
<b>IV</b>	MANEC	Nedeterminisan	Nedeterminisan	Nedeterminisan
<b>V</b>	Tumoru slične lezije	Nedostupan	Nedostupan	Nedostupan

Klasifikaciona shema je unapređena 2006-2007. godine usvajanjem gradirajućeg sistema Evropskog udruženja za za neuroendokrine tumore (ENETS) baziranom na proliferativnom indeksu tumorskog antigena i markera ćelijske proliferacije Ki-67, nezavisnom od stradijuma tumora.<sup>55</sup> Na taj način, Ki-67 indeks ispod 2% odgovara neuroendokrinom tumoru G1, Ki-67 od 2-20% odgovara NET G2, dok Ki-67 iznad 20% odgovara neuroendokrinom karcinomu (NEC) G3. Shodno iznesenom, pankreasni NET su obično klasifikovani u odnosu na gradus prema WHO 2010 klasifikaciji i stadijum po TNM obrascu, definisanom TNM stejdžing sistemom. Danas su prihvaćena dva TNM stejdžing sistema za pNET.<sup>52</sup> Prvi je predložen od strane IUCC/AJCC/WHO i u upotrebi je u severno-američkom regionu, dok je drugi predložen od strane ENETS i predominantno se koristi u Evropi. Nekoliko kliničkih studija je pokazalo upotrebnu vrednost ENETS TNM stejdžing sistema. U nedavnoj studiji, *Rindi* i saradnici su izneli stav da je ENETS TNM stejdžing sistem superiorniji u odnosu na

UICC/AJCC/WHO2010 TNM stejdžing sistem u pogledu prognostičke stratifikacije za pacijente sa pNET.<sup>52</sup>

Tabela 1.3. ENETS TNM stejdžing vs UICC/AJCC/WHO 2010 stejdžing

	ENETS			UICC/AJCC/WHO 2010			
<b>T definicija</b>							
<b>Tx</b>	Primarni tumor se ne može proceniti			Primerni tumor se ne može proceniti			
<b>T0</b>	Nema dokaza o primarnom tumoru			Nema dokaza o primarnom tumoru			
<b>Tis</b>	na			Karcinom <i>in situ</i>			
<b>T1</b>	Tumor ograničen na pankreas, veličina < 2cm			Tumor ograničen na pankreas, najvećeg dijametra do 2cm			
<b>T2</b>	Tumor ograničen na pankreas, veličina 2-4cm			Tumor ograničen na pankreas, najvećeg dijametra većeg od 2cm			
<b>T3</b>	Tumor ograničen na pankreas, veličina >4cm, ili infiltriše duodenum ili bilijarni duktus			Tumor se širi izvan pankreasa, ali bez zahvatanja celijačnog stable ili gornje mezenterične arterije			
<b>T4</b>	Tumor infiltriše susedne organe (želudac, slezinu, kolon, nadbubrežnu žlezdu), ili zid velikih krvnih sudova (celijačno stablo, gornja mezenterična arterija)			Tumor infiltriše celijačno stablo ili gornju mezenteričnu arteriju (neresektabilni primarni tumor)			
<b>N definicija</b>							
<b>Nx</b>	Nepoznato			Nepoznato			
<b>N0</b>	Nema metastaza u regionalnim limfnim nodusima			Nema metastaza u regionalnim limfnim nodusima			
<b>N1</b>	Metastaze u regionalnim limfnim nodusima			Metastaze u regionalnim limfnim nodusima			
<b>M definicija</b>							
<b>Mx</b>	Nepoznato			Nepoznato			
<b>M0</b>	Nema udaljenih metastaza			Nema udaljenih metastaza			
<b>M1</b>	Udaljene metastaze			Udaljene metastaze			
<b>Definicija stejdžinga</b>							
<b>Stadijum 0</b>	na			<b>Stadijum 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadijum I</b>	T1	N0	M0	<b>Stadijum IA</b>	T1	N0	M0
<b>Stadijum IIa</b>	T2	N0	M0	<b>Stadijum IB</b>	T2	N0	M0
<b>Stadijum IIb</b>	T3	N0	M0	<b>Stadijum IIA</b>	T3	N0	M0
<b>Stadijum IIIa</b>	T4	N0	M0	<b>Stadijum IIB</b>	T4	N1	M0
<b>Stadijum IIIb</b>	Bilo koji T	N1	M0	<b>Stadijum III</b>	T1-T3	Bilo koji N	M0
<b>Stadijum IV</b>	Bilo koji T	Bilo koji N	M1	<b>Stadijum IV</b>	Bilo koji T	Bilo koji N	M1

Modifikovano prema Rindi et al, Sobin et al, Boman and Carneiro

Finalna klasifikacija pNET je bazirana na histopatološkom pregledu. Histopatološki izveštaj treba da uključuje minimalni set kriterijuma koji se sastoji od:

1. makroskopski opis hirurškog preparata sa tačnim anatomskim mestom, udaljenošću od linija resekcije i veličinom lezije
2. mikroskopski opis sa imunohistohemijom, brojem mitozama, Ki-67 indeksom, statusom limfnih čvorova i marginama i
3. dijagnozu sa razlikovanjem NEC i NET, gradusa i TNM statusa.<sup>53,54</sup>

Kako bi se na adekvatan način standardizovali patološki nalazi, Američko udruženje patologa (*College of American Pathologists* - CAP) je dalo preporuke za korišćenje CAP- pNET protokola. Imunohistohemijsko bojenje za hromograninA, sinaptofizin, Ki-67 indeks i citokeratin markere treba sprovesti na svim sumnjivim pNET. Ki-67 indeks procenjuje stepen proliferacije ćelija u datoj ćelijskoj populaciji i procenjuje se na osnovu pregleda 2000 tumorskih ćelija unutar zona najjačeg imunohistohemijskog vezivanja.<sup>54</sup>

#### **1.4.1. Terminologija**

Karcinoid, apudom, insulinom, glukagonom, tumori difuznog endokrinog sistema, endokrini karcinom, dobro diferentovani endokrini tumor, dobro diferentovani endokrini karcinom, slabo diferencirani endokrini karcinom, neuroendokrini karcinom malih ćelija, neuroendokrini karcinom velikih ćelija su termini koji su korišćeni da opišu sve neuroendokrine neoplazme pankreasa. Ovo su zaista termini koji se koriste u klasifikacijama razvijenim od 1980. godine od strane Svetske Zdravstvene Organizacije (WHO).<sup>56,57,58</sup>

Svi prethodni WHO klasifikacioni sistemi bazirani su na morfološkim i funkcionalnim parametrima kao što su veličina tumora, lokalna invazija i prisustvo metastaza. Sadašnja WHO klasifikacija se zasniva na kategorizaciji i gradiranju kao posebnoj potrebi za ispitivanje i lečenje.<sup>52</sup> Razlozi za takav izbor izvedeni su iz potrebe za standardnim merama kod pacijenata sa neuroendokrinim tumorima, podjednako kao i za sve ostale vrste malignih oboljenja. Podrazumeva se da sve neuroendokrine neoplazme imaju maligni potencijal koji je dodatno definisan stadijumom i gradusom. Usvojen je termin

"*tumor*" da obuhvati sve graduse neuroendokrinih neoplazmi, s obzirom na njegov širok, iako specifičan značaj nezavisnog rasta. Usvojen je pridev "*neuroendokrini*", da opiše prisustvo zajedničkih neuralnih antigena, kako je primećeno u normalnim epitelnim ćelijama difuznog neuroendokrinog sistema i ćelijama kancera.<sup>58</sup> Termin "*neuroendokrini tumor*" (NET) prihvaćen je za nizak ili srednji gradus neoplazmi i ugrađuje prognostički značaj relativno dobrog preživljavanja koji je merljiv u godinama. Termin "*neuroendokrini karcinom*" (NEC) je usvojen od udruženja za očigledni malignitet što podrazumeva prognostički značaj lošeg preživljavanja merljivog u mesecima.

#### 1.4.2. Klasifikacije

Neuroendokrine neoplazme pankreasa su definisane prema prisustvu ili odsustvu vidljivih hiperfunkcionalnih sindroma.<sup>59</sup> Ako je to slučaj, lezija može biti definisana korišćenjem odgovarajućeg opisa peptid-oma, kao insulinom, kada je hipoglikemija/hiperinsulinemija kao uslov prisutna. Funkcionalni pNET čine oko jedne trećine slučajeva u postojećoj literaturi i uglavnom su niskog do srednjeg gradusa. Najčešći su insulinomi (oko 67% funkcionalnih pNET), slede gastrinomi (11%), glukagonom (6%), VIPom (5,7%), serotonin proizvodi "karcinoidnog" NET (4,5%), i PPoma (4%).<sup>59,60</sup> Drugi tumori, povezani sa neregulisanim stvaranjem raznih hormona (ACTH, kalcitonin, GHRH, grelina, PTK, i somatostatin) su retki i čine oko 4,8% funkcionalnih pNET. Većina neuroendokrinih neoplazmi pankreasa su nefunkcionalni tumori i čine oko 70% prema rezultatima nedavno objavljenih studija.<sup>60</sup> Ovaj fenomen je verovatno posledica povećane difuzije i osetljivosti dijagnostičkih postupaka, usvajanja skrining programa kancera i povećanja svesti o bolesti poput neuroendokrinih tumora. Većina nefunkcionalnih neuroendokrinih neoplazmi pankreasa su sa niskim do srednjim gradusom, računa se (oko 93% slučajeva), dok je samo oko 7% NEC visokog gradusa. Nefunkcionalne neuroendokrine neoplazme prezentuju se lokalnim *mass* simptomima ili se češće otkrivaju slučajno tokom dijagnostičkih procedura koje se izvode zbog drugih kliničkih razloga, uključujući prisustvo udaljenih metastaza. Detekcija nefunkcionalnih pNET zahteva kompleksan protokol dijagnostičkih testova i procedura, a definitivna dijagnoza postavlja se na osnovu patohistologije.



Najčešće su to mali uzorci dobijeni prilikom endoskopske ultrasonografije (EUS), iglene aspiracione biopsije (*Fine Needle Aspiration* - FNA) ili procedurom iglene biopsije tkiva (*Fine Needle Tissue Aspiration* - FNTA).<sup>61</sup> Takav kompleks dijagnostičkih procedura treba da bude prilagođen za svakog pacijenta pojedinačno, nakon multidisciplinarnih kliničkih konsultacija, da minimizira troškove i greške i treba da se obavlja u stručnim referentnim centrima.

Dobro poznata morfološka ograničenja definicija i prognoze neuroendokrinih neoplazmi zahtevali su efikasnije sredstvo. Diferencijacija, osnova prethodne WHO klasifikacije<sup>52,53</sup>, je robustan i familijarni metod za patologe, ipak, iskustveno je zavistan i nosi značajnu dozu subjektivnosti. Dodatno, pokazao se relativno nepouzdanim u predviđanju prognoze za kategoriju „nejasna ponašanja“, što je verovatno najveća frakcija pankreasnih neuroendokrinih neoplazmi.<sup>62</sup> Gradiranje neuroendokrinih neoplazmi je zasnovano samo na proliferaciji merenoj mitotskim indeksom i Ki-67 indeksom. Nivo proliferacije je izabran kao efikasan metod za procenu nastanka karcinoma, što se pokazalo kao i u drugim tipovima karcinoma, čak i kod neuroepitelijalnog tipa.<sup>63</sup> Trostepeni sistem predložen od strane Evropskog udruženja za neuroendokrine tumore (ENETS) danas je široko prihvaćen.<sup>63</sup> Mitoze se broje u delovima sa većom frekvencijom (tzv. „*hot spots*“, vruće tačke) i eksprimirane na po 10 polja (HPF, *high power fields*). Mitotski indeks se određuje na 10 polja velikog mikroskopskog uveličanja (na oko 2mm<sup>2</sup>), pri čemu se procena vrši na najmanje 40 polja u mikroskopskim područjima sa najvećom gustinom mitotske aktivnosti. Mitotski indeks je izabran jer je primenljiv i kod karcinoma višeg gradusa. Ograničenja mitotskog brojanja su takođe poznata i iskustveno priznata, kao i kod drugih tipova karcinoma poput gastrointestinalnih stromalnih tumora (GIST).<sup>64</sup> Ki-67 indeks se meri u zonama sa najvećim nuklearnim brojem, koji broji između 400-2000 ćelija. Ovakav način gradiranja se pokazao efikasnim uprkos heterogenosti karcinoma, *semplinga* i metodološkim ograničenjima.<sup>65,66,67,68</sup> Shvaćeno je da se gradiranje, kao takvo, samo delimično odnosi na informacije dobijene iz morfologije, koje su obično prvi pokazatelji u patološkoj dijagnostici. Prednost koja proizilazi iz prihvatanja sistema gradiranja je ta da pruža relativno jednostavne i ponovljive parametre u kategorizaciji karcinoma. Glavni nedostatak je da označavanje specifičnih slučajeva prema striktnim odrednicama za određene varijable može iznedriti interpretativne probleme za granične slučajeve i za

slučajeve za koje je morfologija obavezna i nedvosmisleno slična. Ovaj aspekt, iako veoma očekivan, može predstavljati problem za patologe. Problem je naročito očigledan kod G3 NEC, koji po definiciji čine neuroendokrini karcinomi visoko proliferativnog indeksa, ali i slučajevi sa klasičnom morfologijom loše diferencijacije, kao i slučajevi koji to nisu, i tako varijabilno podrazumevano su kao dobro, ili bolje rečeno, umereno diferentovani. Posmatrano da su Ki-67 i mitotski indeks kontinuirane varijable, prognostička značajnost je reflektovana kroz povećanje rizika umiranja koji proističe iz arbitrarne definicije. Stoga, očekuje se da slučajevi koji pripadaju istim kategorijama u okviru velikih intervala varijabli mogu imati različitu prognozu. Ovo se naročito odnosi za G3 NEC kategoriju koja obuhvata slučajeve sa Ki-67>20-100% i broj mitoza >20-100 po 10HPF.<sup>69</sup>



Slika 1.7. Odnos stepena histološkog maligniteta pNET

Slika 1.7 ilustruje teoretski odnos između morfološke diferencijacije, gradiranja i stepena maligniteta neuroendokrinih neoplazmi. Shvaćeno je i prihvaćeno da što je niži stepen diferencijacije, očekuje se veći stepen maligniteta.

*Proliferativni indeks* se određuje kao procenat tumorskih ćelija koji pokazuju jasnu intenzivnu nuklearnu ekspresiju Ki-67 (MiB1 antitela), pri čemu se procena vrši u najmanje 2000 ćelija u mikroskopskim područjima sa najvećom gustinom nuklearne ekspresije.

### 1.4.3. Stadijum tumorske bolesti (Stejdžing)

Stejdžing je drugo sredstvo koje je predloženo od WHO 2010. godine, prateći indikacije Internacionalnog udruženja za kontrolu karcinoma (UICC) i podržano od

Američkog udruženja za karcinome (AJCC). U odsustvu neke od zvaničnih stejdžing metoda za neuroendokrine neoplazme bilo koje anatomske lokalizacije, ranije su korišćene sheme za egzokrine tumore pankreasa. ENETS klasifikacioni sistem za neuroendokirne tumore pankreasa se dokazao kao efikasniji u više studija u odnosu na UICC/AJCC.

### **1.5. Biohemijska i morfološka dijagnostika neuroendokrinih tumora pankreasa**

Pored opisane kliničke slike, za dijagnozu funkcionalnih ili nefunkcionalnih pNET obično je neophodno primeniti niz laboratorijskih testova i imidžing dijagnostičkih procedura. Laboratorijske analize, pored analiza serumskih nivoa hormona kod funkcionalnih pNET, podrazumevaju određivanje vrednosti hromogranina A, pankreasnog polipeptida i pankreatina. Povišene vrednosti cirkulišućeg CgA su uočene i kod funkcionalnih i nefunkcionalnih pNET, te se CgA preporučuje kao univerzalni dijagnostički biomarker. Novije studije su pokazale da je CgA važan prognostički faktor, pri čemu visoke vrednosti ukazuju na lošiju prognozu.<sup>52,53</sup> Imidžing dijagnostičke metode uključuju MDCT, MR i EUS u kombinaciji sa FNAB. Inicijalno se kod svih pacijenata preporučuje MDCT dijagnostika, a za detekciju manjih pankreasnih lezija i otkivanje metastatskih promena u jetri se preporučuje MR, jer obezbeđuje veću senzitivnost i specifičnost. Endoskopski ultrazvuk je od velikog značaja u postavljanju dijagnoze zbog iglene biopsije. Funkcionalni imidžing podrazumeva OctreoScan, PET-CT ili DOTATOC.

Dijagnostika neuroendokrinih tumora temelji se na kliničkoj slici, određivanju parametara neuroendokrinih ćelija u serumu i urinu obolelih, lokalizaciji primarnog tumora i udaljenih metastaza dostupnim standardnim i specifičnim imidžing tehnikama te konačno, patohistološkoj i imunohistohemijskoj potvrdi. Serumski, odnosno urinarni markeri neuroendokrinih tumora, presvega hromogranin A (CgA), neuron-specifična enolaza (NSE) i 5-hidroksiindolsirćetna kiselina (5-HIAA), osim što služe za postavljanje dijagnoze NET, korisni su i za praćenje uspešnosti lečenja, a njihove inicijalne vrednosti takođe su važan prognostički pokazatelj.<sup>70,71</sup>

Hromogranin A (CgA) je protein od 49kDa koji se izlučuje u značajnim koncentracijama iz neuroendokrinih ćelija, bez obzira na sekretorni status, što mu daje

naročitu važnost u dijagnostici nefunkcionalnih neuroendokrinih tumora. Vrednosti CgA potrebno je interpretirati sa oprezom kod pacijenata lečenih somatostatinskim analogima, jer navedeni lekovi značajno smanjuju njegovu vrednost.<sup>72</sup> Promene u koncentraciji CgA tada verovatno više ukazuju na izmenjenu sintezu i sekreciju hormona nego na stvarno smanjenje tumorske mase. Kod bolesnika u stabilnoj dozi somatostatinskih analoga konstantni porast CgA posledica je ili gubitka kontrole nad tumorskom sekrecijom ili samog rasta tumora. Naime, vrednosti CgA >75 nmol/l prema nekim istraživanjima vezane su za značajno lošiju prognozu bolesti, a petogodišnje preživljavanje obolelih sa visokim serumskim vrednostima CgA iznosi svega 22% u odnosu na preživljavanje obolelih sa nižim vrednostima CgA koje dostiže i do 63%.<sup>73,74,75</sup> Kao prognostički znak GEP-NET koristi se i neuropeptid K, čija vrednost od 45pmol/l čini se predstavlja prag iznad kojeg se značajno smanjuje preživljavanje obolelih tokom petogodišnjeg praćenja (18%), za razliku od 70% koliko iznosi preživljavanje obolelih sa vrednostima neuropeptida K.<sup>76</sup>

Vrednosti 5-HIAA, metabolita serotonina, pokazatelj su metastatske proširenosti tumora. Povišene vrednosti nalaze se kod metastaza karcinoida u jetri, a veličina uglavnom korelira sa veličinom/brojem metastaza.<sup>76</sup> Nažalost, 5-HIAA je manje informativan znak neuroendokrinih tumora poreklom iz prednjeg i zadnjeg creva. Prema istraživanju *Feldmana* i *O'Dorisia* senzitivnost 5-HIAA kod obolelih sa metastatskim GEP-NET iznosi svega 73%.<sup>77</sup>

Osim navedenih, u dijagnostici NET koriste se još i pankreasni polipeptid (PP), čije visoke koncentracije prate gotovo 80% pNET i 50% karcinoida, zatim humani horionski gonadotropin sa alfa i beta podjedinicom (HCG- $\beta$  i HCG- $\alpha$ ) koji je parametar maligniteta za neuroendokrine tumore prednjeg creva, a u slučaju sumnje na postojanje NET u sklopu sindroma multiple endokrine neoplazije korisno je određivanje parathormona (PTH), kalcitonina, prolaktina, kateholamina i vanilmandelične kiseline (VMA), kortizola i ACTH. Takođe se uz određivanje neuroendokrinih markera određuju i CEA, AFP, CA 19-9.<sup>78,79</sup>

Kod hipersekretornih sindroma određuju se specifični hormoni, najčešće insulin i gastrin. Vrednosti gastrina povećane su i kod pacijenata na terapiji inhibitorima protonske pumpe i kod obolelih od atrofičnog gastritisa. Kod sumnje na insulinom, kako

bi se mogli pravilno interpretirati nalazi, uz insulin i proinsulin se određuju i c-peptid, kao i vrednosti glikemije tokom 72-časovnog testa gladovanja.<sup>80,81</sup>

Povećanje vrednosti citokina i faktora rasta kao obeležja GEP-NET očekuje se u ranoj serološkoj dijagnostici tumora, a dodatno u patohistološkom stejdžingu bolesti, s obzirom na to da polimorfizmi gena menjaju i tkivnu ekspresiju citokina, a time i njihovu koncentraciju u tumorima.<sup>82</sup>

Metode dijagnostičkog imidžinga za otkrivanje neuroendokrinih tumora koriste se u slučaju postojanja kliničke sumnje na NET, zatim kada je cilj ustanoviti primarno mesto tumora kod pacijenata sa već prisutnim metastazama ili u svrhu određivanja progresije bolesti.

Neuroendokrini tumori pankreasa dijagnostikuju se standardnim radiološkim metodama uključujući radiografiju gastroduodenuma barijumskim kontrastom, multidetektorsku kompjuterizovanu tomografiju (MDCT), magnetnu rezonanciju (MR), kao i endoskopskim pregledima (ezofagogastroduodenoskopija) i ultrazvučno transabdominalni i endoskopski ultrazvuk (EUS).

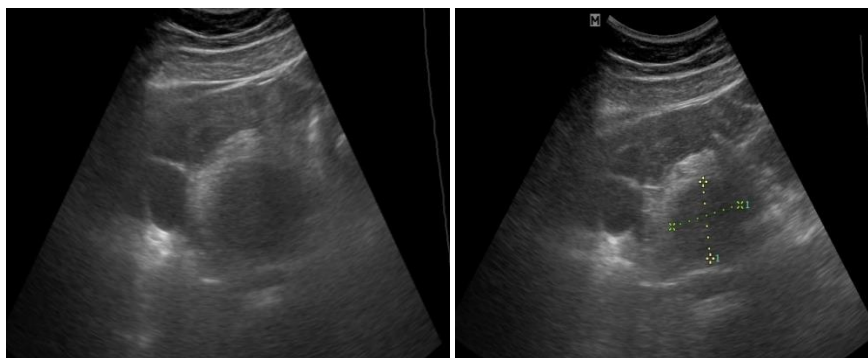
Dijagnostički modaliteti za detekciju funkcionalnih pNET svrstani su u četiri nivoa. Prvi nivo je ultrasonografski pregled abdomena i MDCT pregled, drugi nivo podrazumeva pregled magnetnom rezonancijom i scintigrafska ispitivanja PET-CT (*Positron Emission Tomography – Computed Tomography*), treći nivo je endoskopski ultrazvučni pregled i angiografski pregled, i na kraju četvrti nivo je intraoperativna ultrasonografija.

#### **1.5.1. Prvi nivo: Transabdominalni ultrazvuk (US) i postkontrastni ultrazvuk (CEUS)**

Ultrazvučni pregled abdomena je primarna i veoma korisna dijagnostička metoda u detekciji tumora pankreasa, kako zbog detektabilnih mogućnosti, tako i zbog svoje rasprostranjenosti, neinvazivnosti i znatno manje cene u odnosu na druge senzitivnije imidžing metode. Aplikacija kontrastnog sredstva u novije vreme povećava tačnost transabdominalne ultrasonografije. Osim verifikacije tumorskih promena, glavna

indikaciona područja su detekcija uvećanih limfnih nodusa i otkrivanje udaljenih metastaza.<sup>83</sup>

Mali funkcionalni pNET su dobro ograničene ili ovalne hipoehogene jasno ograničene mase. Senzitivnost ultrazvučnog ispitivanja je visoka (85-95%), osim za retke voluminozne tipove gde se kreće oko 50%, kao i za gastrinome (19-40%) i insulinome 25-64%.

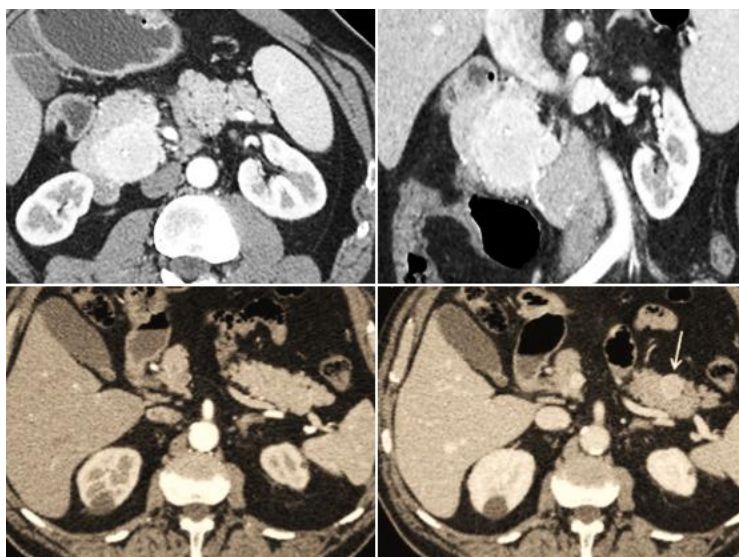


Slika1.8. Ultrasonografski nalaz pNET (Arhiva Prve hirurške klinike)

Dinamička ultrazvučna metoda, upotrebom kontrastnog sredstva koje se aplikuje pod kontrolom ultrazvuka (CEUS, *contrast-enhanced ultrasonography*) se bazira na principu razlike u perfuziji normalnog tkiva pankreasa i tumorskog tkiva. Metoda je brza i efikasna jer daje u realnom vremenu prikaz, odnosno dinamičku sliku postkontrastnog prebojavanja već uočene tumorske mase, zadržavanje kontrastnog materijala u njoj i njegovo ispiranje iz iste. Takođe je od značaja što uočavamo punjenje krvnih sudova koji su nastali *de novo* angiogenezom. Pankreasni neuroendokrini tumori su hipoehogeni i jasno ograničeni, ali aplikacijom kontrastnog sredstva vidi se arterijski protok u detektovanu leziju koja postaje hipervaskularizovana odnosno hiperehogena. Polja koja su u tumoru sa povećanim sadržajem hijalina ili delom nekrotična, neće biti opacifikovana. S obzirom da nam CEUS<sup>84</sup> daje uvid i u stanje jetre putem *blood pool*-a, pravilna upotreba US i CEUS-a smanjuje broj pacijenta koji bi trebali ići na dalje pretrage.

### 1.5.1.1. Multidetektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT)

MDCT predstavlja najzastupljeniju dijagnostičku metodu koja ima primenu kod pacijenta obolelih od pNET. Obično se identifikuju hipervaskularne lezije jasnih granica u odnosu na intaktnu žlezdanu strukturu pankreasa, posebno u venskoj fazi pregleda. Tumori se prezentuju sa dominantno stromalnom komponentom u kojoj se uočavaju fibrohijalne strukture i amiloidni depoziti.<sup>85,86</sup> Mali cistični pNET u portno-venskoj fazi pregleda razlikuju se od većih cističnih tumora po hiperdenznoj perifernoj konturi, dok se veliki pNET (dijametra većeg od 3cm) prikazuju kao heterodenzne mase sa cističnom degeneracijom, nekrozom i hemoragijom. Osetljivost MDCT pregleda raste sa tehnoškom evolucijom, tako da su ranije studije izveštavale o senzitivnosti pregleda od 63%, a u novijim se osetljivost MDCT pregleda kreće oko 95,7%.<sup>85,86</sup>

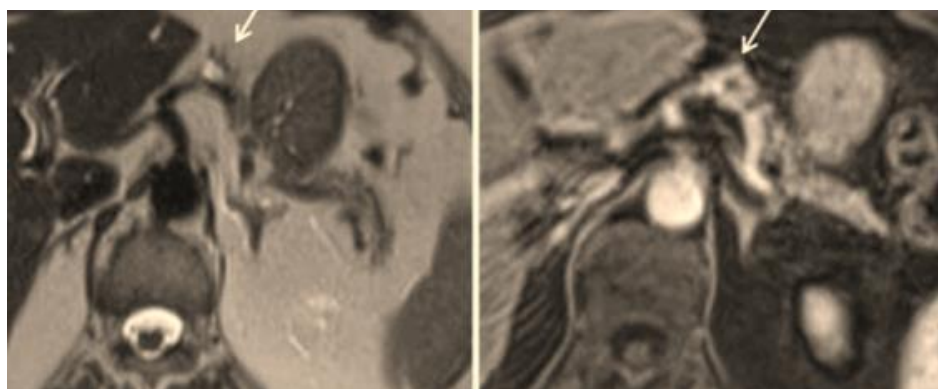


Slika 1.9. MDCT nalaz pNET (Arhiva Prve hirurške klinike)

### 1.5.2. Drugi nivo: Magnetna rezonanca (MR)

Magnetna rezonanca je jedna od trenutno najsavremenijih radioloških dijagnostičkih metoda u dijagnostikovanju morfoloških promena pankreasa. Visoka osetljivost na promene koncentracije vode unutar tkiva u patološkim stanjima, kao i visoka kontrastnost različitih tkiva (što je opet bazirano na količini H<sup>+</sup> jona, odnosno molekula

vode u tkivu), senzitivnost u otkrivanju tumora, njihove lokalizacije i odnosa prema okolnim strukturama, a sve bez upotrebe jonizujućeg zračenja, daje prednost u odnosu na MDCT pregled. Dobijeni snimci se rade u tri ravni pregleda. Glavna indikacija za MR pregled su lokalizovane, nekonkluzivno okarakterisane lezije koje nisu na pravi način detektovane ultrazvučnim i MDCT pregledom<sup>87</sup>. MRCP jasno ukazuje na stanje kanalikurnog sistema pankreasa, kao i odnos tumorske lezije i dukatalnog sistema. Senzitivnost pregleda magnetnom rezonancijom iznosi od 94-95%.<sup>88</sup>



Slika1.10. MRI nalaz pNET (Arhiva Prve hirurške klinike)

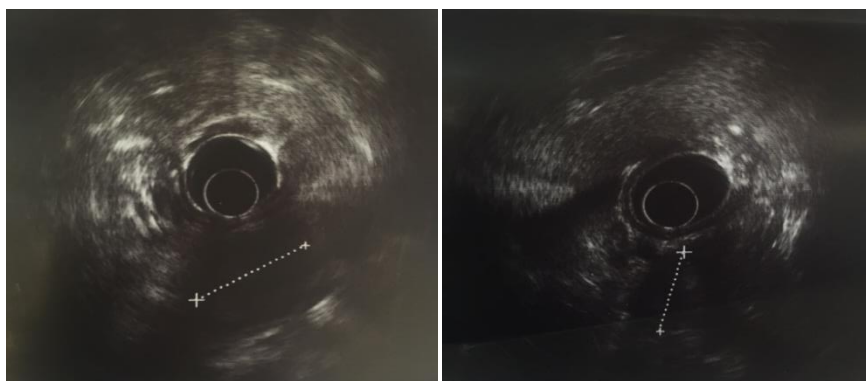
#### 1.5.2.1. Pozitronska emisiona tomografija- CT (PET-CT)

Pozitronska emisiona tomografija (PET-CT) predstavlja hibridnu metodu koja daje uvid u ostale parenhimatozne, luminalne i koštane strukture celog organizma, a tako i u mogućnost detekcije udaljenih i malih metastatskih depozita. To je novija dijagnostička i funkcionalna metoda koja se danas sve češće koristi u dijagnostici, stejdžingu i praćenju mnogih malignih bolesti, uključujući i neuroendokrine tumore pankreasa. Osnovi princip PET-CT-a se bazira na povećanom preuzimanju glukoze, akumulaciji i intenzivnoj glikolitičkoj aktivnosti u malignim ćelijama.<sup>89</sup> Kao radioobeleživač se koristi analog glukoze (*FDG*-2fluoro-2deoksi-D glukoza) obeležen pozitronskim emiterom (fluorin-18). PET ima nekoliko prednosti u odnosu na scintigrafiju. Savremeni PET uređaji imaju znatno bolju rezoluciju, omogućavaju fuziju slike dobijene PET-om i MDCT-om (PET-CT), čime se značajno poboljšavaju imidžing karakteristike i mogućnost interpretacije nalaza.<sup>90</sup>



### 1.5.3. Treći nivo: Endoskopski ultrazvuk (EUS)

Endoskopski ultrazvuk (EUS) je tehnika uz mogućnost biopsije lezije iglom, za identifikaciju veoma malih lezija i za njihovu preciznu anatomsku lokalizaciju. Endoskopska ultrasonografija je od svog uvođenja u medicinsku praksu, pa do danas, zahvaljujući stalnom tehnološkom usavršavanju postala nezaobilazna metoda u stejdžingu tumora pankreasa. EUS se najčešće izvodi pomoću videoehoendoskopa, na čijem vrhu se nalazi linearna ili rotirajuća ultrazvučna sonda frekvencije od 7,5-20MHz. U novije vreme je dizajnirano nekoliko transendoskopskih visokofrekventnih mini-sondi za dvodimenzionalni i trodimenzionalni prikaz. EUS karakteristike pNET se najčešće prezentuju kao homogena promena, retko hipoehogena, ukoliko sadrži nehomogena, ali dominantno anehogena cistična polja, mada se rubno nekada mogu uočiti i kalcifikacije, sa jasnom marginom prema ostalom delu pankreasnog tkiva. Čiste margine nekada mogu sadržati hipoehogena, nehomogena, cistična ili kalcifikovana polja. Stopa otkrivanja lezija u glavi i telu pankreasa je visoka (83-100%),<sup>91</sup> dok je detekcija tumora lokalizovanih u repu pankreasa između 37-60%.<sup>44</sup> Senzitivnost za detekciju pankreasnih gastrinoma izosi od 75-94%, dok za peripankreatične limfne noduse od 58-82%. Stoga, EUS je preciznija dijagnostička procedura u odnosu na transabdominalni ultrazvuk i MDCT kod navedenih slučajeva. U periodu 1992-2004.godine, objavljeno je 13 objedinjenih studija gde je zabeležena senzitivnost od 87,2%, što je svrstava u 'zlatni standard' za dijagnostiku pankreasnih NET-a pozicioniranih u glavi i telu pankreasa.<sup>92</sup>



Slika1.11. EUS nalaz pNET (Arhiva Prve hirurške klinike)

### **1.5.3.1. Selektivna digitalna suptrakciona angiografija**

Selektivna angiografija predstavlja visoko senzitivnu dijagnostičku proceduru za detekciju malih insulinoma i gastrinoma koji se teško detektuju drugim imidžing metodama. U kombinaciji sa endoskopskom ultrasonografijom, detekciona senzitivnost kod malih promena u glavi i vratu pankreasa dostiže neverovatnih 100%.<sup>93</sup>

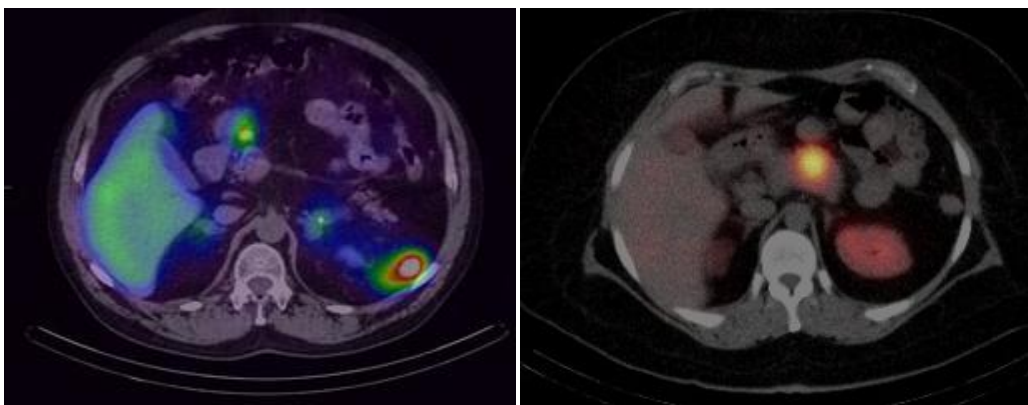
### **1.5.4. Četvrti nivo: Intraoperativna ultrasonografija (IOUS)**

Imajući u vidu tehnološki razvoj neinvazivnih metoda i dostupnost invazivnih modaliteta trećeg nivoa, danas postoji veoma mali broj slučajeva okultnih funkcionalnih pNET koji se mogu detektovati. Intraoperativna ultrasonografija (IOUS) predstavlja deo standardnog protokola u detekciji malih lezija u glavi pankreasa koje nisu palpabilne, kao i u pružanju tačne procene odnosa tumora sa susednim strukturama (naročito sa Virsungovim kanalom). Od značaja je i kod muškaraca sa MEN1 sindromom, zbog prisustva tumora manjih od 1cm koji nisu palpabilni. IOUS ima značajnu ulogu u identifikaciji okultnih insulinoma, omogućavajući detekciju kod 95% tumora, sa senzitivnošću u studijama od 88-92%.<sup>94</sup>

#### **1.5.4.1. Scintigrafija somatostatinskih receptora**

Spajanjem analoga somatostatina sa radiofarmakom poput natrijum-jodida ( $I^{125}$ ), zatim natrijum-jodida ( $I^{131}$ ) ili indijuma ( $In^{111}$ ) omogućava uočavanje tumora. Danas se najviše koristi OctreoScan, intravenskim aplikovanjem indijumom obeleženog pentetreotida (konjugat oktreotida). Uspeh ove scintigrafske metode bazira se na fiziologiji somatostatinskih receptora. OctreoScan predstavlja dijagnostički "zlatni standard". Posebno dobri rezultati postižu se pri otkrivanju primarnih neuroendokrinih tumora pankreasa, a tada je i dodatna prednost EUS-a u mogućnosti uzimanja dijagnostičkog materijala za postavljanje konačne patohistološke dijagnoze. Takođe je moguća i procena progresije bolesti u okolno tkivo i limfne čvorove. Ultrazvučne

metode mogu se koristiti i intraoperativno, čime im se senzitivnost povećava. OctreoScan se temelji na saznanju da ćelije neuroendokrinih tumora na svojoj površini imaju receptore za somatostatin, posebno podtipove 2 i 5, te da radioaktivno obeleženi oktreotid (najčešće indijumom, a u upotrebi je i oktreotid obeležen tehnecijumom) vezujući se za navedene receptore omogućuje prikaz primarnog tumora i udaljenih metastaza. Senzitivnost metode kreće se oko 90% za otkrivanje neuroendokrinih tumora prednjeg, srednjeg i zadnjeg creva, dok je relativno mala za otkrivanje insulinoma, jer je ekspresija somatostatinskih receptora kod navedenih tumora manja od 50%. OctreoScan je takođe koristan u praćenju odgovora na biološku terapiju koja koristi analoge somatostatina.<sup>95</sup> Dijagnostičko ograničenje predstavlja veličina tumora manja od 0,5cm.<sup>26</sup>

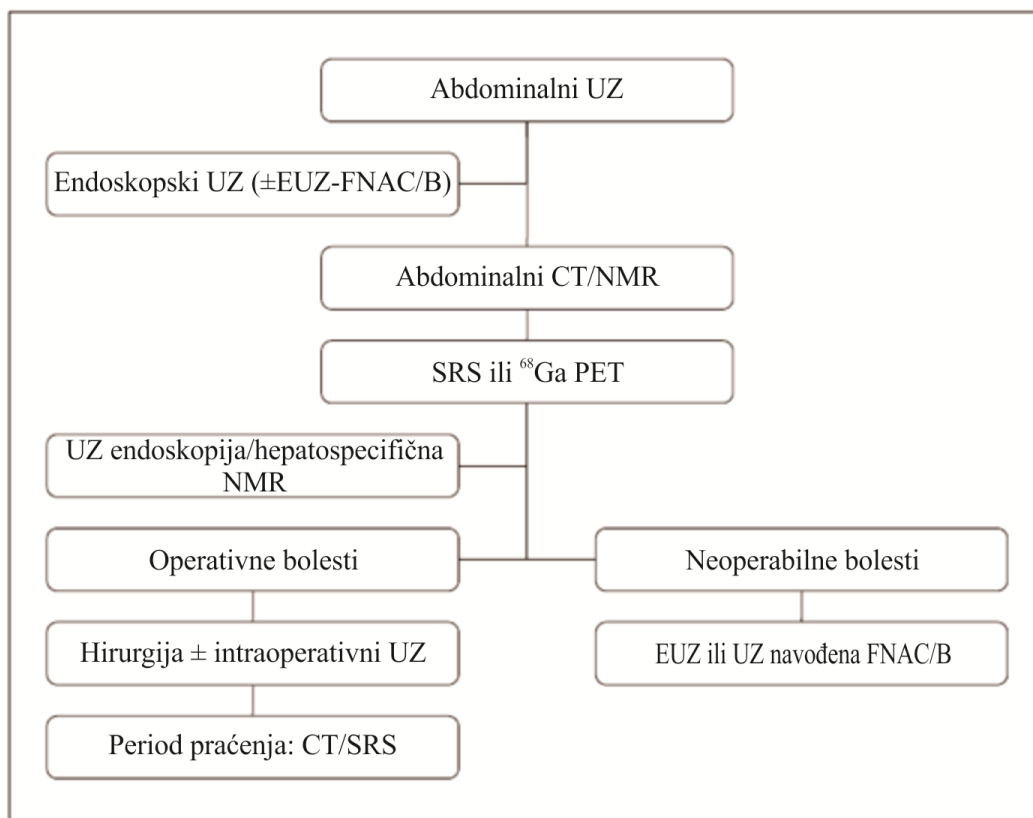


Slika 1.12. OctreoScan nalaz pNET (Arhiva Prve hirurške klinike)

**Dijagnostika nefunkcionalnih neuroendokrinih tumora** pankreasa se ne razlikuje u mnogo čemu od dijagnostike funkcionalnih pNET, i postiže se kombinacijom određivanja nivoa tkivnih i serumskih markera i vizuelizacionih procedura. Opšti endokrini tkivni markeri su hromogranin A (CgA), sinaptofizin i neuron-specifična enolaza. Serumski obeleživači uključuju opšte markere CgA, pankreatični polipeptid i subjedinice humanog horionskog gonadotropina. Transabdominalni ultrazvuk, MDCT i magnetna rezonancija omogućavaju dijagnostiku oko dve trećine primarnih nefunkcionalnih neuroendokrinih tumora pankreasa i nešto veći uspeh u otkrivanju sekundarnih depozita.

Morfološka dijagnostika treba da obuhvati opis pNET, tj. njegovu veličinu, položaj unutar pankreasnog parenhima, i odnos prema pankreasnom kanalu i glavnom žučnom

vodu. Nalaz treba da sadrži i opis odnosa pNET prema mezenterčnim, spleničnim krvnim sudovima i veni porti, kao vaskularni *encasement*. MDCT ima bolje performanse nego MR u proceni vaskularne prezentacije,<sup>96</sup> a što se tiče peripankreasnih metastaza u limfnim čvorovima, one imaju tendenciju da liče na primarni tumor, i vizuelizuju se gotovo identično MDCT-om i MR. Metastaze u jetri su najčešće hipervaskularne, međutim hipovaskularne lezije nisu retke, tako da se ponekad mešavina hipo- i hipervaskularnih metastaza može videti kod istog pacijenta. Osetljivost MDCT da otkrije pNET metastaze u jetri ima srednju vrednost od 82% (78-100%), dok je specifičnost oko 92% (83-100%). Poređenje MDCT, MR i scintigrafije somatostatinskim receptorima (SRS) za detekciju metastaza pokazuje osetljivost od 79% 95%, odnosno 49% odgovarajućim metodama. Međutim, PET-CT sa velikim brojem novih markera (68Ga-obeleženi analozi somatostatina) pokazuje bolji stepen detekcije od OctreoScan, zbog suštinski boljih karakteristika PET markera, što dovodi do veće prostorne rezolucije, bolje oštine i kontrasta slike.



Slika 1.13. Dijagnostički algoritam (ENETS guidelines)

Nadzor pacijenata sa pNET generalno je doživotan, jer se recidivi mogu javiti i nakon više godina. Za praćenje efekata terapije kod pNET, MDCT ili MR pregled na svakih 3-6 meseci je prikladan kod niskogradusnih tumora, a nakon prve godine svakih 6 meseci treba nastaviti sa pomenutim dijagnostičkim procedurama. PET-CT protokolarno treba raditi nakon 1-2 godine od primene terapije. Kriterijumi odgovora evaluacije solidnih tumora, RECIST kriterijumi, primenjuju se za različite maligne bolesti, koje imaju visoko merljiv odgovor na primenjenu terapiju, međutim nisu optimalni za praćenje pNET.<sup>97</sup>

Osnovni modalitet za pNET imidžing je MDCT i za dijagnostiku i za stejdžing, iako je MR generalno superiorniji u odnosu na MDCT u detekciji metastaza u jetri zbog kontrasta mekih tkiva. Ipak, metoda izbora zavisi od lokalne dostupnosti i stručnosti. Imidžing tehnike imaju važnu ulogu u praćenju obolelih od pNET, kako za dijagnostiku recidiva bolesti, tako i u praćenju efekata terapije.

## **1.6. Terapijski modaliteti kod neuroendokrinih tumora pankreasa**

Optimalni klinički tretman pNET podrazumeva multidisciplinarni pristup. Obzirom da su većina pNET spororastući tumori, raniji terapijski pristup za bolesnike sa tumorima u ranom stadijumu definisan kao “čekaj i posmatraj “ danas izaziva kontroverze. Pristup u terapiji ovih tumora se menjao poslednje dve decenije, i sve je više u primeni agresivni obrazac koji obuhvata sledeće komponente:

1. hirurgiju
2. lokoregionalnu terapiju
3. sistemska terapiju i
4. kompleksnu kontrolu bolesti

### **1.6.1. Konzervativni pristup u lečenju neuroendokrinih tumora pankreasa**

Lečenje neuroendokrinih tumora usmereno je na uklanjanje ili barem redukciju primarnog tumora i/ili metastaza uvek kada je to moguće, te na simptomatsku kontrolu. Hirurško lečenje predstavlja kurativni tretman pacijenata u ranom stadijumu bolesti.

Hirurgija ima značajnu ulogu i kod pacijenata sa uznapredovalim tumorima, uključujući i one sa metastazama na jetri. Alternativni terapijski pristupi koji se primjenjuju kod pNET uključuju hemoterapiju, radiofrekventnu ablaciju, transarterijsku hemoembolizaciju, bioterapiju, polipeptidnu radionukleotid receptor terapiju i antiangiogenoznu terapiju. Hirurško liječenje u većini slučajeva, posebno ako je reč o malim (manjim od 2cm u promjeru), ograničenim tumorima predstavlja i definitivno izlječenje. Takođe, čak i kod postojanja metastaza u jetri, ako su one ograničene na jedan režanj, u 10% bolesnika resekcijom se postiže definitivno izlječenje ili značajno poboljšanje kvaliteta i dužine života<sup>98</sup>. U svrhu redukcije metastaza, te smanjenja njihove hormonske sekrecije koristi se i embolizacija, odnosno hemoembolizacija hepatične arterije, kao i različite metode ablacije.<sup>26</sup> Kao rezultat navedenih metoda dolazi do ishemije tumorskih ćelija i konačno likvefakcije tumora. Petogodišnje preživljavanje nakon embolizacije iznosi 50-60%, uz simptomatsko poboljšanje zabeleženo čak kod 80% bolesnika, dok se bioemijsko poboljšanje zapaža u 50-60% slučajeva. Mortalitet pri navedenom postupku kreće se između 4 i 6%, a manji je nakon prethodne upotrebe oktreotida. Ablacija metastaza u jetri moguća je kod bolesnika sa bilobarnom lokalizacijom kod kojih su bile neuspešne embolizacije i hemoembolizacije. Pristup je ili transabdominalni, potpomognut MDCT-om, odnosno MR-om ili pak laparoskopski uz primenu intraoperativnog ultrazvuka. Kako bi se postigla kontrola hormonske hipersekrecije potrebno je ukloniti gotovo 90% tumorske mase. Većina autora opisuje ablaciju tumora veličine do 5 cm, a tokom godina liječenja moguće su i višekratne primene ablacije. U svrhu ablacije metastaza u jetri, moguća je i primena etil-alkohola (PEIT), krioterapija ili ablacija pomoću lasera. Kako navedene tehnike nisu sprovedene sistemski, u kontrolisanim uslovima i na reprezentativnom broju bolesnika, nije moguće sa sigurnošću proceniti koliko su korisne.<sup>99</sup> U bolesnika sa multiplim jetrenim sekundarnim depozitima kao opcija postoji i transplantacija jetre.<sup>100</sup>

Hemoterapija se u liječenju NET nije pokazala posebno uspešnom, a čini se da je uspeh obrnuto proporcionalan nalazu OctreoScan-a. Tek u 10% pacijenata sa pozitivnim nalazom OktreoScan-a može se očekivati dobar odgovor na hemoterapiju. Najbolji odgovor na hemoterapiju postignut je kod pacijenata sa slabo diferenciranim i anaplastičnim neuroendokrinih tumorima i to kombinovanom upotrebom cisplatina i etoposida, no trajanje odgovora relativno je kratko i obično iznosi 8-10 meseci.<sup>101</sup>

Simptomatsko lečenje počiva na upotrebi somatostatinskih analoga i interferona, prvenstveno za lečenje različitih hipersekretornih sindroma vezanih uz NET, zatim inhibitoraprotanske pumpe za lečenje *Zollinger-Ellisonovog* sindroma i diazoksida za lečenje hipoglikemija u sklopu insulinoma. Kod bolesnika sa glukagonomom, hipergligemija se može kontrolisati upotrebom insulina i oralnih antidijabetika. Somatostatinski analozi, uz simptomatski, poseduju i apoptotski učinak, a takođe neutrališu i učinak citokina i faktora rasta na tumorsko tkivo. Pokazali su se efikasnim u lečenju NET sa ekspresijom tipa 2 i 5 somatostatinskih receptora, dok su manje efikasni u lečenju insulinoma, somatostatina i slabo diferentovanih neuroendokrinih tumora. Osim simptomatskog, navedenim lečenjem se ostvaruje i biohemijsko poboljšanje u 30-70% pacijenata.<sup>102</sup>

Kod simptomatskih bolesnika sa inoperabilnim tumorima moguća je i primena radionuklida sa beta emisijom. Najčešće se koriste <sup>131</sup>I-MIBG, te <sup>90</sup>Y-oktreotid i <sup>90</sup>Y-lanreotid. Podaci o navedenom lečenju još uvek su oskudni, no preliminarni rezultati ukazuju na povoljan efekat koji se ostvaruje redukcijom tumora i biohemijskih pokazatelja.<sup>103,104</sup>

Nova saznanja vezana za unutar ćelijske signalne puteve, zatim ulogu citokina i faktora rasta svakako otvaraju i dodatne mogućnosti u lečenju neuroendokrinih tumora. Ukoliko se dokaže da polimorfizmi gena za proinflamatorne citokine i faktore rasta povećavaju sklonost obolevanju od GEP-NET pojaviće se i potreba za medikamentima sa imunomodulirajućim efektom. U toku su istraživanja lekova koji deluju na tirozin-kinazu, signalne puteve podstaknute faktorima rasta, posebno VEGF-om i druge molekularne markere koji bi se mogli pokazati značajnim za nastanak i napredovanje NET. Takođe se razvijaju vakcine usmerene na peptide, produkte gena koji su uključeni u nastanak neuroendokrinih tumora<sup>105,106</sup>

### **1.6.2. Hirurško lečenje neuroendokrinih neoplazmi pankreasa**

Prepoznavanje endokrinih tumora dovelo je i do odgovarajućih operacija ovih stanja. *Wilder* i saradnici su 1927. godine objavili prvi slučaj resekcije insulinoma porekla ćelija ostrvaca pankreasa. *Graham i Hartman*, 1934. godine prezentovali su slučaj sa

subtotalnom pankreatektomijom kod hipoglikemije, a *Priestley* i saradnici 1944. godine prikazali su pacijenta kod koga je učinjena totalna pankreatektomija zbog hiperinsulinizma.

Neuroendokrine neoplazme pankreasa su retki tumori čija je incidencija u porastu u poslednjim decenijama. Razlog porasta incidencije se najviše temelji na činjenici da je napretkom dijagnostičkih procedura veći broj otkrivenih “incidentaloma”. Dijagnostičko određivanje stadijuma i stepena bolesti je najznačajnije u odabiru terapijskog pristupa. Lečenje pNET-a varira od konzervativnog pristupa do ekstenzivne hirurške resekcije.

Hirurška resekcija je jedini kurativni tretman i ostaje terapija izbora za ove pacijente čak i u slučajevima uznapredovale bolesti. Radikalna hirurgija obuhvata tipične i atipične resekcije. U toku poslednje decenije sve više se razvija minimalno invazivna hirurgija. Ovakav način lečenja dovodi skraćanja vremena provedenog u bolnici uz dobre dugoročne rezultate kod pacijenata sa lokalizovanom bolešću.

Slučajno otkirvanje pNET-a je povezano sa značajno boljom stopom preživljavanja nakon operativnog lečenja. *Bettini* i <sup>107</sup> saradnici su pokazali da je, kod pacijenata čiji je tumor slučajno otkriven i čija je dimenzija manja od 2cm, petogodišnje preživljavanje 100%, uz minimalni rizik od ponovne pojave tumora. Na osnovu ovih iskustava Evropsko udruženje za lečenje neuroendokrinih tumora (ENETS) sada preporučuje “*wait and see*” strategiju kod pacijenata kod kojih je otkriven nefunkcionalni tumor dijametra manjeg od 2cm. Preliminarni rezultati pokazuju sigurnost ovog konzervativnog pristupa. Sa druge strane, hirurgija je i dalje metoda izbora kod pacijenata kod kojih je promer tumorske promene preko 2cm kao i/ili kod pacijenata sa simptomatskom formom bolesti. Postoji direktna korelacija između veličine tumora i njegovog malignog potencijala.

Danas se u hirurškom lečenju pNET primenjuju različiti hirurški pristupi zavisno od lokalizacije, veličine i tipa tumora na pankreasu.





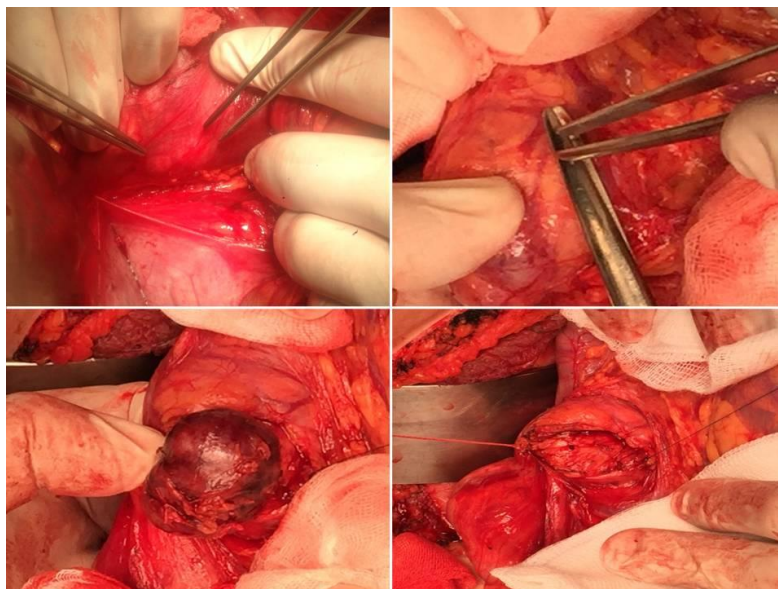
Slika 1.14. Neuroendokrini tumor lokalizovan u repu pankreasa (Arhiva Prve hirurške klinike)

Standardni hirurški pristup podrazumeva resekciju pankreasa sa okolnim organima - duodenopankreatektomiju za tumore u glavi pankreasa, odnosno distalnu ili subtotalnu pankreatektomiju za tumore lokalizovane u telu ili repu pankreasa. Iako se na ovaj način uklanja tumor, ovakve radikalne resekcije pankreasa dovode do funkcionalnog slabljenja organa zbog gubitka parenhima, što rezultuje endokrinom ili egzokrinom insuficijencijom. S obzirom na sve navedeno, kao i činjenicu da značajan procenat pNET predstavlja tumore niskog stepena maligniteta, danas postoji tendencija primene pošteđenih (*parenchyma-sparing*) hirurških procedura kada god je to moguće. Na taj način, centralna-medijalna segmentna pankreatektomija je alternativa u tretmanu pNET lokalizovanih u telu i vratu pankreasa, pri čemu je u toj situaciji moguća pojava pankreasne fistule. S obzirom na to da se kod većine pacijenata susrećemo sa pankreasom koji je meke konzistencije, uz mali dijametar Virsungovog kanala, dok je enukleacija tumora primenjiva za radikalni tretman benignih i graničnih pankreasnih neoplazmi. Odluka u pogledu primene ovih pošteđenih procedura je individualna, a njihova primena je povezana sa kraćim operativnim vremenom, manjim intraoperativnim krvarenjem i kraćim bolničkim ležanjem u poređenju sa duodenopankreatektomijom i distalnom pankreatektomijom.<sup>108</sup> E nukleacija je jedna od mogućih procedura za radikalno lečenje benignih i “border line” tumora, bez obzira na visok rizik od nastanka pankreasne fistule. Pre enukleacije pNET-a potrebno je odrediti lokalizaciju tumora u odnosu na glavni pankreasni kanal. Ukoliko se tumor nalazi u bliskom kontaktu sa glavnim pankreasnim kanalom može nastati posledična pankreasna fistula. Prilikom enukleacije obično se ne sprovodi standardna limfadenektomija. Sa

druge strane, enukleacija zahteva kraće trajanje operacije, manji intraoperativni gubitak krvi i kraći boravak u bolnici u poređenju sa ekstenzivnim resekcijama.

### *Funkcionalni pNET*

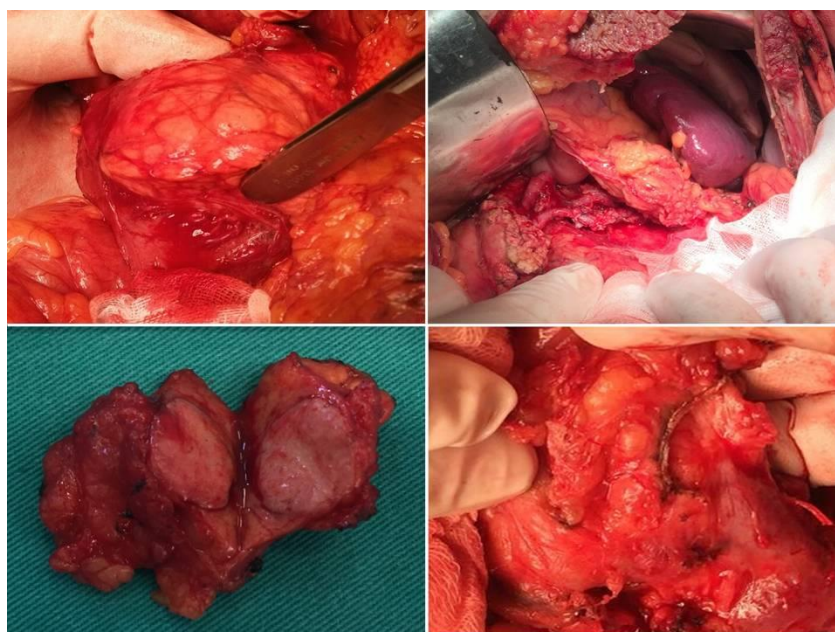
Funkcionalni pNET su obično manjeg dijametra. Nekada je teško odrediti njihovu lokalizaciju, s obzirom na to da postoji ekstraduodenopankreatična lokalizacija kao što su jejunum, želudac, mezenterijum, slezina i ovarijum. Ovi tumori pre svega obuhvataju insulinome i gastrinome sa incidencijom od 70-80% ili 20-25% svih pNET-a. Incidencija maligniteta kod ovih tumora je manja od 10%, odnosno 50-60%. Insulinomi su najčešće dijagnostikovani funkcionalni pNET. Najčešće su solitarni, benigni i resektabilni. Recidiv nakon operativnog lečenja iznosi oko 3%. Procedure izbora su enukleacija, za male izolovane insulinome i parcijalna pankreatektomija kod većih ili potencijalno malignih insulinoma. Pored enukleacije, centralna pankreatektomija je alternativna parenhim-poštedna procedura. Laparoskopski pristup je takođe često korišćena procedura u lečenju insulinoma .



Slika1.15. Hirurgija funkcionalnog pNET (Arhiva Prve hirurške klinike)

U slučaju okultnog insulinoma, distalnu pankreatektomiju na slepo bi trebalo izbegavati. Sve u svemu, eksplorativna hirurgija sa intraoperativnim ultrazvukom može biti indikovana u slučajevima kada preoperativna dijagnostika nije u mogućnosti da otkrije

postojanje tumorske promene i metoda je izbora u otkrivanju okultnog insulinoma. Najveći broj gastrinoma je lokalizovan u “gastrinskom trouglu” koji obuhvata glavu pankreasa kao i početni deo duodenuma. Klinička prezentacija gastrinoma je opisana u okviru *Zollinger – Ellisonovog* sindroma i udružen je sa pojavom gastričnih ulkusa i povećanom produkcijom gastrina. Sa uvođenjem inhibitora protonske pumpe u terapiju, koji sprečavaju nastanak ulceracija, hirurgija je promenila svoju namenu od simptomatske ka kurativnoj u slučaju *Zollinger-Ellisonovog* sindroma. Svi pacijenti koji su bez MEN 1 i metastatske bolesti trebaju biti hirurški eksplorisani u cilju lečenja. Obim hirurške resekcije kod gastrinoma je kontraverzno pitanje. Ovo je pogotovo značajno kod gastrinoma duodenuma. Nekoliko grupa autora predlaže kao adekvatne procedure: duodenotomiju sa ekscizijom zida duodenuma, enukleaciju gastrinoma u glavi pankreasa, peripankreatičnu disekciju limfnih nodusa i distalne resekcije pankreasa. Drugi autori smatraju da je cefalična duodenopankreatektomija procedura izbora, s obzirom na to da je moguće da gastrinske ćelije ponovo proliferišu iz normalne duodenalne mukoze. Takođe je kod radikalne operacije moguće sprovesti standardnu limfadenektomiju u slučajevima kod kojih postoji metastatska bolest u limfnim čvorovima. Incidencija drugih funkcionalnih tumora kao što su VIPomi, glukagonomi, somatostatinomi je veoma niska. Ovi pacijenti bi trebali biti podvrgnuti hirurgiji u cilju korekcije ozbiljnih hormonalnih poremećaja.



Slika 1.16. Hirurgija nefunkcionalnih pNET (Arhiva Prve hirurške klinike)

Hill i<sup>109</sup> autori su dokazali da je resekcija primarnog tumora kod pacijenata sa pNET-om povezana sa boljim preživljavanjem kod svih stadijuma bolesti. Na osnovu navedenih zaključaka potrebno je pristupiti operativnom lečenju lokalno uznapredovalog tumora bez pojave metastaza. Zanimljivo je da nema statistički značajne razlike u preživljavanju kod pacijenata kod kojih je postignuta R0 resekcija u odnosu na R1 resekciju. Lokalno uznapredovala bolest se odnosi na bolest koja se prostire van ivica pankreasa i direktno se širi na lokalne organe ili na regionalne limfne čvorove. Hirurško uklanjanje tumorske mase je udruženo sa boljim preživljavanjem pacijenata. Kriterijum za hiruršku resekciju uključuje i zahvaćenost okolnih organa (želudac, slezina, kolon, bubreg, nadbubrežna žlezda), kao i vaskularnih struktura. U ovakvim slučajevima uznapredovale bolesti često se javljaju recidivi. Ukoliko nisu operisani, pacijenti sa lokalno uznapredovalom bolešću mogu da imaju komplikacije kao posledice ekspanzivnog rasta promene koje uključuju: gastro-intestinalno krvarenje, vaskularnu i bilijarnu opstrukciju, kao i okluziju gornje mezenterične ili portne vene.

Neuroendokrini tumori pankreasa često metastaziraju u jetru. U trenutku otkrivanja bolesti 25-93% pacijenata imaju sinhrono neuroendokrine metastaze u jetri. Ovo se najčešće odnosi na nefunkcionalne tumore. Kada god je moguće učiniti resekciju promena preporučuje se radikalni operativni pristup. Uslov za ovakvo lečenje je isključivanje ekstraabdominalne lokalizacije bolesti, nizak Ki-67 indeks i postojanje somatostatinskih receptora kako bi bilo moguće primeniti terapiju sa označenim radiofarmakom u citoreduktivnoj hirurgiji. Tip hirurške resekcije zavisi od broja metastaza, lokalizacije promena kao i volumetrije jetre. Obim lečenja može da obuhvata procedure od enukleacije do hepatektomije. Kod pojedinih dobro selektovanih pacijenata, moguće je uraditi i redukciju metastaza u jetri s obzirom da ovakva intervencija može da produži preživljavanje. Kod pacijenata sa bilobarnim promenama koji zahvataju više od 75% jetre radikalno hirurško lečenje retko je moguće sprovesti.<sup>110</sup> U skladu sa navedenim, tehnike ablacije i embolizacije mogu biti primenjene u cilju pripreme za eventualnu radikalnu resekciju. Postoje validne palijativne procedure kod pacijenata sa metastatskim pNET-om koji nisu kandidati za operativno lečenje. One se pre svega odnose na TAE (transarterijsku embolizaciju), TACE (transarterijsku hemoembolizaciju) i radiofrekventnu ablaciju. Navedene procedure se mogu koristiti kao priprema za palijativnu hirurgiju. Transplantacija jetre je predložena kao

potencijalni kurativni tretman kod pacijenata koji nemaju ekstrahepatične metastaze i kod tumora sa niskim proliferativnim indeksom kod kojih standardne hirurške i medikamentozne procedure nisu dale željeni rezultat.<sup>111</sup>

U poslednjoj deceniji dolazi do razvoja minimalno invazivne hirurgije. Navedeni trend je obuhvatio i hirurško lečenje pNET-a. Laparoskopska hirurgija je racionalna i sigurna za lečenje malih i solitarnih neuroendokrinih tumora. Prednosti ove hirurgije u odnosu na otvorenu su manje intraoperativno krvarenje, brži postoperativni oporavak, bolji estetski efekat i kraći boravak u bolnici. Najčešće sprovedenje laparoskopske procedure su distalna pankreatektomija i enukleacija. Insulinomi kod MEN1 se sve više leče laparoskopskim pristupom. U 85% slučajeva ovi tumori su solitarni, ograničeni na tkivo pankreasa i izlečivi u 70-100% slučajeva. Iako je laparoskopska hirurgija adekvatna u lečenju insulinoma, u lečenju gastrinoma postoje određena ograničenja.

Laparoskopska distalna pankreatektomija ima iste onkološke rezultate kao i otvorena. Laparoskopska distalna pankreatektomija sa prezervacijom slezine je izvodljiva uz postojeći rizik od nastanka postoperativnog infarkta slezine. Nije dokazan uticaj prezervacije slezine na onkološki ishod kod pacijenata sa pNET-om. Laparoskopske procedure je potrebno kombinovati sa intraoperativnom ultrasonografijom u cilju tačnog određivanja lokalizacije promene i procene obima resekcije. Ukoliko nije moguće jasno odrediti položaj tumora indikovana je konverzija u otvorenu proceduru. Laparoskopsko hirurško lečenje pankreasa podrazumeva visok stepen hirurške veštine i iskustva koje treba sprovoditi samo u specijalizovanim centrima.<sup>112,113</sup>

Istraživanja u vezi sa hirurškim lečenjem pankreasnih duktalnih adenokarcinoma nedvosmisleno su pokazala da limfonodalni status predstavlja značajan prognostički faktor kod resektabilne bolesti. Studije su pokazale da je status zahvaćenosti limfnih čvorova značajan prognostički faktor nakon operativnog lečenja duktalnog adenokarcinoma pankreasa. Značaj limfadenektomije kod pacijenata sa pNET-om je i dalje nejasan. Metastaze u limfnim čvorovima se javljaju samo u 30% slučajeva. Ovo je takođe pokazano na studijama pNET, gde je limfonodalni odnos značajan prediktor recidiva posle kurativne resekcije za maligne pNET, dok su metastaze u limfnim nodusima kod pNET povezane sa boljim preživljavanjem. Disekcija limfnih nodusa se mora rutinski izvoditi kod pošteđenih i minimalno invazivnih odstranjenja za male

pNET.<sup>114</sup> Od esencijalnog je značaja poznavanje koja poštedna i minimalno invazivna pankreasna hirurgija može dati dovoljan „*semping*“ limfnih nodusa za optimalan onkološki ishod.

Hirurški tretman lokalno uznapredovalih pNET sa vaskularnom infiltracijom i dalje predstavlja kontroverzu. Vaskularna rekonstrukcija je već dobro ustanovljena u tretmanu lokalno uznapredovalog pankreasnog adenokarcinoma. Pojedine studije sugerišu da sličan pristup može biti izvodljiv i povoljan kod pojedinih pacijenata sa pNET. U studiji *Nortona* i saradnika, samo 9 od 42 pacijenta sa značajnom vaskularnom tumorskom infiltracijom krvnih sudovaje zahtevalo je vaskularnu rekonstrukciju. Ovo pokazuje da se u većini slučajeva tumor može odstraniti pažljivom disekcijom bez potrebe za vaskularnom rekonstrukcijom. Konvencionalne kontraindikacije za hiruršku resekciju pankreasnog maligniteta kao što je invazija gornje mezenterične arterije, trebalo bi takođe da budu uzete u obzir kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim pNET.<sup>115</sup>

Petogodišnje i desetogodišnje preživljavanje za sve pNET iznosi oko 65% i 45%, respektivno. Petogodišnje preživljavanje za funkcionalne pNET je oko 80%, dok je petogodišnje i desetogodišnje preživljavanje za nefunkcionalne pNET oko 55% i 30%, respektivno. Prediktivni faktori dugogodišnjeg preživljavanja kod pacijenata sa pNET su hirurška resekcija primarnog tumora, odsustvo sinhronih ili metahronih metastaza u jetri i njihov agresivni tretman.

Dugogodišnje praćenje pacijenata koji su podvrgnuti hirurškom tretmanu za nefunkcionalne pNET je esencijalno, jer postoji rizik od kasnih recidiva. Nedavno je objavljeno nekoliko internacionalnih konsenzus protokola u tretmanu pacijenata sa pNET koji takođe uključuju i protokole za praćenje pacijenata sa funkcionalnim pNET, nefunkcionalnim pNET i NEC.<sup>116</sup>

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

1. Utvrđivanje dijagnostičke tačnosti preoperativnih procedura u proceni stadijuma bolesti kod pacijenata sa funkcionalnim i nefunkcionalnim neuroendokrinim tumorima pankreasa.
2. Procena uticaja obima resekcije pankreasa na učestalost i težinu postoperativnih komplikacija kod pacijenata operisanih zbog pankreasnih neuroendokrinih tumora.
3. Analiza uticaja opsega hirurške resekcije na pojavu recidiva i dugoročno preživljavanje pacijenata obolelih od funkcionalnih i nefunkcionalnih neuroendokrinih tumora pankreasa.



### **3. MATERIЈAL I METODE**

### 3.1. Opis istraživanja i dizajn studije

Istraživanje je dizajnirano po tipu prospektivne kohortne studije. U studiju su uključeni pacijenti oboleli od neuroendokrinih tumora pankreasa koji su hirurški lečeni u periodu od 01.01.2008.godine do 31.12.2015. godine, na odeljenju za hepatobiliopankreatičnu hirurgiju Klinike za digestivnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije, Beograd. Pacijenti uključeni u istraživanja su prethodno kompletno ispitani u Centru za neuroendokrine tumore Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KCS, Beograd, dok su kod pacijenata kod kojih je postojala dijagnostička dilema o vrsti tumora (pacijenti upućeni iz regionalnih zdravstvenih centara), urađena dopunska ispitivanja u okviru Kliničkog centra Srbije. Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su: preoperativno dijagnostikovani funkcionalni ili nefunkcionalni neuroendokrini tumori pankreasa koji su prema klasifikaciji Evropskog udruženja za neuroendokrine tumore (ENETS) svrstani u klinički stadijum tumorske bolesti I, IIa i IIb i pismena saglasnost ispitanika za učešće u istraživanju. Studija je sprovedena u skladu sa dozvolom Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i Kliničkog centra Srbije.

Kriterijumi za isključivanje iz studije bili su dijagnostikovani pankreasni neuroendokrini tumorima koji su prema ENETS klasifikaciji svrstani u klinički stadijum tumorske bolesti IIIa, IIIb i IV.

Stadijum tumorskog oboljenja je određen prema ENETS klasifikaciji za neuroendokrine tumore pankreasa iz 2006-2007. godine,<sup>51,53</sup> prikazanim u tabelama 3.1 i 3.2:

Tabela 3.1. T definicija za neuroendocrine tumore pankreasa

<b>T1</b>	ograničen na pankreas, veličina <2cm
<b>T2</b>	ograničen na pankreas , veličina 2-4 cm
<b>T3</b>	ograničen na pankreas, veličina >4cm uz infiltraciju duodenuma ili bilijarnog voda
<b>T4</b>	tumor infiltriše susedne organe i vaskularne strukture

Tabela 3.2 Definicija klasifikacije TNM stadijuma

<b>I</b>	T1, N0, M0
<b>IIa</b>	T2, N0, M0
<b>IIb</b>	T3, N0, M0
<b>IIIa</b>	T4, N0, M0
<b>IIIb</b>	T(bilo koji), N1, M0
<b>IV</b>	T(bilo koji), N(bilo koji), M1
	T- shodno prethodnoj tabeli, N tumor prisutan u limfnim nodusima, M prisutne metastaze

Istraživanje je obuhvatilo 106 ispitanika (43,4% muškaraca i 56,6% žena) kod kojih je dijagnostikovani funkcionalni ili nefunkcionalni neuroendokrini tumor pankreasa i koji su hirurški lečeni. Svi ispitanici koji su ispunjavali navedene kriterijume podeljeni su u dve grupe: grupa bolesnika kod kojih je učinjena parenhim poštedna resekcija pankreasa i grupa bolesnika kod kojih je urađena ekstenzivna, multiorganska resekcija.

U cilju postavljanja dijagnoze korišćene su kako rutinske laboratorijske i biohemijske analize (krvna slika, hepatogram i parametri bubrežne funkcije), tako i specifične laboratorijske analize, što se tiče morfološke dijagnostike pacijenti su podvrgnuti standardnim radiološkim metodama, uključujući radiografiju gastroduodenuma barijumskim kontrastom, multidetektorsku kompjuterizovanu tomografiju (MDCT), magnetnu rezonanciju (MR), kao i endoskopske preglede (ezofago-gastroduodenoskopija) i ultrazvučno- transabdominalni (US) i endoskopski ultrazvuk (EUS).

### 3.2. Laboratorijske analize

Laboratorijske analize kod svih pacijenata rađene su u Centru za medicinsku biohemiju KCS. Biohemijska dijagnostika se temelji na radioimunološkom određivanju hormona u krvi i/ili metabolita monoaminskih neurotransmitera u urinu. Određivani su nivoi serumskih markera, od opštih endokrinih markera analizirani su Hromogranin A (CgA) i neuron-specifična enolaza (NSE), pankreasni polipeptid (PP) i subjediniće humanog horionskog gonadotropina (HCG). Od biohemijskih parametara, analizirane su vrednosti specifičnih peptida kod hormonski aktivnih tumora – adrenokortikotropin (ACTH), kortikoliberin (CRF), hormon rasta, insulin, gastrin, vazointestinalni polipeptid (VIP), glukagon. Hromogranin A i neuron- specifična enolaza (NSE) su određivani kako kod

funkcionalnih, tako i kod nefunkcionalnih pNET. Vrednosti su izražavane prema internacionalnoj skali.

### **3.3. Radiološke procedure**

Radiološke dijagnostičke procedure kod svih pacijenata uključivale su ultrazvučni pregled abdomena (US) i multi detektorsku kompjuterizovanu tomografiju (MDCT) abdomena, magnetnu rezonanciju (MR i MRCP) za procenu stanja kanalikularnog sistema pankreasa. Procedure su sprovedene u Centru za radiologiju i magnetnu rezonanciju KCS.

Funkcionalni imidžing podrazumeva OctreoScan i PET-CT, a ispitivanja su se sprovodila u Centru za nuklearnu medicinu KCS.

Endoskopske procedure. Kod pacijenta je u dijagnostičke svrhe učinjena endoskopska ultrasonografija sa iglenom biopsijom (FNB). Pregled je vršen u Klinici za gastroenterologiju i .hepatologiju KCS.

### **3.4. Hirurške procedure**

Hirurške procedure koje su primenjivane, definisane su kao **poštedne** (organ prezervirajuće) i obuhvatile su sledeće procedure:

Enukleacija - procedura predviđena za solitarne lezije koje ne komuniciraju sa kanalikularnim sistemom, a mogu biti lokalizovane u svim delovima pankreasa

Lokalna resekcija glave pankreasa – operativni zahvat za promene ograničene na parenhim pankreasa, bez infiltracije lokalnih struktura

Centralna (medijalna) resekcija pankreasa – hirurški tretman za tumore lokalizovane u vratu ili proksimalnom delu tela pankreasa koji su u kontaktu sa glavnim pankreasnim duktusom. Sastavni deo ove procedure je i anastomoza proksimalnog i distalnog okrajka presečenog glavnog pankreasnog (*Wirsung*-ovog) kanala pankreasa sa jejunalom vijugom po *Roux*-u.

Distalna pankreatektomija sa prezervacijom slezine – operativna procedura za promene u distalnom delu tela i repu pankreasa sa infiltracijom kanalikularnog sistema. Sastavni deo ove operacije podrazumeva pažljivu preparaciju i očuvanje lijenalnih krvnih sudova

koji se anatomske nalaze u bliskom odnosu sa gornjom ivicom i zadnjom stranom pankreasa radi očuvanja vaskularizacije slezine.

Operativne procedure definisane kao **ekstenzivne resekcije** (multi organske resekcione procedure) obuhvataju sledeće:

Pilorus-prezervirajuća duodenopankreatektomija je hirurška procedura izbora kod promena u glavi pankreasa kod kojih je došlo do invazije okolnih struktura

Distalna ili subtotalna pankreatektomija sa splenektomijom – hirurška procedura koja se obavlja kada je tumorska promena lokalizovana u telu ili repu pankreasa, a koja infiltriše kako tkivne tako i vaskularne strukture.

Totalna duodenopankreatektomija – ekstenzivna resekcija kojom se tretira multifokalna bolest, bez obzira na veličinu promena.

### **3.5. Histopatološka analiza**

Histopatološka analiza intraoperativno dobijenog materijala radi se na Odeljenju digestivne patologije Službe za patohistologiju, KCS.

Da bi patologija pNET-a bila dobro analizirana, pravilno i komparabilno prezentovana, mora se rukovoditi vodičem detaljnog protokola patološkog pregleda i PH izveštaja, koji na osnovu morfoloških i dopunskih nalaza mora pružiti relevantne podatke. Obavezne stavke su: makroskopski opis (tačna lokalizacija, veličina, multiplost), mikroskopski opis (WHO histološka/citološka tipizacija, mitotski indeks, procenat nekroze, peritumorska invazija kapsule, krvnih sudova ili okolnih organa /tkiva, udaljenost od najbliže resekcione linije, zahvatanje regionalnih limfnih nodusa, udaljeni metastatski depoziti), imunohistohemijski nalazi (procenat i distribucija značajne ekspresije panneuroendokrinih i specifičnih NE markera, dodatna diferencijacija, Ki-67 indeks, tj. procenta u najintezivnoj zoni proliferacije), zaključak: WHO dijagnostička kategorija, stepen histološkog maligniteta “gradus”, stadijum tumorske bolesti “staging”, rezidualni status “R klasifikacija” nakon pregleda udaljenosti tumora od svih hirurških resekcionih linija, regresioni status (stepen terapijskog odgovora tj. procentat varijabilnih tumorskih ćelija u naknadno operisanoj tumorskoj masi i pTNM restaging) i komentar koji može uticati na dalje praćenje i lečenje.

Za bojenje i fiksaciju tkiva korišćena je standardna hematoksilin/eozin (H/E) tehnika. Imunohistohemijsko bojenje za hromogranin A, sinaptofizin, Ki67 i citokeratin markere treba sprovesti na svim sumnjivim pNET. Ki67 indeks procenjuje stepen proliferacije ćelija u datoj ćelijskoj populaciji i procenjuje se na osnovu pregleda 2000 tumorskih ćelija unutar zona najjačeg imunohistohemijskog vezivanja. Za određivanje stadijuma tumora koristi se WHO 2010 klasifikacija za određivanje stadijuma neuroendokrinih tumora pankreasa pankreasa. Resekcioni status se analizira posebno i za njegovo definisanje koriste se sledeće kategorije: R0, R1 i R2. Kod svih pacijenata određuje se stepen diferentovanosti tumora i onu su klasifikovani kao dobro (G1), umereno (G2) i slabo diferentovani (G3).

<p><b>1. Biopsijski materijal</b></p> <p>a. Organ/tkivo za pregled : opis</p> <p>b. Nefiksiran/fiksiran (vrsta fiksativa)</p> <p>(1) ledeni preseci tumora ("ex tempore")</p> <p>(2) smrznuto tkivo na -20°C</p> <p>(3) smrznuto tkivo na -70°C</p> <p>c. Vrsta materijala</p> <p>(1) endoskopska mukozalna biopsija</p> <p>(2) endomukozalna resekcija</p> <p>(3) hirurška ekscizija/resekcija</p> <p>(4) punkciona iglena biopsija/citologija (FNAB)</p> <p>d. Specijalne metode : imunohistohemija, in situ hibridizacija, elektronska mikroskopija (histohemija se ne preporučuje, osim diferencijalno dijagnostički)</p> <p><b>2. Tumor</b></p> <p>a. Lokalizacija</p> <p>b. Dimenzije (mm)</p> <p>c. Makrotip (solitarni/multipli, nodularni: solidni/cistični sa/ bez kapsule, polipoidni i dr.)</p> <p>d. Opis (tkivna građa, boja, konzistencija, nekroza, hemoragija, kavitacije)</p> <p>e. Procena invazivnosti (mm)</p> <p>(1) okolne strukture i peritonealna diseminacija</p> <p>(2) PET: pankreas/ampulla Vateri i/ili okolina</p> <p>(3) lokalne i udaljene metastaze</p> <p>c. Broj uzoraka</p> <p>(1) ≥1 uzorak na 1cm tumora</p> <p>(2) inkapsulirane i infiltrativne margine</p> <p>(3) ≥2 uzorka nepromenjenog okolnog tkiva</p> <p>3. Drugi patološki nalazi (hronična inflamacija GiT, ulceracije, proliferacije, pankreatitis, kalkulusi, duktalna opstrukcija)</p> <p>4. Regionalni limfni nodusi</p> <p>5. Margine (ivice resekcije)</p> <p>(1) transekcijske (proksimalna/distalna)</p> <p>(2) meko-tkivne (cirkumferentne/lateralne)</p> <p>(3) duktus hloedohus (kod pankreasa)</p> <p>6. Druga tkiva/organi (eventualne metastaze)</p>	<p><b>1. Tumor</b></p> <p>a. Histološki tip: insularni/gnezdasti, trabekularni, glandularni/tubulo-acinusni/rozetoliki, solidni, mešoviti, (mikro) cistični, difuzni i dr.</p> <p>b. Citološki tip: "karcinoidni", kubični/cilindrični, peharasti, krupnoćelijski, sitnoćelijski, pleomorfni, mešoviti i dr.)</p> <p>c. Stromalne odlike (amiloid, psamoma telašca i sl. )</p> <p>d. Mitotski indeks (MI / 10 HPF)</p> <p>e. Nekroza (%)</p> <p>f. Imunoprofil:</p> <p>(1) pan-NE markeri (sinaptofizin + ≥1 marker)*</p> <p>(2) proliferativni markeri (Ki-67 protein)</p> <p>(3) diferencijalno-dijagnostički markeri (opciono)</p> <p>(4) hormoni i peptidi (opciono)</p> <p>(5) prognostički markeri (CK19, p53 i dr.)</p> <p>2. Diferentovanost tumora (WHO dijagnoza)</p> <p>a. Stepent histol. maligniteta ("gradus"):G1,G2,G3</p> <p>3. Invazivnost tumora (pT status)</p> <p>a. Dubina invazije u tkivu (mm)</p> <p>(1) unutar pankreasa/zida GiT</p> <p>(2) u okolne strukture / penetracija kapsule</p> <p>b. Angioinvazija (venularna/limfatična invazija)</p> <p>c. Perineuralna invazija</p> <p>d. Peritonealna površina (zahvaćena ili ne)</p> <p>4. Limfni nodusi (pN status)</p> <p>a. Regionalni (broj infiltrisanih / ukupni broj)</p> <p>b. Neregionalni (broj infiltrisanih / ukupni broj)</p> <p>5. Margine (rezidualni status/radikalnost ekscizije)</p> <p>a. R0 status (&gt;1 mm od resekcione margine)</p> <p>b. R1 status: oznaka lokalizacije zahvaćene margine</p> <p>6. Stadijum tumorske bolesti</p> <p>a. I-IV stadijum (+ detalji pTNM klasifikacije)</p> <p>b. Regresioni status: procenat vijabilnih ćelija + detalji ypTNM klasifikacije**</p> <p>7. Drugi histopatološki nalazi</p> <p>a. Hronična inflamacija, atrofija, pankreatitis</p> <p>b. Hiperplazija / Displazija / Neziđoblastoza</p> <p>c. Drugo</p> <p>8. Kliničko-patološka korelacija (komentar)</p>
--	---

Slika 3.1. Makroskopski mikroskopski nalaz – opis biopsijskog materijala

### **3.6. Praćenje pacijenata i postoperativne komplikacije**

Nakon izvršene hirurške intervencije svi pacijenti su praćeni sledećom dinamikom: svakih mesec dana tokom prvih šest meseci nakon operacije, na tri meseca do navršene prve godine od operacije i potom na šest meseci. Pacijenti su praćeni od strane ordinirajućeg hirurga i endokrinologa. Kao glavne ishodne varijable praćene su: postoperativne komplikacije, pojava recidiva bolesti i dugoročno preživljavanje. Nakon kontrole poznatih pridruženih faktora koji utiču na verovatnoću nastanka ishodnih varijabli u ovom istraživanju, ispitivan je nezavistan uticaj tipa primenjene hirurške procedure na postoperativni morbiditet, pojavu recidiva bolesti i dugoročno preživljavanje pacijenata obolelih od neuroendokrinih neoplazmi pankreasa.

Postoperativne komplikacije koje su praćene uključivale su: pankreasnu fistula uz gradiranje na osnovu postulata Internacionalne studijske grupe za pankreasne fistule na stadijume A, B, ili C, usporeno gastričko pražnjenje (*delayed gastric emptying* - DGE), postoperativno krvarenje i infekciju operativne rane. Takođe su zabeleženi i vreme trajanja operacije, potreba za nadoknadom krvi i dužina postoperativnog boravka u bolnici i potrebe za reintervencijama. Posebno su zabeleženi letalni ishodi za vreme hospitalizacije (perioperativni letalitet).

### **3.7. Statistička analiza**

Podaci su unošeni u bazu koja je kreirana u statističkom programu SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), verzija 20.0. Obrada podataka vršena je u istom programu. Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, metode za testiranje razlike, metode za ocenu dijagnostičke tačnosti i analiza preživljavanja. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija) i relativni brojevi (pokazatelji strukture). Od metoda za testiranje razlike korišćeni su: t-test za dva nezavisna uzorka, MannWhitney test, Hi-kvadrat test i Fisherov test tačne verovatnoće. Za ocenu dijagnostičke tačnosti različitih dijagnostičkih procedura u odnosu na PH nalaz kao zlatni standard za diskriminaciju stadijuma 1 u odnosu na stadijum 2, kao i stadijuma 2 u odnosu na stadijum 3 primenjene su mere: senzitivnosti,

specifičnosti, sveukupne tačnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti. Od metoda za analizu odnosa binarnih ishoda i potencijalnih prediktora korišćena je logistička regresija, a za procenu funkcije postoperativnih komplikacija i pojave recidiva Log Rank test, dok je za određivanje nezavisnog prediktora smrtnog ishoda kod osoba obolelih od neuroendokrinih karcinoma pankraesa primenjen univarijantni Coxov regresioni model sa 95% intervalom poverenja. Za analizu preživljavanja pacijenata nakon operacije korišćena je Kaplan Meierova metoda. Podaci su cenzorisani iz sledećih razloga: ispitanik preživeo celokupan period praćenja ili je izgubljen iz evidencije. Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05.



## **4. RESULTATI**

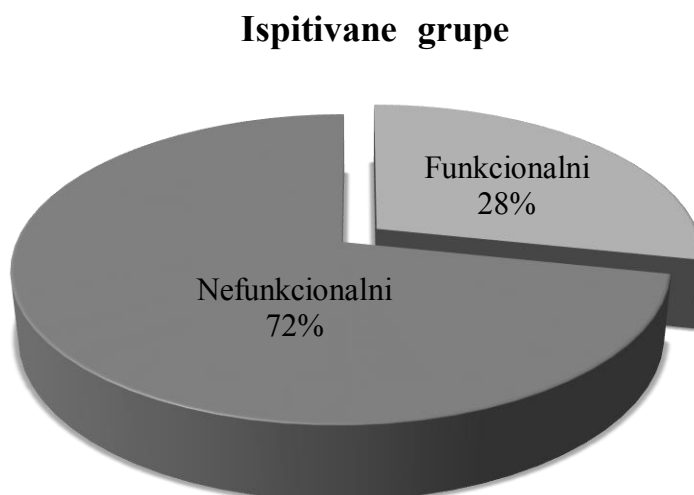
#### 4.1. Ispitivane grupe

Analizirana serija obuhvatila je 106 pacijenta. Dve bazične grupe pacijenata obuhvatile su pacijente kod kojih su učinjene poštedne hirurške procedure i pacijente koji su podvrgnuti ekstenzivnim hirurškim procedurama zbog funkcionalnih i nefunkcionalnih neuroendokrinih neoplazmi pankreasa.

Tabela 4.1. Distribucija ispitanika prema tipu tumora

Tipovi tumora	N	%
Funkcionalni	30	28,3
Nefunkcionalni	76	71,7
Ukupno	106	100,0

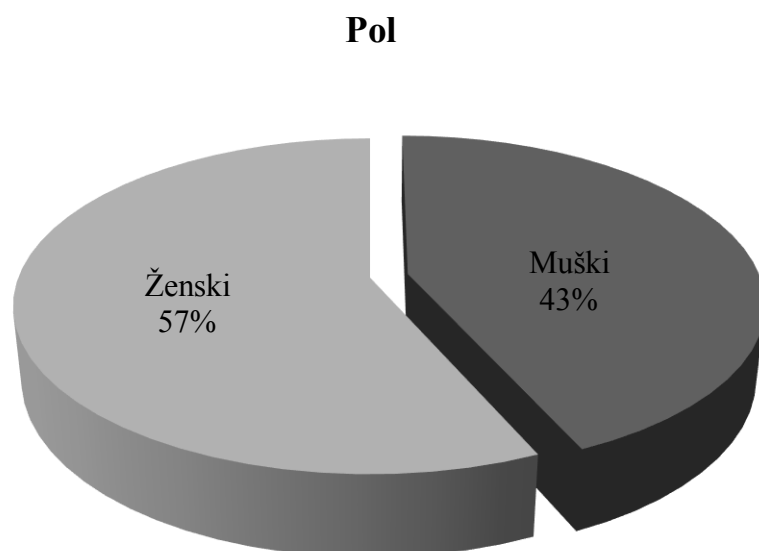
Ispitivane grupe sadržale su 30 pacijenata sa funkcionalnim tumorima i 76 pacijenata sa nefunkcionalnim neuroendokrinim tumorima pankreasa, što je prikazano u Tabeli i Grafikonu 4.1.



Grafikon 4.1. Distribucija ispitanika prema tipu tumora

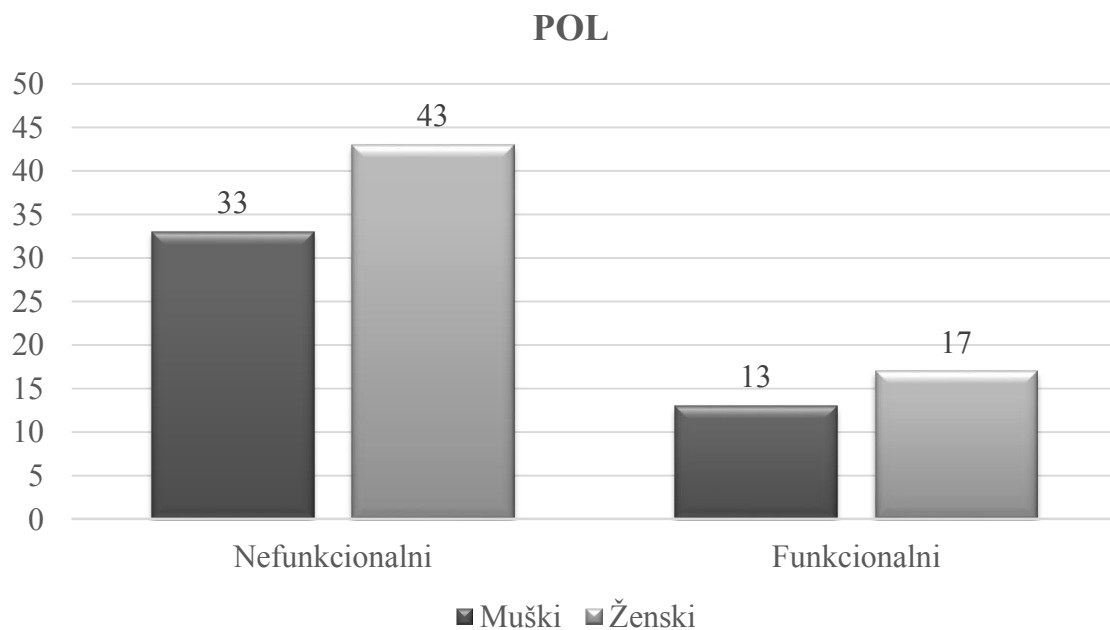
## 4.2. Analiza demografskih obeležja – pol

Od svih analiziranih ispitanika muškog pola bilo je 43,4%, a ženskog pola 56,6%.



Grafikon 4. 2. Distribucija ispitanika prema polu

Ne postoji statistički značajna razlika prema polu između ispitivanih grupa (Hikvadrat < 0,001; p = 0,993).



Grafikon 4. 3. Distribucija ispitanika prema polu

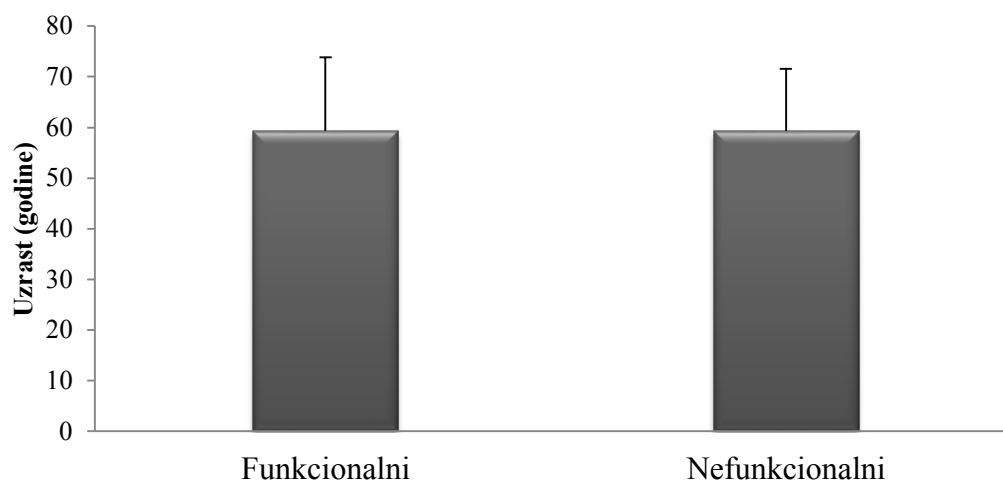
#### 4.3. Analiza demografskih obeležja - uzrast

Prosečan uzrast svih ispitanika u istraživanju iznosi  $59,3 \pm 12,9$  godina. Najmlađi ispitanik ima 18, a najstariji 83 godine.

Prosečan uzrast ispitanika sa funkcionalnim neuroendokrinim tumorima pankreasa iznosi  $59,3 \pm 14,6$  godina, dok je prosečan uzrast ispitanika sa nefunkcionalnim pNET  $59,3 \pm 12,3$  godina.

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnom uzrastu između ispitivanih grupa ( $t=0,016$ ;  $p=0,988$ ).

## UZRAST



Grafikon 4.4. Prosečan uzrast ispitanika u istraživanju

Demografske karakteristike ispitanika prikazane su u Tabeli 4.2.

Tabela 4.2. Demografske karakteristike ispitanika

Varijabla	Funkcionalni N (%)	Nefunkcionalni N (%)	Ukupno N (%)	Vrednost testa	p
<b>Pol</b>					
Muški	13 (43,3)	33 (43,4)	46 (43,4)	<0,001	0,993
Ženski	17 (56,6)	43 (56,6)	60 (56,6)		
Ukupno	30 (100)	76 (100)	106 (100)		
<b>Uzrast</b>					
<b>(godine)</b> X±SD	59,3±14,6 (19-83)	59,3±12,3 (18-81)	59,3±12,9 (18-83)	0,016	0,988

## 4.4. Biohemijska dijagnostika

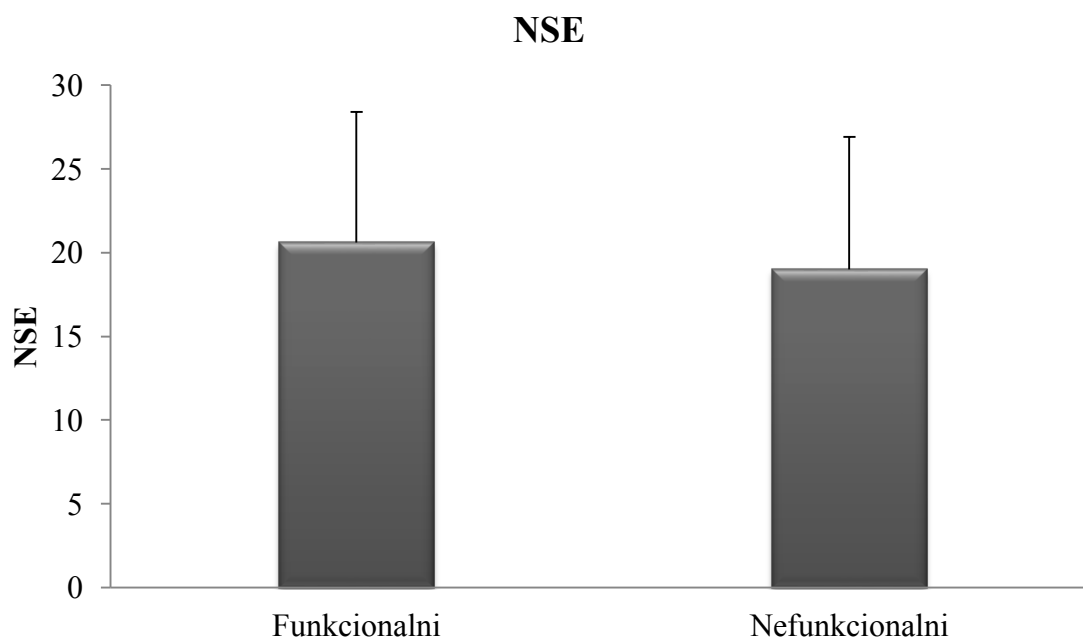
### 4.4.1. Neuron-specifična enolaza (NSE)

Neuron-specifična enolaza predstavlja citoplazmatski marker neuroendokrine diferencijacije.

Prosečna serumska vrednost NSE svih ispitanika u istraživanju iznosi  $19,5 \pm 7,8$  ng/ml (Raspon 6,0-32,0 ng/ml).

Prosečna vrednost NSE ispitanika sa funkcionalnim tumorima iznosi  $20,6 \pm 7,9$  ng/ml, dok je kod ispitanika sa nefunkcionalnim tumorima  $19,0 \pm 7,9$  ng/ml.

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima NSE između ispitivanih grupa ( $t=0,923$ ;  $p=0,358$ ).



Grafikon 4.5. NSE ispitanika u istraživanju

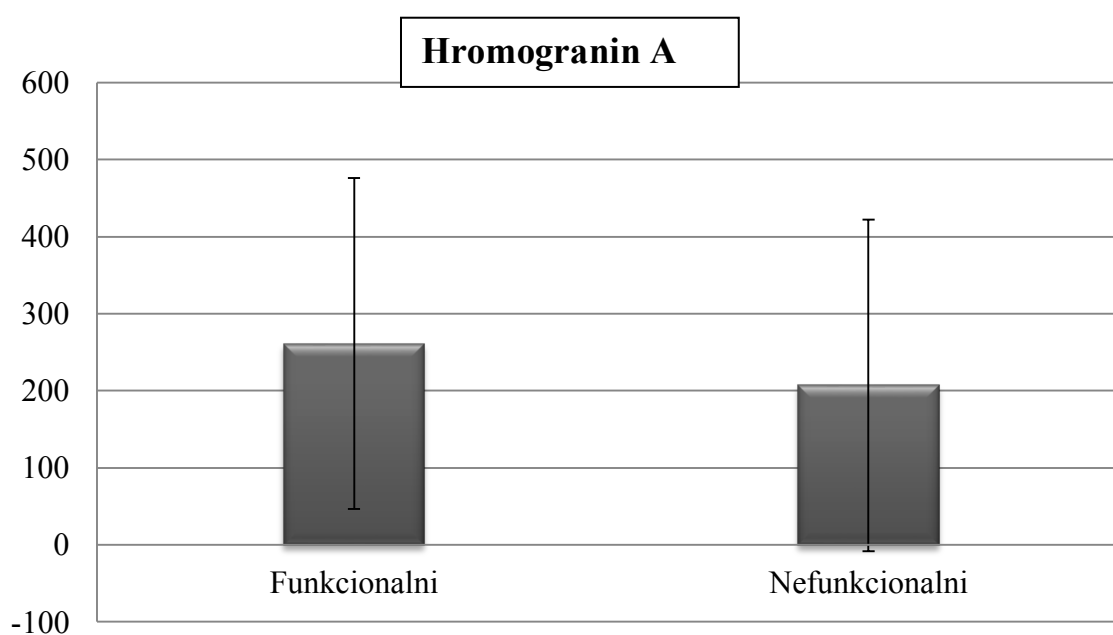
### 4.4.2. Hromogranin A (CgA)

Hromogranin A je monomerni rastvorljivi protein koji se nalazi u velikim sekretornim granulama ćelija i sekretuje se sa peptidnim hormonima i aminima.

Prosečna vrednost hromogranina A u serumu svih ispitanika u istraživanju iznosi 222.4 ±164.7ng/ml. Najniža vrednost iznosi 47,0ng/mla najviša 967,0ng/ml.

Prosečna vrednost hromogranina ispitanika sa funkcionalnim tumorima iznosi 261,3±215,9ng/ml, dok je kod ispitanika sa nefunkcionalnim tumorima 206,8±138,2ng/ml.

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima hromogranina između ispitivanih grupa (t=1,608; p=0,111).



Grafikon 4.6. Hromogranin A kod ispitanika u istraživanju

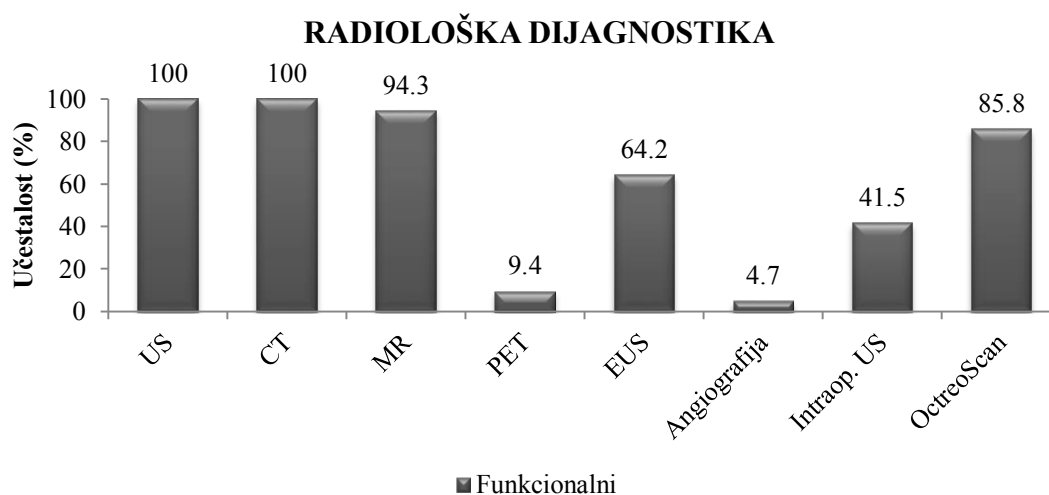
Vrednosti neuron specifične enolaze i hromogranina A prikazane su u tabeli 4.3.

Tabela 4.3. Biohemijska dijagnostika

Varijabla	Funkcionalni	Nefunkcionalni	Vrednost testa	P
<b>NSE(ng/ml)</b>				
(X±SD)	20,6±7,8 (6,0-32,0)	19,0±7,9 (6,0-32,0)	0,923	0,358
<b>CgA (ng/ml)</b>				
(X±SD)	261,3±215,9(78,0-967,0)	206,8±138,2 (47,0-720,0)	1,608	0,111

#### 4.5. Morfološka dijagnostika

Radiološke dijagnostičke procedure kod svih pacijenata uključuju ultrazvučni pregled abdomena (US) i multi detektorsku kompjuterizovanu tomografiju (MDCT) abdomena, magnetnu rezonanciju (MR i MRCP) za procenu stanja kanalikularnog sistema pankreasa, kao i selektivnu angiografiju i intraoperativnu ultrasonografiju. Funkcionalni imidžing podrazumeva OctreoScan i PET-CT. Što se tiče endoskopskih procedura, kod pacijenta je u dijagnostičke svrhe učinjena endoskopska ultrasonografija sa iglenom biopsijom (FNB).

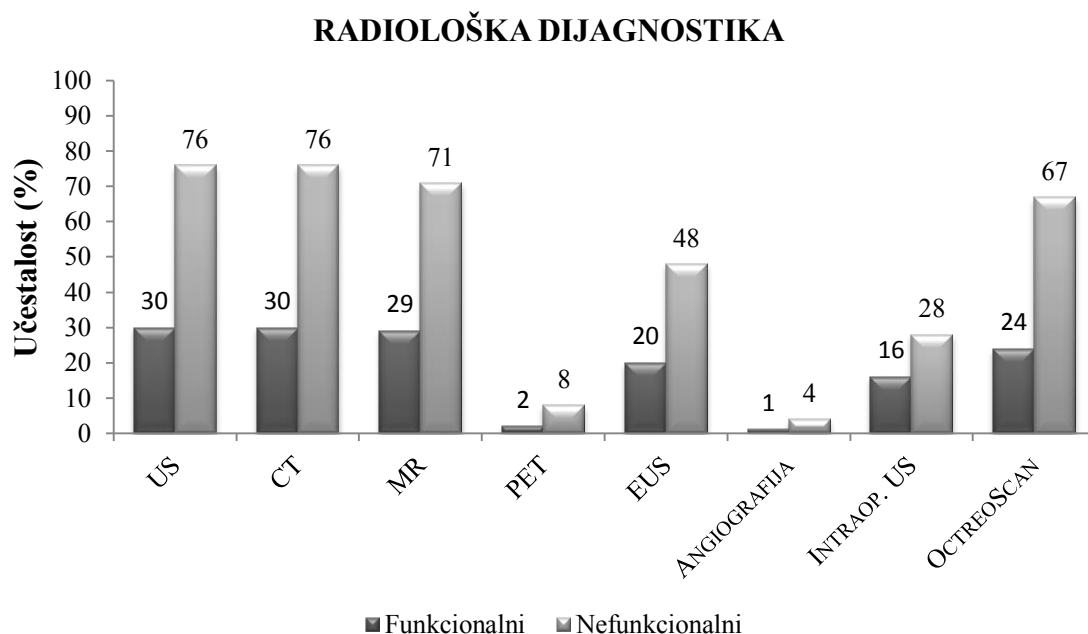


Grafikon 4.7. Distribucija ispitanika prema radiološkoj dijagnostici



Tabela4.4. Distribucija ispitanika prema radiološkoj dijagnostici

Radiološka dijagnostika	Funkcionalni		Nefunkcionalni		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
<b>US</b>	30	100,0	76	100,0	106	100,0
<b>CT</b>	30	100,0	76	100,0	106	100,0
<b>MR</b>	29	96,7	71	93,4	100	94,3
<b>PET</b>	2	6,7	8	10,5	10	9,4
<b>EUS</b>	20	66,7	48	63,2	68	64,2
<b>Angiografija</b>	1	3,3	4	5,3	5	4,7
<b>Intraoperativni US</b>	16	53,3	28	36,8	44	41,5
<b>OctreoScan</b>	24	80,0	67	88,2	91	85,8



Grafikon 4.8. Distribucija ispitanika prema radiološkoj dijagnostici

Analiza primenjenih dijagnostičkih procedura kod pacijenta sa funkcionalnim i nefunkcionalnim pankreasnim neoplazmama prikazana je u Tabeli 4.4 i grafikonima 4.7

i 4.8. Kod svih ispitanika primenjena je transabdominalna ultrazvučna i MDCT detekcija, a magnetna rezonanca u dijagnostičke svrhe izvršena je kod 94,3% ispitanika. PET-CT urađen je kod 2 pacijenta sa funkcionalnim i 8 pacijenta sa nefunkcionalnim pNET. Endoskopski ultrazvuk kao morfološka dijagnostička procedura učinjena je kod 64,2 % pacijenata. Angiografija je primenjena kod 5 pacijenta, dok je intraoperativni ultrazvučni pregled urađen kod 41,5% ispitanika. OctreoScan je u detekciji funkcionalnih i nefunkcionalnih pNET primenjen kod 91 ispitanika.

## 4.6. Analiza dijagnostičke tačnosti

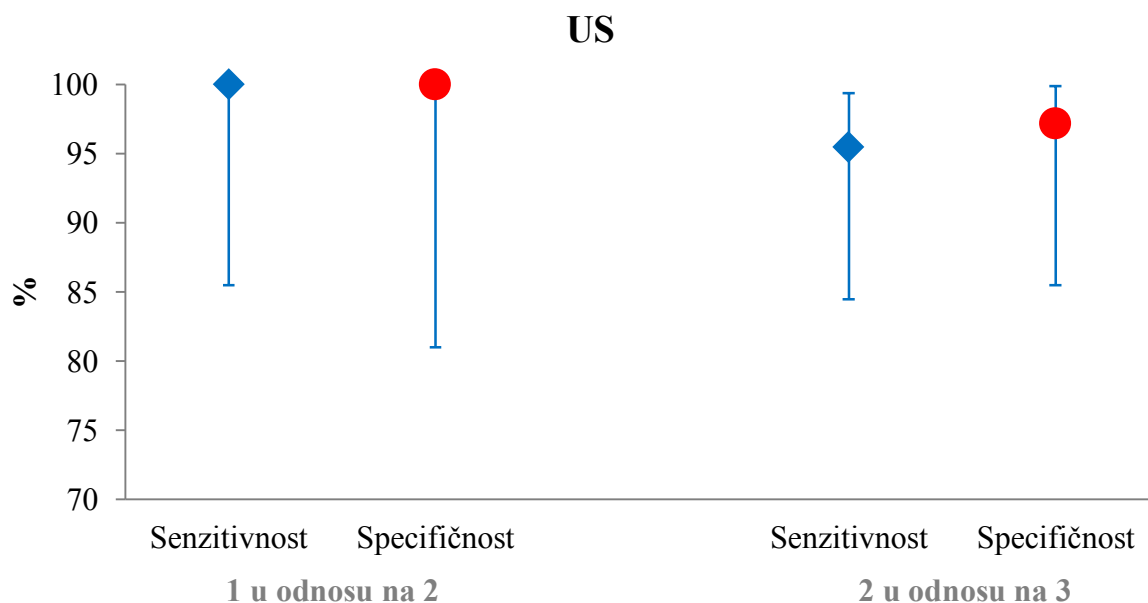
### 4.6.1. Transabdominalni ultrazvuk (US)

Tabela 4.5. Mere dijagnostičke tačnosti UZ u odnosu na PH nalaz kao zlatni standard

Mere Dg tačnosti	1 u odnosu na 2	2 u odnosu na 3
	vrednost (95% CI)	vrednost (95% CI)
<b>US</b>		
<b>Sn</b>	100,0 (85,5 – 100,0)	95,5 (84,5 – 99,4)
<b>Sp</b>	100,0 (81,0 – 100,0)	97,2 (85,5 – 99,9)
<b>Sveukupna tačnost</b>	100,0 (91,3 – 100,0)	96,2 (89,4 – 99,2)
<b>PPV</b>	100,0 (85,5 – 100,0)	97,7 (87,7 – 99,9)
<b>NPV</b>	100,0 (81,0 – 100,0)	94,6 (81,8 – 99,3)

Senzitivnost ultrasonografskog nalaza u odnosu na PH nalaz kao zlatni standard za stadijuma 1 u odnosu na stadijum 2 iznosi 100,0%, dok za stadijum 2 u odnosu na stadijum 3 iznosi 95,5%.

Specifičnost ultrazvučnog nalaza u odnosu na PH nalaz kao zlatni standard za stadijuma 1 u odnosu na stadijum 2 iznosi 100,0%, dok za stadijum 2 u odnosu na stadijum 3 iznosi 97,2%.



Grafikon 4.9. Senzitivnost i specifičnost US u odnosu na PH nalaz kao zlatni standard

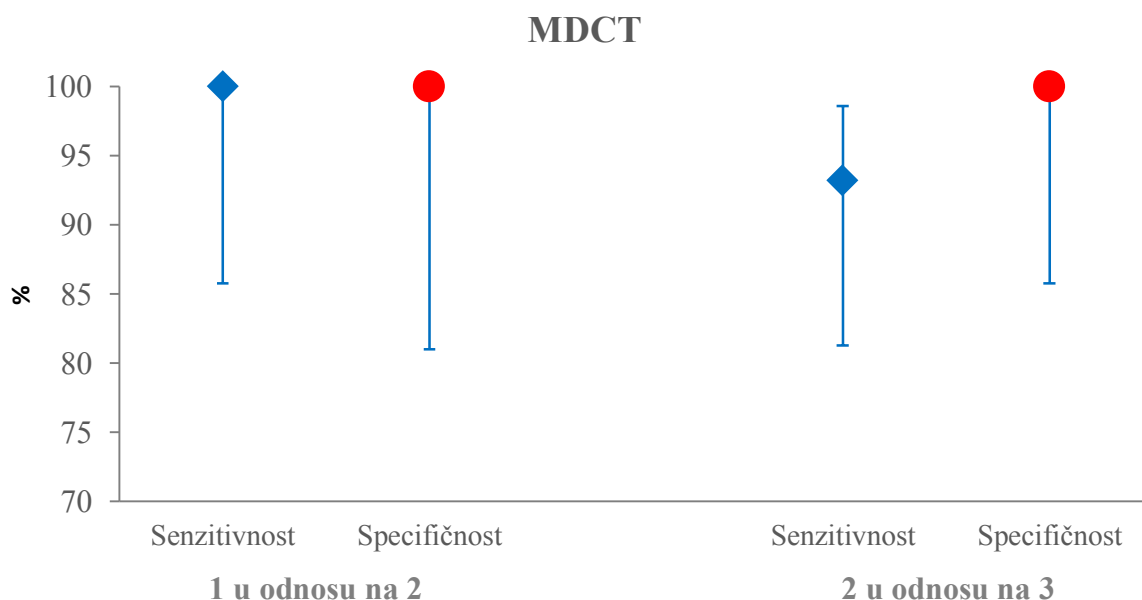
#### 4.6.2. MDCT

Tabela 4.6. Mere dijagnostičke tačnosti CT u odnosu na PH nalaz kao zlatni standard.

Mere Dg tačnosti	1 u odnosu na 2	2 u odnosu na 3
	vrednost (95% CI)	vrednost (95% CI)
<b>MDCT</b>		
Sn	100,0 (85,8 – 100,0)	93,2 (81,3 – 98,6)
Sp	100,0 (81,0 – 100,0)	100,0 (85,8 – 100,0)
Sveukupna tačnost	100,0 (91,5 – 100,0)	96,2 (89,4 – 99,2)
PPV	100,0 (85,8 – 100,0)	100,0 (87,4 – 100,0)
NPV	100,0 (81,0 – 100,0)	92,3 (79,1 – 98,4)

Senzitivnost MDCT u odnosu na PH nalaz kao zlatni standard za stadijum 1 u odnosu na stadijum 2 iznosi 100,0%, dok za stadijum 2 u odnosu na stadijum 3 iznosi 93,2%.

Specifičnost MDCT u odnosu na PH nalaz kao zlatni standard za stadijum 1 u odnosu na stadijum 2 iznosi 100%, dok za stadijum 2 u odnosu na stadijum 3 iznosi 100%.



Grafikon 4.10. Senzitivnost i specifičnost CT u odnosu na PH nalaz kao zlatni standard.

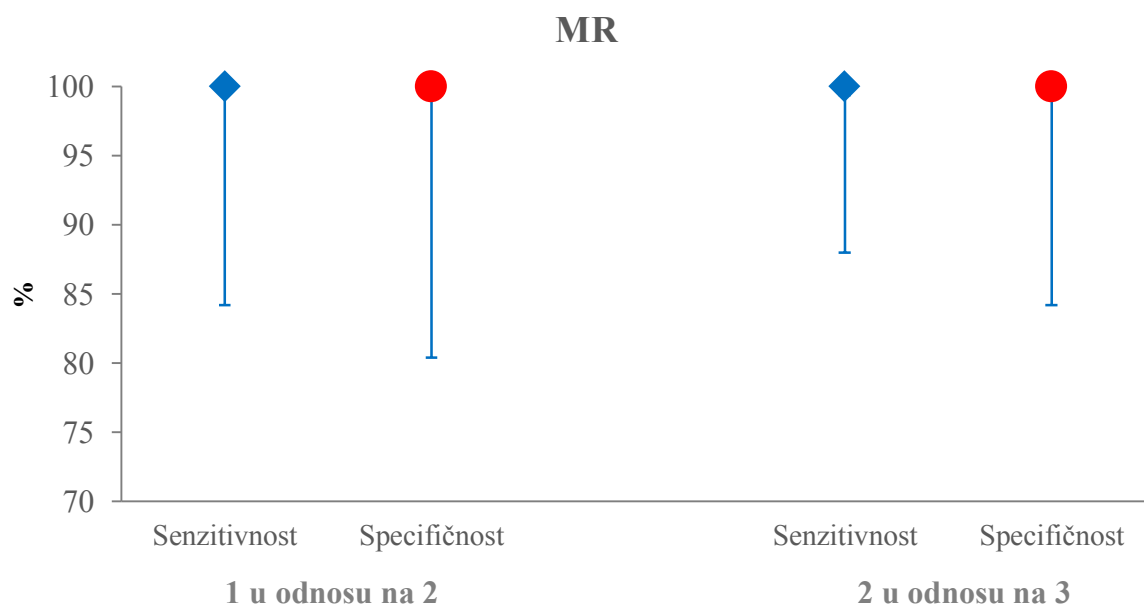
#### 4.6.3. MR

Tabela 4.7. Senzitivnost i specifičnost MR u odnosu na PH nalaz kao zlatni standard.

Mere Dg tačnosti	1 u odnosu na 2	2 u odnosu na 3
	vrednost (95% CI)	vrednost (95% CI)
<b>MR</b>		
<b>Sn</b>	100,0 (84,2 – 100,0)	100,0 (88,0 – 100,0)
<b>Sp</b>	100,0 (80,4 – 100,0)	100,0 (84,2 – 100,0)
<b>Sveukupna tačnost</b>	100,0 (90,8 – 100,0)	100,0 (92,9 – 100,0)
<b>PPV</b>	100,0 (84,2 – 100,0)	100,0 (88,0 – 100,0)
<b>NPV</b>	100,0 (80,4 – 100,0)	100,0 (84,2 – 100,0)

Senzitivnost MR u odnosu na PH nalaz kao zlatni standard za stadijum 1 u odnosu na stadijum 2 iznosi 100,0%, dok za stadijum 2 u odnosu na stadijum 3 iznosi 100,0%.

Specifičnost MR u odnosu na PH nalaz kao zlatni standard za stadijum 1 u odnosu na stadijum 2 iznosi 100,0%, dok za stadijum 2 u odnosu na stadijum 3 iznosi 100,0%.



Grafikon 4.11. Senzitivnost i specifičnost MR u odnosu na PH nalaz kao zlatni standard.

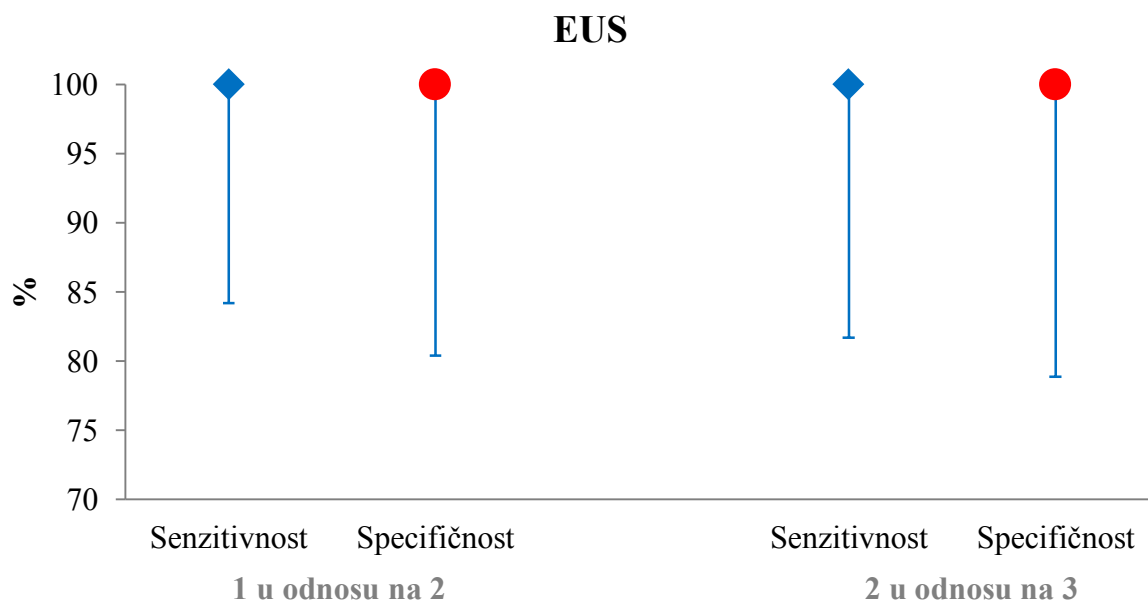
#### 4.6.4. EUS

Tabela 4.8. Senzitivnost i specifičnost EUS u odnosu na PH nalaz kao zlatni standard.

Mere Dg tačnosti	1 u odnosu na 2	2 u odnosu na 3
	vrednost (95% CI)	vrednost (95% CI)
<b>EUS</b>		
<b>Sn</b>	100,0 (84,2 – 100,0)	100,0 (81,7 – 100,0)
<b>Sp</b>	100,0 (80,4 – 100,0)	100,0 (78,9 – 100,0)
<b>Sveukupna tačnost</b>	100,0 (90,8 – 100,0)	100,0 (89,6 – 100,0)
<b>PPV</b>	100,0 (84,2 – 100,0)	100,0 (81,7 – 100,0)
<b>NPV</b>	100,0 (80,4 – 100,0)	100,0 (78,9 – 100,0)

Senzitivnost EUS u odnosu na PH nalaz kao zlatni standard za stadijuma 1 u odnosu na stadijum 2 iznosi 100,0%, dok za stadijum 2 u odnosu na stadijum 3 iznosi 100,0%.

Specifičnost EUS u odnosu na PH nalaz kao zlatni standard za stadijuma 1 u odnosu na stadijum 2 iznosi 100,0%, dok za stadijum 2 u odnosu na stadijum 3 iznosi 100,0%.



Grafikon 4.12. Senzitivnost i specifičnost EUS u odnosu na PH nalaz kao zlatni standard

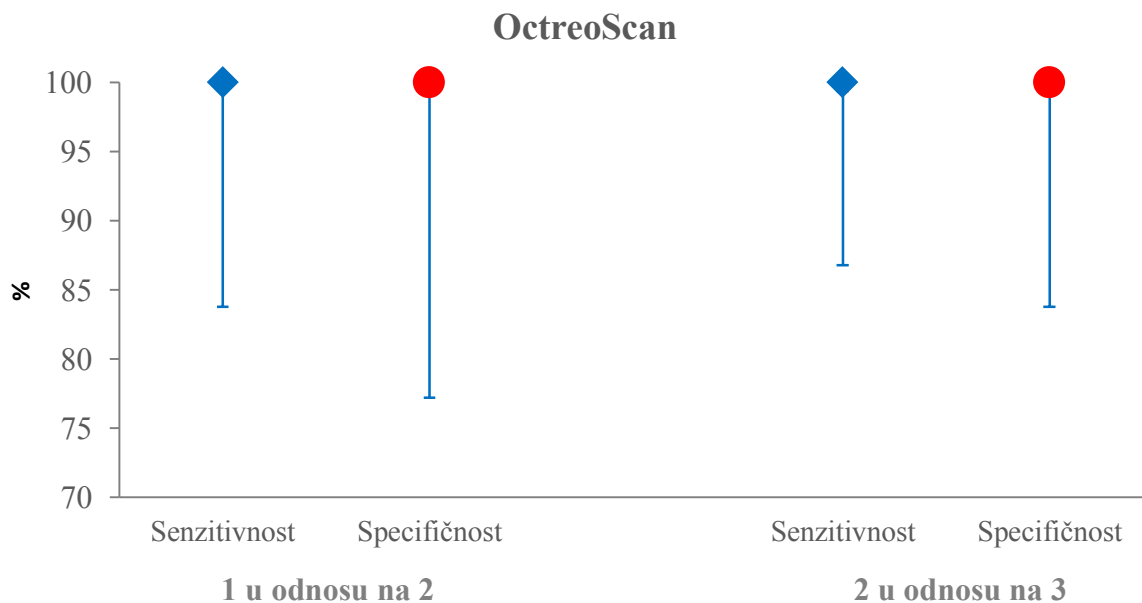
#### 4.6.5. OCTREOSCAN

Tabela 4.9. Senzitivnost i specifičnost OctreoScan u odnosu na PH nalaz kao zlatni standard.

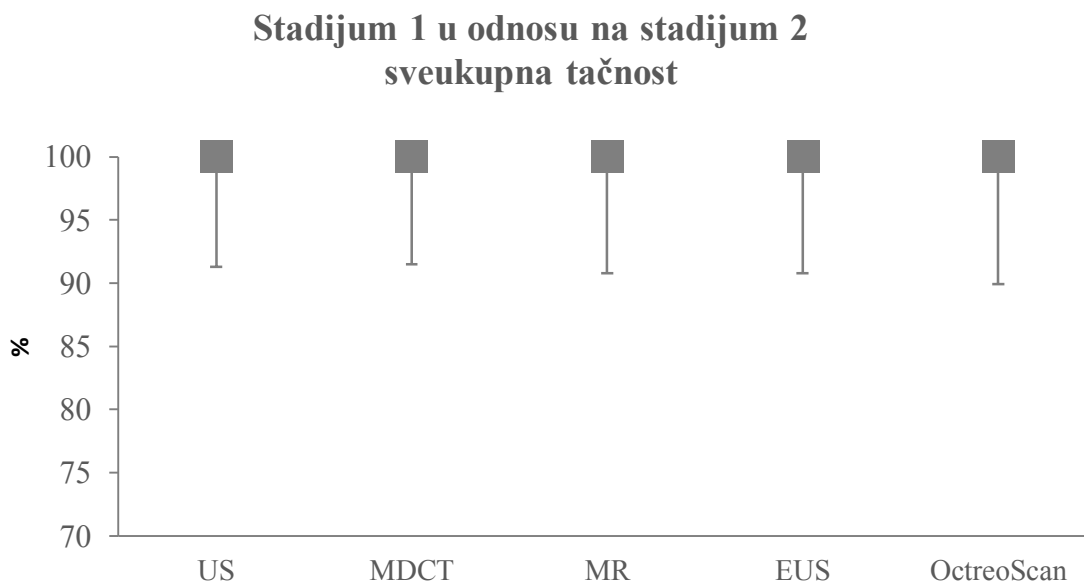
Mere Dg tačnosti	1 u odnosu na 2	2 u odnosu na 3
	vrednost (95% CI)	vrednost (95% CI)
<b>Ostreoscan</b>		
<b>Sn</b>	100,0 (83,8 – 100,0)	100,0 (86,8 – 100,0)
<b>Sp</b>	100,0 (77,2 – 100,0)	100,0 (83,8 – 100,0)
<b>Sveukupna tačnost</b>	100,0 (89,9 – 100,0)	100,0 (92,4 – 100,0)
<b>PPV</b>	100,0 (83,8 – 100,0)	100,0 (86,8 – 100,0)
<b>NPV</b>	100,0 (77,2 – 100,0)	100,0 (83,8 – 100,0)

Senzitivnost OctreoScan-a u odnosu na PH nalaz kao zlatni standard za stadijum 1 u odnosu na stadijum 2 iznosi 100,0%, dok za stadijum 2 u odnosu na stadijum 3 iznosi 100,0%.

Specifičnost OctreoScan-a u odnosu na PH nalaz kao zlatni standard za stadijum 1 u odnosu na stadijum 2 iznosi 100,0%, dok za stadijum 2 u odnosu na stadijum 3 iznosi 100,0%.



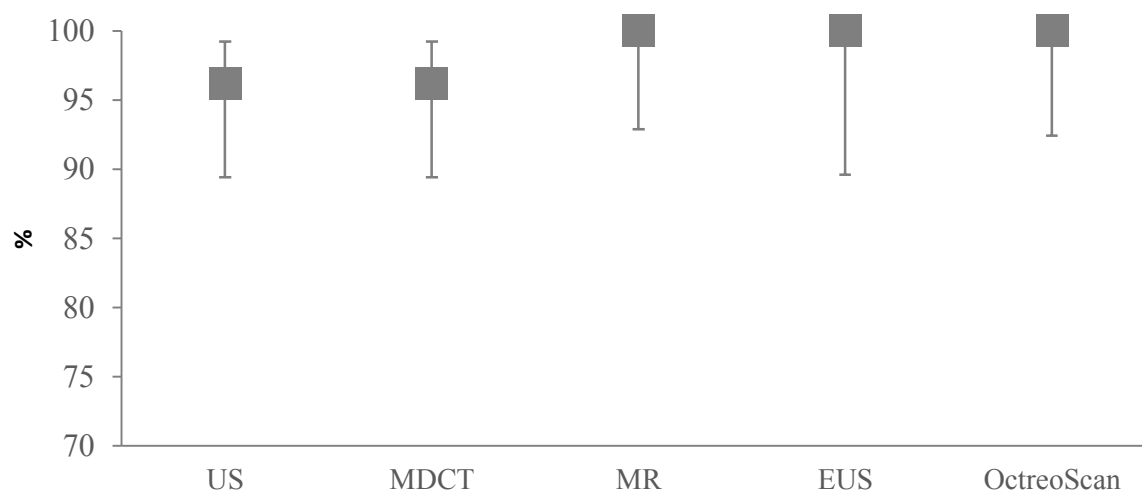
Grafikon 4. 13. Senzitivnost i specifičnost OctreoScan-a u odnosu na PH nalaz kao zlatni standard.



Grafikon 4.14. Sveukupna tačnost dijagnostičkih procedura u odnosu na PH nalaz kao zlatni standard za stadijum 1 u odnosu na stadijum 2.



### Stadijum 2 u odnosu na stadijum 3 sveukupna tačnost

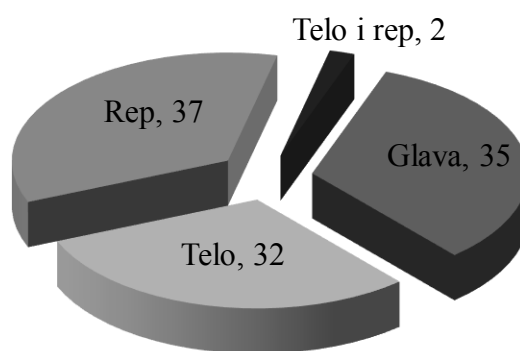


Grafikon 4.15. Sveukupna tačnost dijagnostičkih procedura u odnosu na PH nalaz kao zlatni standard za stadijum 2 u odnosu na stadijum 3.

#### 4.7. Lokalizacija tumora

Distribuciju ispitanika prema lokalizaciji tumora u pankreasu prezentovana je u Tabeli 4.10 i Grafikonima 4.16 i 4.17. Kod svih ispitanika lokalizacija tumora bila je u projekciji glave (33,0%), u telu (30,2%), u predelu repa (34,9%) i u telu i repu (1,9%).

#### LOKALIZACIJA TUMORA



Grafikon 4.16. Distribucija ispitanika prema lokalizaciji tumora

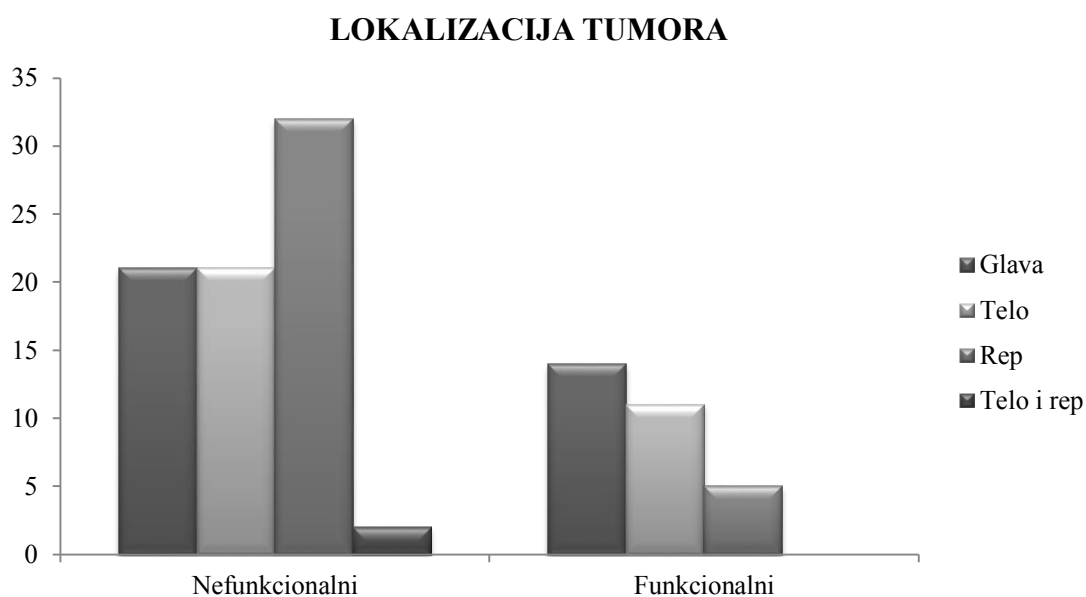
Tabela 4.10. Distribucija ispitanika prema lokalizaciji tumora

Lokalizacija tumora	Funkcionalni		Nefunkcionalni		Ukupno		p
	N	%	N	%	N	%	
<b>Glava</b>	14	46,7	21	27,6	35	33,0	0,041*
<b>Telo</b>	11	36,7	21	27,6	32	30,2	
<b>Rep</b>	5	16,7	32	42,1	37	34,9	
<b>Telo i rep</b>	0	0,0	2	2,6	2	1,9	
<b>Ukupno</b>	30	100,0	76	100,0	106	100,0	

\*statistički značajna razlika

Najčešća lokalizacija tumora kod ispitanika sa funkcionalnim tumorima je u projekciji glave pankreasa (46,7%), dok je kod nefunkcionalnih pNET najčešća lokalizacija u predelu repa pankreasa (42,1%).

Postoji statistički značajna razlika u učestalosti lokalizacije tumora između ispitivanih grupa (Test tačne verovatnoće,  $p=0,041$ ).



Grafikon 4.17. Distribucija ispitanika prema lokalizaciji tumora

#### 4.8. Veličina tumora

Veličina tumora kod pacijenata obolelih od funkcionalnih i nefunkcionalnih neuroendokrinih tumora pankreasa analizirana je u Tabeli 4.13 i Grafikonu 4.18.

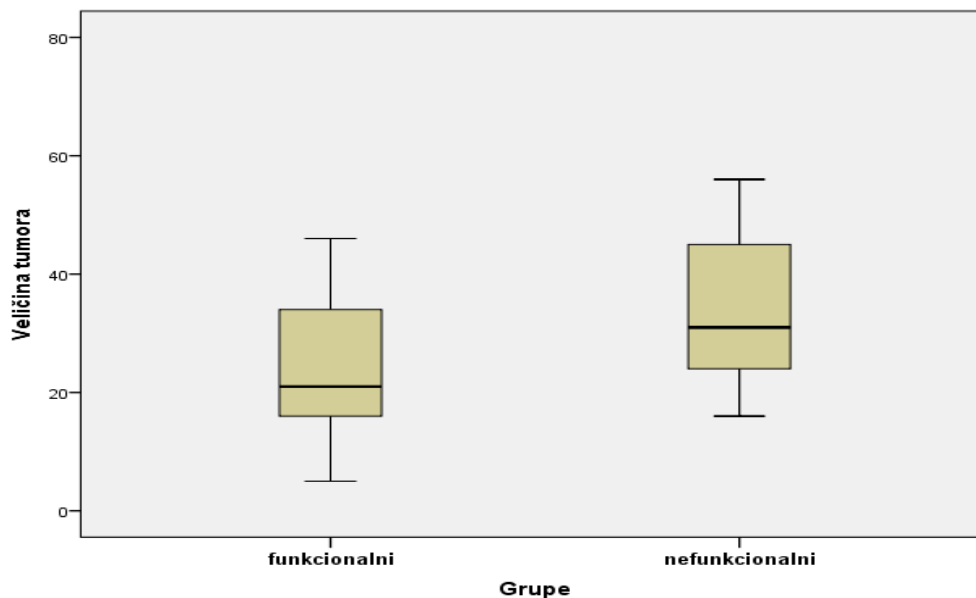
Medijana veličine tumora svih ispitanika u istraživanju iznosi 30,5. Najniža vrednost iznosi 5,0 a najviša 110,0mm.

Tabela 4.11. Veličina tumora ispitanika u istraživanju

Varijabla	Funkcionalni	Nefunkcionalni	Vrednos t testa	p
Vel.tumora (mm)				
X±SD	24,2±0,7 (5,0-46,0)	38,3±23,2 (16,0-110,0)	617,5	<0,001**

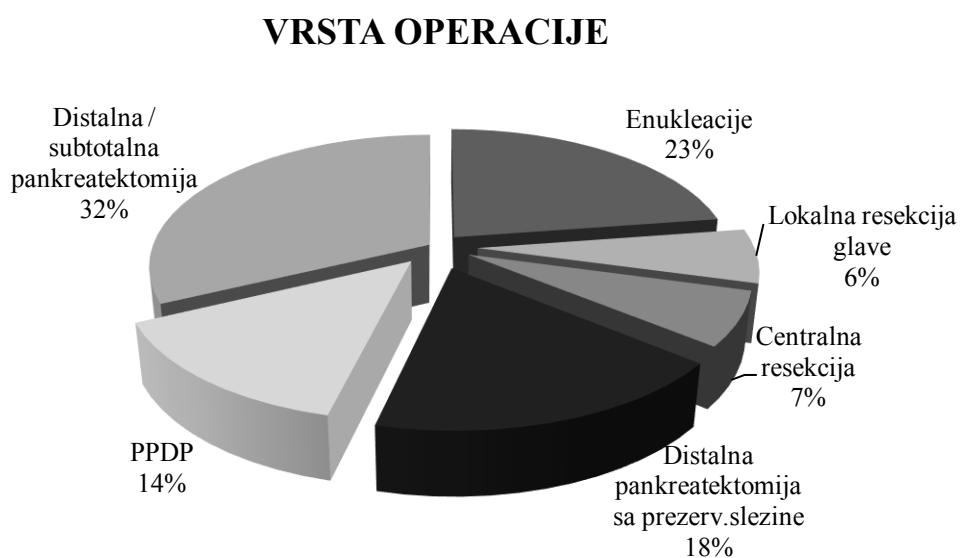
\*\*statistički visoko značajna razlika

Medijana veličine tumora ispitanika sa funkcionalnim tumorima iznosi 21,0mm (opseg 5,0-110,0 mm), dok je kod ispitanika sa nefunkcionalnim tumorima 31,0mm (opseg 16,0-110,0mm). Postoji statistički značajna razlika u medijanama veličine tumora između ispitivanih grupa ( $U=617,5$ ;  $p<0,001$ ).



Grafikon 4.18. Veličina tumora ispitanika u istraživanju

#### 4.9. Vrsta operacije



Grafikon 4.19. Distribucija ispitanika prema vrsti operacije

Tabela 4.12. Distribucija ispitanika prema vrsti operacije

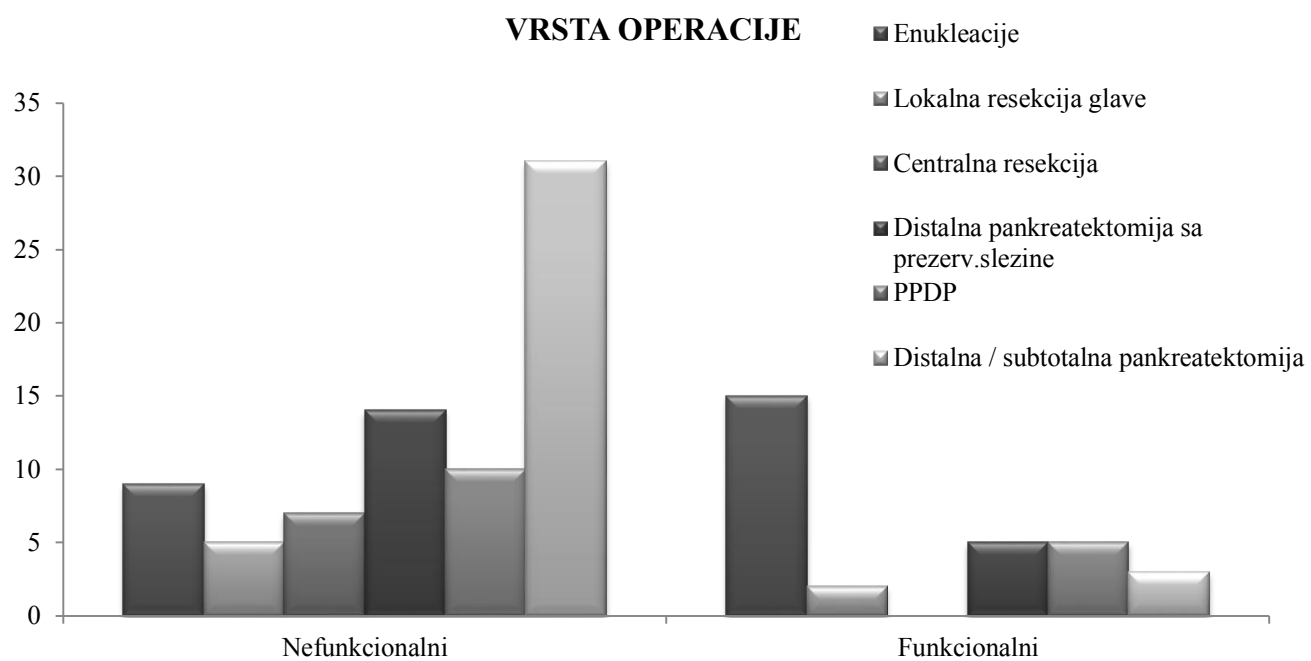
Vrsta operacije	Funkcionalni		Nefunkcionalni		Ukupno		p
	N	%	N	%	N	%	
Enukleacije	15	50,0	9	11,8	24	22,6	<0,001**
Lokalna resekcija glave	2	6,7	5	6,6	7	6,6	
Centralna resekcija	0	0,0	7	9,2	7	6,6	
Distalna pankreatektomija sa prezerv.slezine	5	16,7	14	18,4	19	17,9	
PPDP	5	16,7	10	13,2	15	14,2	
Distalna/subtotalna pankreatektomija	3	10,0	31	40,8	34	32,1	
Ukupno	30	100,0	76	100,0	106	100,0	

\*\*statistički visoko značajna vrednost

Analiza distribucije ispitanika prema vrsti operacije prikazana je u Tabeli 4.12 i Grafikonima 4.19. i 4.20

Ispitanici sa funkcionalnim tumorima najčešće su kao tip operacije imali enukleacije (50,0%), dok su ispitanici sa nefunkcionalnim tumorima najčešće imali distalnu/subtotalnu pankreatektomiju (40,8%).

Postoji statistički značajna razlika u učestalosti tipa operacije između ispitivanih grupa (Test tačne verovatnoće,  $p < 0,001$ ).

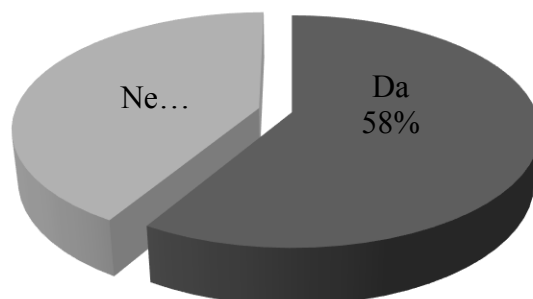


Grafikon 4.20. Distribucija ispitanika prema vrsti operacije

## 4.10. Status linija resekcije

### 4.10.1. R0 resekcija

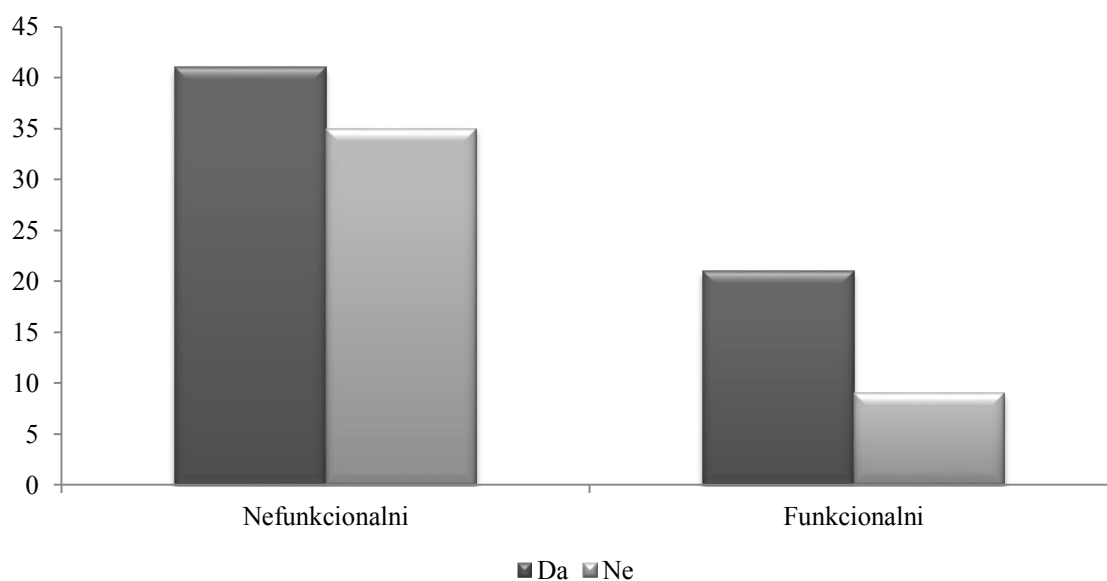
#### R0 RESEKCIJA



Grafikon 4.21. Distribucija ispitanika prema R0 resekciji

R0 resekciju imalo je 70,0% ispitanika sa funkcionalnim tumorima i 53,9% sa nefunkcionalnim tumorima. Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti R0 resekcije između ispitivanih grupa (Hi-kvadrat=2,283; p=0,131).

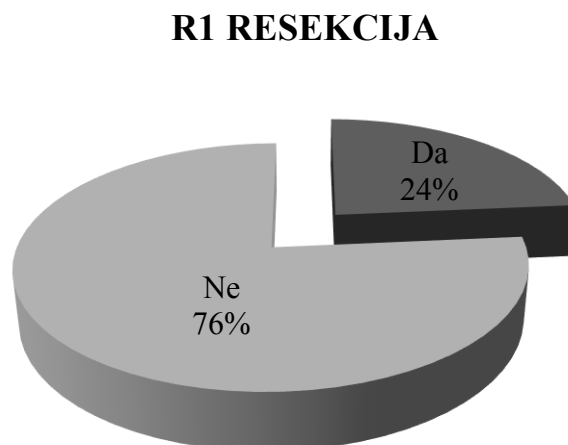
#### R0 RESEKCIJA



Grafikon 4.22. Distribucija ispitanika prema R0 resekciji

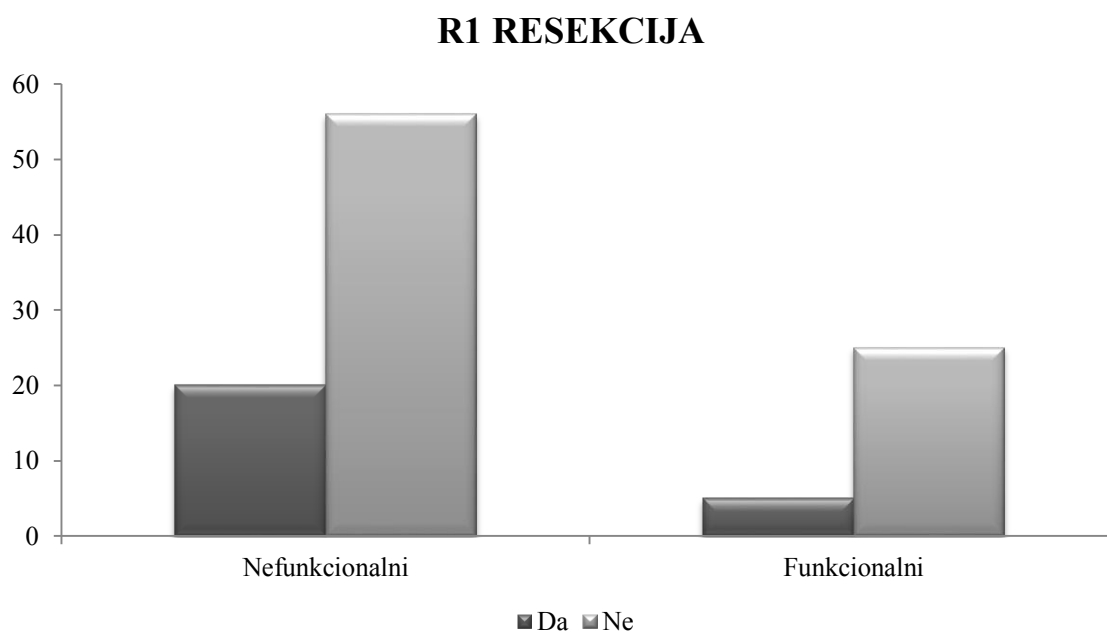
#### 4.10.2. R1 resekcija

U odnosu na sve ispitanike, R1 resekcija zabeležena je kod 58,5%.



Grafikon 4.23. Distribucija ispitanika prema R1 resekciji

R1 resekciju imalo je 16,7% ispitanika sa funkcionalnim tumorima i 26,3% sa nefunkcionalnim tumorima. Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti R1 resekcije između ispitivanih grupa (Hi-kvadrat=1,111; p=0,292).



Grafikon 4.24. Distribucija ispitanika prema R1 resekciji



Distribucija statusa resekcionih margina u odnosu na tip tumora prikazana je u Tabeli 4.13.

Tabela 4.13. Distribucija statusa resekcionih linija u odnosu na tip tumora

Varijabla	Funkcionalni N (%)	Nefunkcionalni N (%)	Ukupno N (%)	Vrednost testa	p
R0					
Da	21 (70,0)	41 (53,9)	62 (58,5)	2,283	0,131
Ne	9 (30,0)	35 (46,1)	44 (41,5)		
R1					
Da	5 (16,7)	20 (26,3)	25 (23,6)	1,111	0,292
Ne	25 (83,3)	56 (73,7)	81 (76,4)		

#### 4.11. Parenhim poštedne vs ekstenzivne hirurške procedure

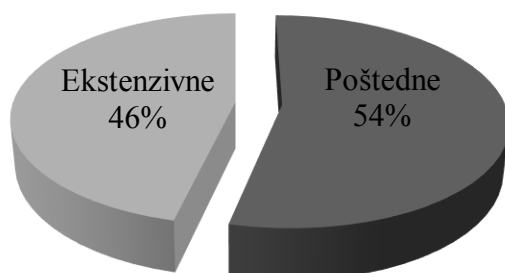
Analiza distribucije primenjenih hirurških procedura prikazana je u tabeli 4.14 i grafikonima 4.25 i 4.26.

Tabela 4.14. Distribucija ispitanika u odnosu na vrstu operacije, dužinu operacije, dužinu postoperativnog toka i dužinu hospitalizacije

Varijabla	Funkcionalni		Nefunkcionalni		Ukupno		Vrednost testa	p
	N	%	N	%	N	%		
Vrsta operacije							6,440	0,011*
Poštedne	22	73,3	35	46,1	57	53,8		
Ekstenzivne	8	26,7	41	53,9	49	46,2		
Trajanje operacije (minuti)	X±SD 118,0±57,1 (68-260)		X±SD 137,0±49,7 (70-240)		X±SD 131,6±52,3 (68-260)		1,696	0,093
Dužina postoperativnog toka (dani)	X±SD 7,7±4,6 (4-30)		X±SD 8,3±2,1 (5-15)		X±SD 8,1±3,0 (4-30)		788,5	0,012*
Dužina hospitalizacije (dani)	X±SD 15,5±14,4 (7-90)		X±SD 13,5±5,0 (8-35)		X±SD 14,1±8,7 (7-90)		1114,0	0,855

Kod svih ispitanika poštedne operacije imalo je 53,8%, dok je ekstenzivne imalo 46,2%.

## VRSTA OPERACIJE

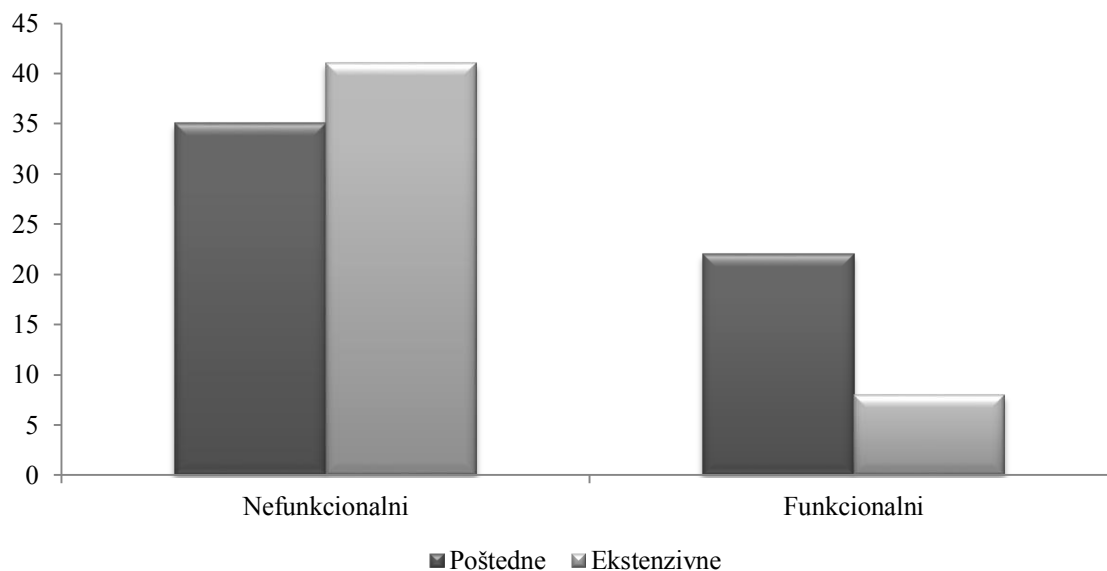


Grafikon 4.25. Distribucija ispitanika prema vrsti operacije

Poštedne operacije imalo je 73,3% ispitanika sa funkcionalnim tumorima i 46,1% sa nefunkcionalnim tumorima.

Postoji statistički značajna razlika u učestalosti lokalizacije tumora između ispitivanih grupa (Hi-kvadrat=6,440,  $p=0,011$ ). Kod funkcionalnih tumora su značajno češće rađene poštedne operacije.

## VRSTA OPERACIJE



Grafikon 4.26. Distribucija ispitanika prema vrsti operacije

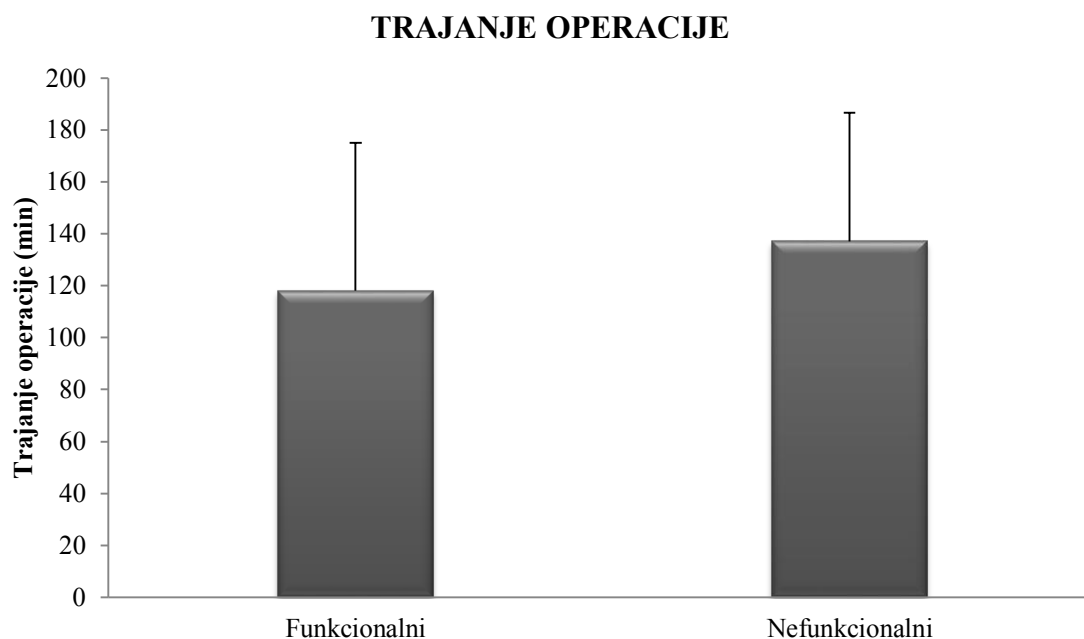
#### 4.11.1 Trajanje operacije

Analiza vremena trajanja operacije prikazana je u tabeli 4.14 i grafikonu 4.27.

Prosečna vrednost trajanja operacije svih ispitanika u istraživanju iznosi  $131,6 \pm 52,3$  minuta. Najniža vrednost iznosi 68,0 a najviša 260,0 minuta.

Prosečna vrednost trajanja operacije ispitanika sa funkcionalnim tumorima iznosi  $118,0 \pm 57,1$ , dok je kod ispitanika sa nefunkcionalnim tumorima  $137,0 \pm 49,7$ .

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima trajanja operacije između ispitivanih grupa ( $t=1.696$ ;  $p=0,093$ ).



Grafikon 4.27. Trajanje operacije ispitanika u istraživanju

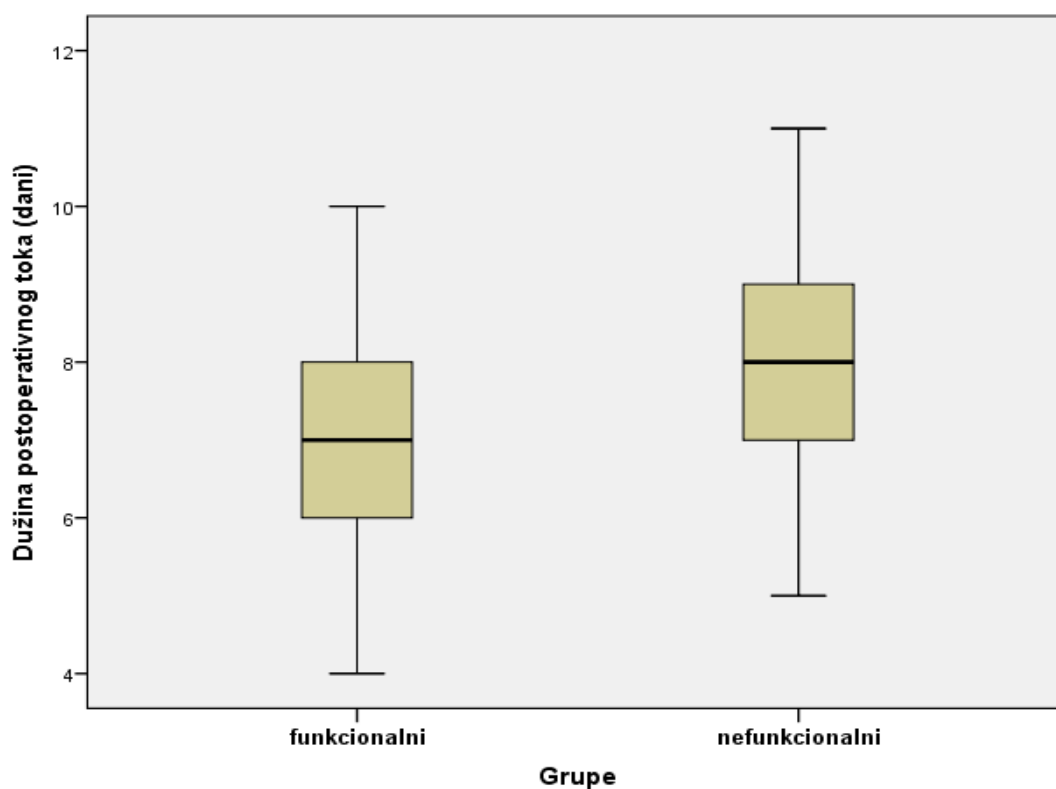
#### 4.11.2. Dužina postoperativnog toka

Dužina ležanja u bolnici u danima nakon operacije analizirana je u tabeli 4.14 i na grafikonu 4.28.

Medijana dužine postoperativnog toka svih ispitanika u istraživanju iznosi 7,0 dana. Najniža vrednost iznosi 4,0 a najviša 30,0 dana.

Medijana dužine postoperativnog toka ispitanika sa funkcionalnim tumorima iznosi 7,0 dana (opseg, 4,0-10,0), dok je kod ispitanika sa nefunkcionalnim tumorima 8,0 dana (opseg, 5,0-11,0).

Postoji statistički značajna razlika u medijanama dužine postoperativnog toka između ispitivanih grupa ( $U=788,5$ ;  $p=0,012$ ).



Grafikon 4.28. Dužina postoperativnog toka ispitanika u istraživanju

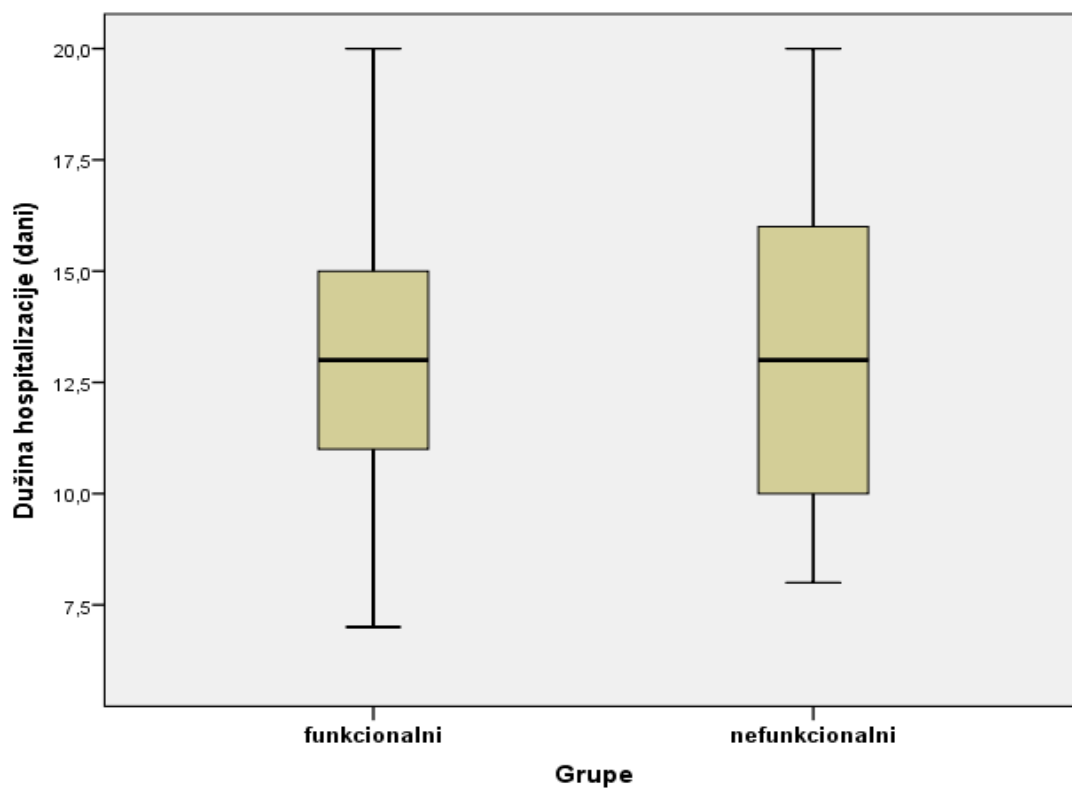
#### 4.11.3. Dužina hospitalizacije

Analiza dužine hospitalizacije pacijenata u ispitivanju prikazana je u Tabeli 4.14 i Grafikonu 4.29.

Medijana dužine hospitalizacije svih ispitanika u istraživanju iznosi 13,0 dana. Najniža vrednost iznosi 7,0 a najviša 90,0 dana.

Medijana dužine hospitalizacije ispitanika sa funkcionalnim tumorima iznosi 13,0 dana (opseg, 7,0-90,0), dok je kod ispitanika sa nefunkcionalnim tumorima 13,0 dana (opseg, 8,0-35,0).

Ne postoji statistički značajna razlika u medijanama hospitalizacije između ispitivanih grupa ( $U=1114,0$ ;  $p=0,855$ ).



Grafikon 4. 29. Dužina hospitalizacije ispitanika u istraživanju

## 4.12. Komplikacije operacije u odnosu na vrstu operacije

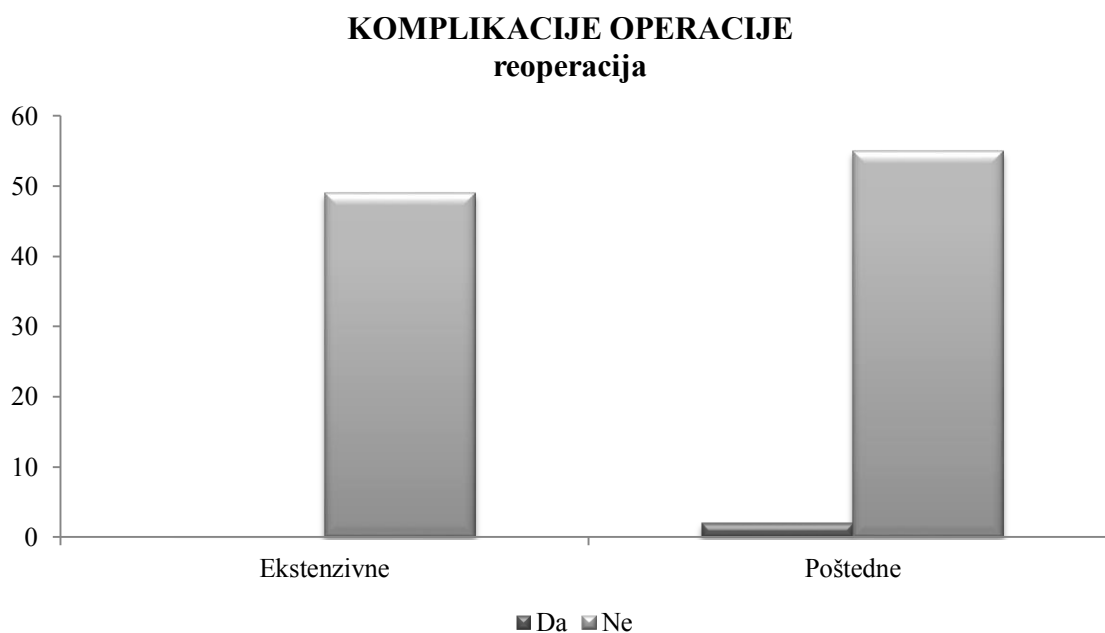
### 4.12.1. Reoperacija

Tabela 4.15. Distribucija ispitanika prema reoperaciji kao komplikaciji operacije

Reoperacija	Poštedne		Ekstenzivne		Ukupno		p
	N	%	N	%	N	%	
Da	2	3,5	0	0,0	2	1,9	0,498
Ne	55	96,5	49	100,0	104	98,1	
Ukupno	57	100,0	49	100,0	106	100,0	

Reoperaciju kao komplikaciju operacije imalo je 3,5% ispitanika sa poštednim operacijama i nijedan ispitanik (0%) sa ekstenzivnim operacijama.

Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti reoperacije između ispitivanih grupa (Fisherov test tačne verovatnoće,  $p=0,498$ ).



Grafikon 4.30. Distribucija ispitanika prema reoperaciji kao komplikaciji operacije

#### 4.12.2. Pankreasna fistula

Učestalost pankreasne fistule po grupama prikazana je u Tabeli 4.16 i na Grafikonu 4.31.

Tabela 4.16. Distribucija ispitanika prema pankreasnoj fistuli kao komplikaciji operacije

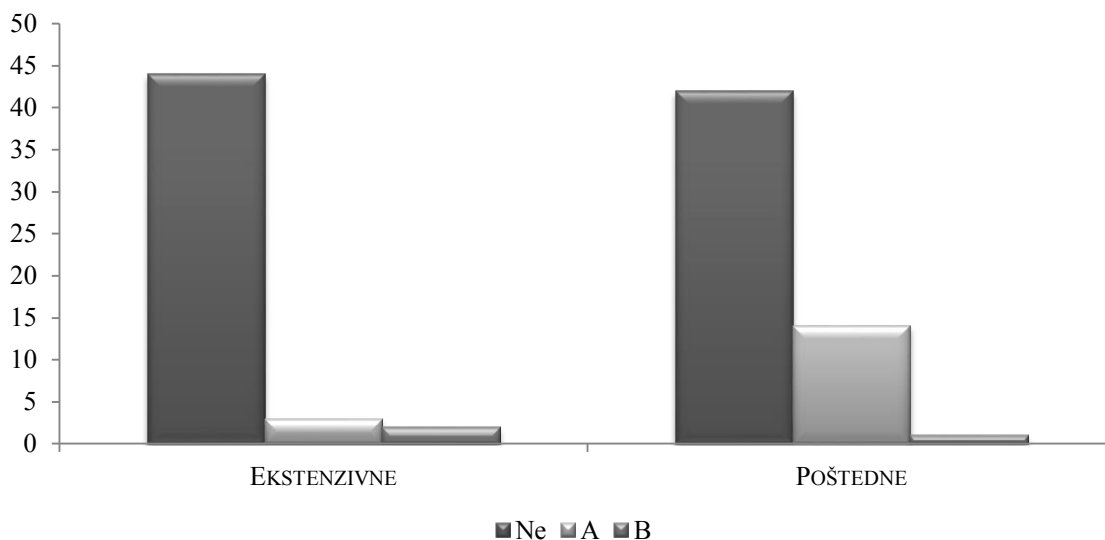
Pankreasna fistula	Poštedne		Ekstenzivne		Ukupno		p
	N	%	N	%	N	%	
Ne	42	73,7	44	89,8	86	81,1	0,017*
A	14	24,6	3	6,1	17	16,0	
B	1	1,8	2	4,1	3	2,8	
Ukupno	57	100,0	49	100,0	106	100,0	

\*statistički značajna vrednost

Pankreasnu fistulu kao komplikaciju operacije imalo je 26,4% ispitanika sa poštednim operacijama i 10,2% sa ekstenzivnim.

Postoji statistički značajna razlika u učestalosti tipa pankreasne fistule između ispitivanih grupa (Test tačne verovatnoće,  $p=0,017$ ).

#### KOMPLIKACIJE OPERACIJE pankreasna fistula



Grafikon 4.31. Distribucija ispitanika prema pankreasnoj fistuli kao komplikaciji operacije

### 4.12.3. Infekcija rane

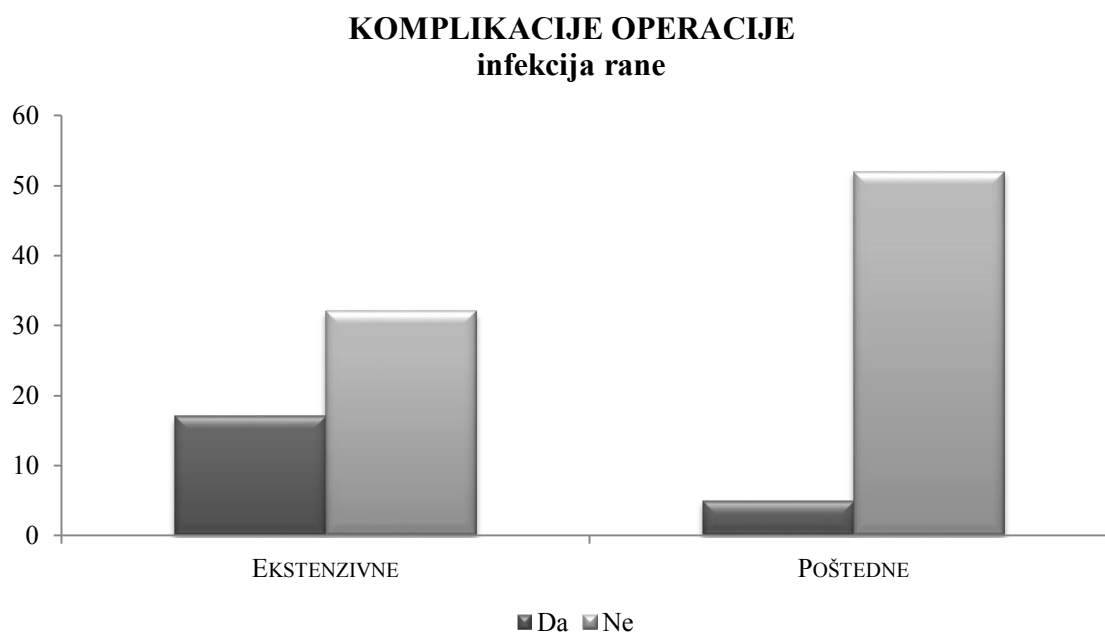
Tabela 4.17. Distribucija ispitanika prema infekciji rane kao komplikaciji operacije

Infekcija rane	Poštedne		Ekstenzivne		Ukupno		Vrednost testa	p
	N	%	N	%	N	%		
Da	5	8,8	17	34,7	22	20,8	10,765	0,001**
Ne	52	91,2	32	65,3	84	79,2		
Ukupno	57	100,0	49	100,0	106	100,0		

\*\*statistički visoko značajna vrednost

Infekciju rane kao komplikaciju operacije imalo je 8,8% ispitanika sa poštednim operacijama i 34,7% sa ekstenzivnim.

Postoji statistički značajna razlika u učestalosti infekcije rane između ispitivanih grupa (Hi-kvadrat=10,765; p=0,001). Kod ekstenzivnih operacija se značajno češće javljaju infekcije rana.



Grafikon 4.32. Distribucija ispitanika prema infekciji rane kao komplikaciji operacije



#### 4.12.4. Usporeno gastrično pražnjenje-DGE

Učestalost usporenog gastričnog pražnjenja (DGE) po grupama prikazana je u Tabeli 4.18 i na Grafikonu 4.33.

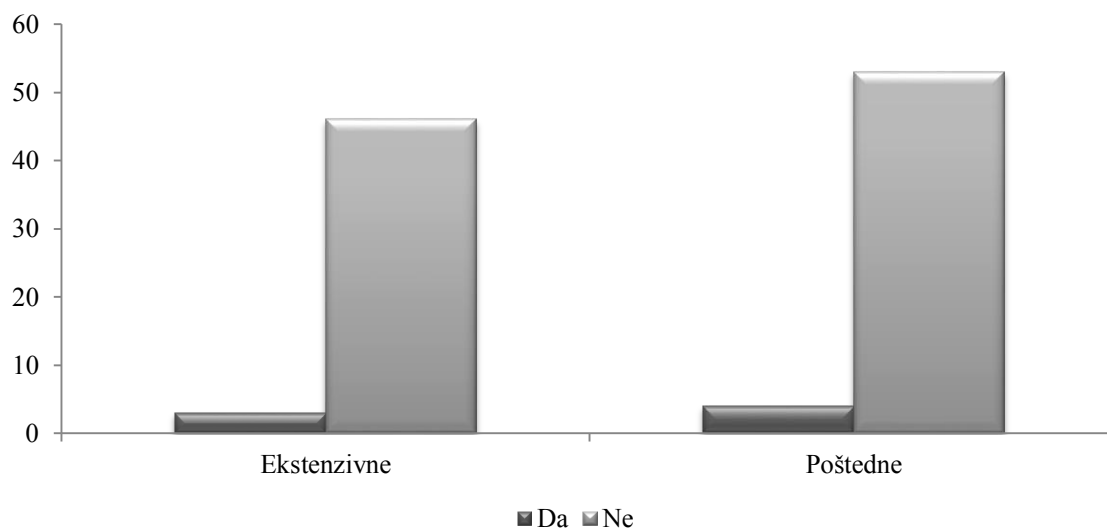
Tabela 4.18. Distribucija ispitanika prema DGE kao komplikaciji operacije

DGE	Poštedne		Ekstenzivne		Ukupno		p
	N	%	N	%	N	%	
Da	4	7,0	3	6,1	7	6,6	1,000
Ne	53	93,0	46	93,9	99	93,4	
Ukupno	57	100,0	49	100,0	106	100,0	

DGE kao komplikaciju operacije imalo je 7,0% ispitanika sa poštednim operacijama i 6,1%sa ekstenzivnim.

Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti DGE između ispitivanih grupa (Fisherov test tačne verovatnoće,  $p=1,000$ ).

#### KOMPLIKACIJE OPERACIJE DGE



Grafikon 4.33. Distribucija ispitanika prema DGE kao komplikaciji operacije

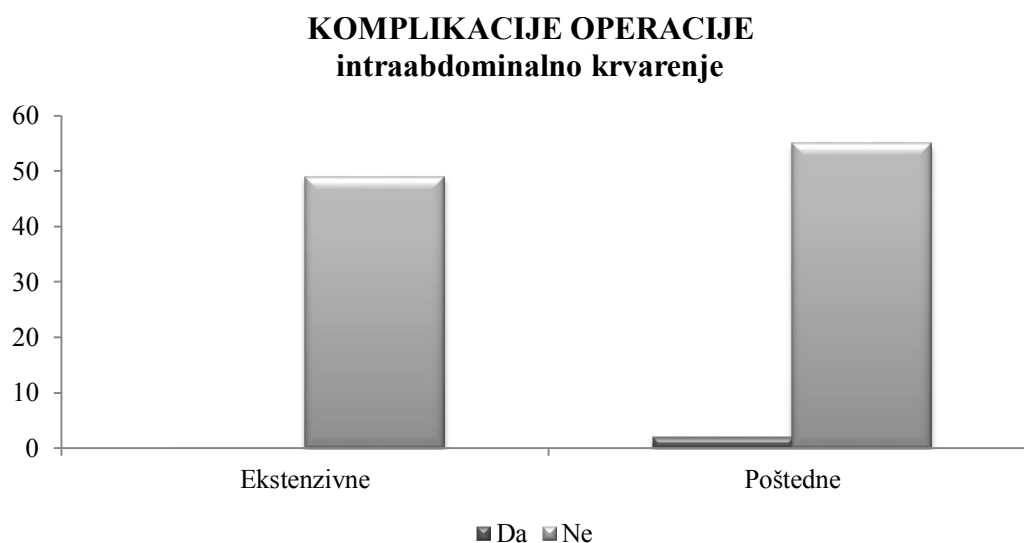
#### 4.12.5. Intraabdominalno krvarenje

Učestalost komplikacije intraabdominalno krvarenje po grupama prikazana je u Tabeli 4.19 i na Grafikonu 4.34.

Tabela 4.19. Distribucija ispitanika prema intraabdominalnom krvarenju kao komplikaciji operacije

Intraabdominalno krvarenje	Poštedne		Ekstenzivne		Ukupno		p
	N	%	N	%	N	%	
Da	2	3,5	0	0,0	2	1,9	0,489
Ne	55	96,5	49	100,0	104	98,1	
Ukupno	57	100,0	49	100,0	106	100,0	

Intraabdominalno krvarenje kao komplikaciju operacije imalo je 3,5% pacijenata kojima je urađena poštedna operacija, dok nijedan ispitanik sa ekstenzivnim ih nije imao. Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti Intraabdominalnog krvarenja između ispitivanih grupa (Fisherov test tačne verovatnoće,  $p=0,498$ ).



Grafikon 4.34. Distribucija ispitanika prema intraabdominalnom krvarenju kao komplikaciji operacije

#### 4.12.6. Bilijarna fistula

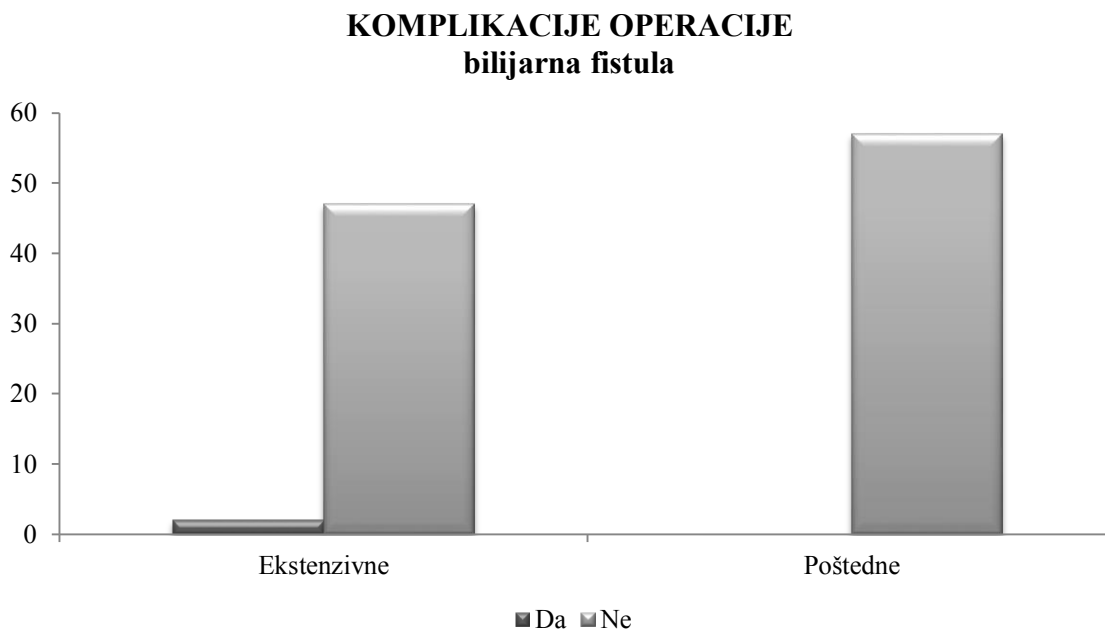
Učestalost bilijarne fistule po grupama prikazana je u Tabeli 4.20 i na Grafikonu 4.35.

Tabela 4.202. Distribucija ispitanika prema bilijarnoj fistuli kao komplikaciji operacije

Bilijarna fistula	Poštedne		Ekstenzivne		Ukupno		p
	N	%	N	%	N	%	
Da	0	0,0	2	4,1	2	1,9	0,211
Ne	57	100,0	47	95,9	104	98,1	
Ukupno	57	100,0	49	100,0	106	100,0	

Bilijarna fistula kao komplikaciju operacije javila se kod 4,1% sa ekstenzivnim operacijama, dok nijedan ispitanik sa poštednim je nije imao.

Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti bilijarne fistule između ispitivanih grupa (Fisherov test tačne verovatnoće,  $p=0,211$ ).



Grafikon 4.35. Distribucija ispitanika prema bilijarnoj fistuli kao komplikaciji operacije

#### 4.12.7. Recidiv

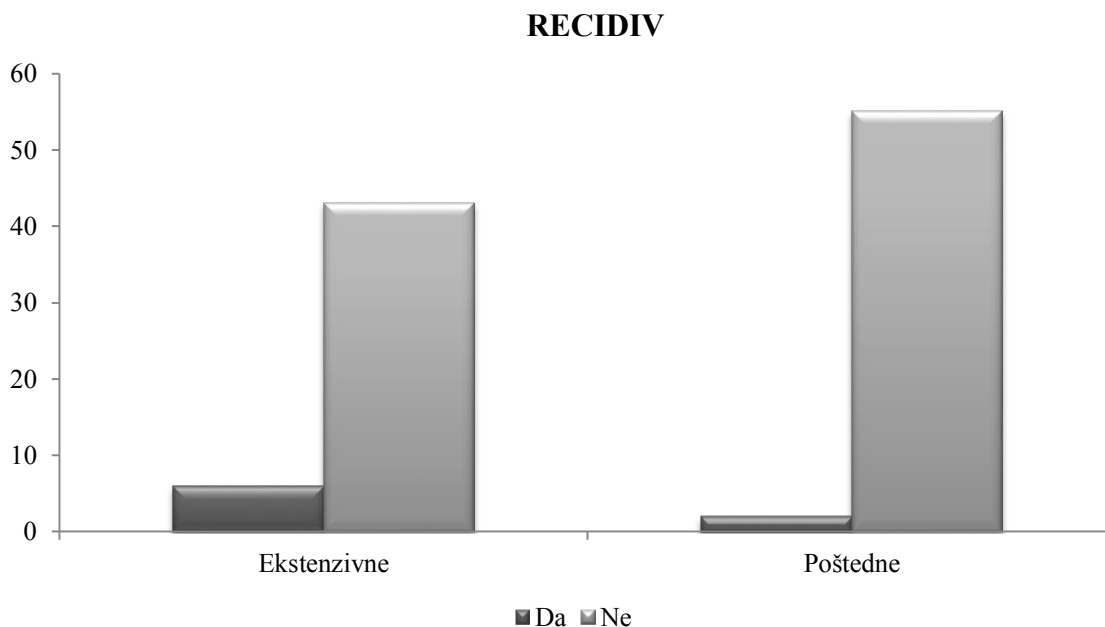
Analiza učestalosti pojave recidiva bolesti prikazana je u Tabeli 4.21 i Grafikonu 4.36.

Tabela 4.21. Distribucija ispitanika prema postojanju recidiva

Recidiv	Poštedne		Ekstenzivne		Ukupno		P
	N	%	N	%	N	%	
Da	2	3,5	6	12,2	8	7,5	0,140
Ne	55	96,5	43	87,8	98	92,5	
Ukupno	57	100,0	49	100,0	106	100,0	

Recidiv bolesti nakon operacije imalo je 3,5% ispitanika sa poštednim operacijama i 12,2% sa ekstenzivnim hirurškim procedurama.

Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti recidiva između ispitivanih grupa (Fisherov test tačne verovatnoće,  $p=0,140$ ).



Grafikon 4.36. Distribucija ispitanika prema postojanju recidiva

#### 4.13. Komplikacije operacije u odnosu na tip tumora

Kod svih ispitanika reoperacija kao komplikaciju operacije javila se u 58,5% slučajeva.



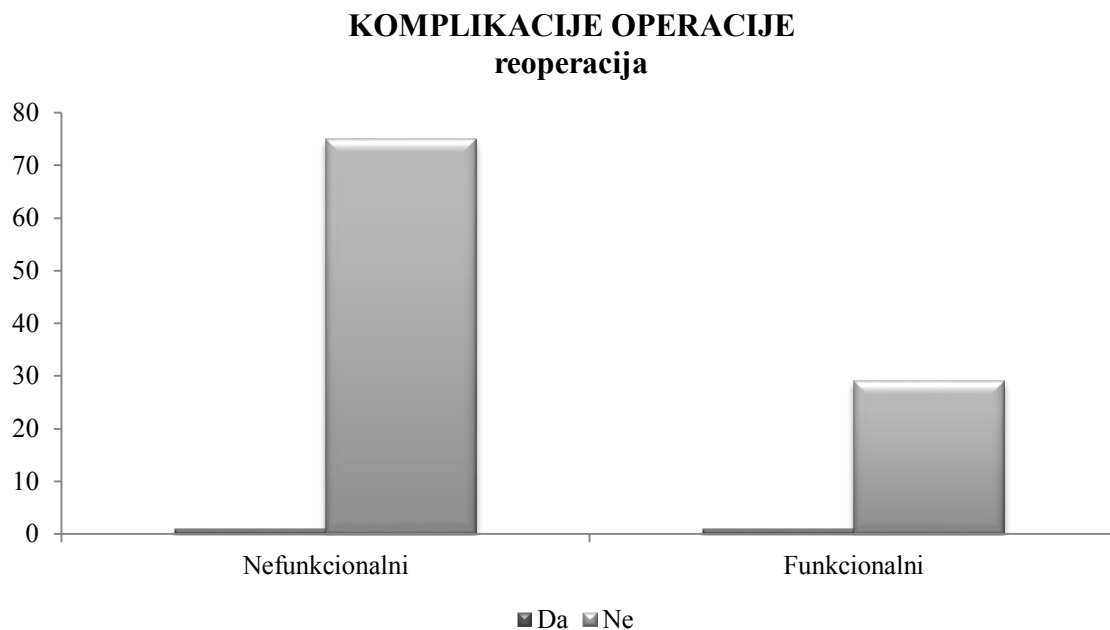
Grafikon 4.37. Distribucija ispitanika prema reoperaciji kao komplikaciji operacije

Tabela 4.22. Distribucija ispitanika prema reoperaciji kao komplikaciji operacije

Reoperacija	Funkcionalni		Nefunkcionalni		Ukupno		p
	N	%	N	%	N	%	
Da	1	3,3	1	1,3	2	1,9	0,488
Ne	29	96,7	75	98,7	104	98,1	
Ukupno	30	100,0	76	100,0	106	100,0	

Reoperaciju kao komplikaciju operacije imalo je 3,3% ispitanika sa funkcionalnim tumorima i 1,3% sa nefunkcionalnim tumorima.

Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti reoperacije između ispitivanih grupa (Fisherov test tačne verovatnoće,  $p=0,488$ ).

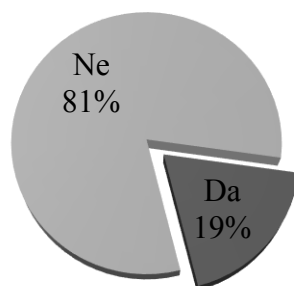


Grafikon 4.38. Distribucija ispitanika prema reoperaciji kao komplikaciji operacije

#### 4.13.1. Pankreasna fistula

Učestalost pankreasne fistule po grupama prikazana je u Tabeli 4.29 i na Grafikonima 4.39 i 4.40. Kod svih ispitanika pankreasnu fistulu kao komplikaciju operacije tipa A imalo je 16,0%, a tipa B imalo je 2,8%.

### PANKREASNA FISTULA



Grafikon 4.39. Distribucija ispitanika prema pankreasnoj fistuli kao komplikaciji operacije

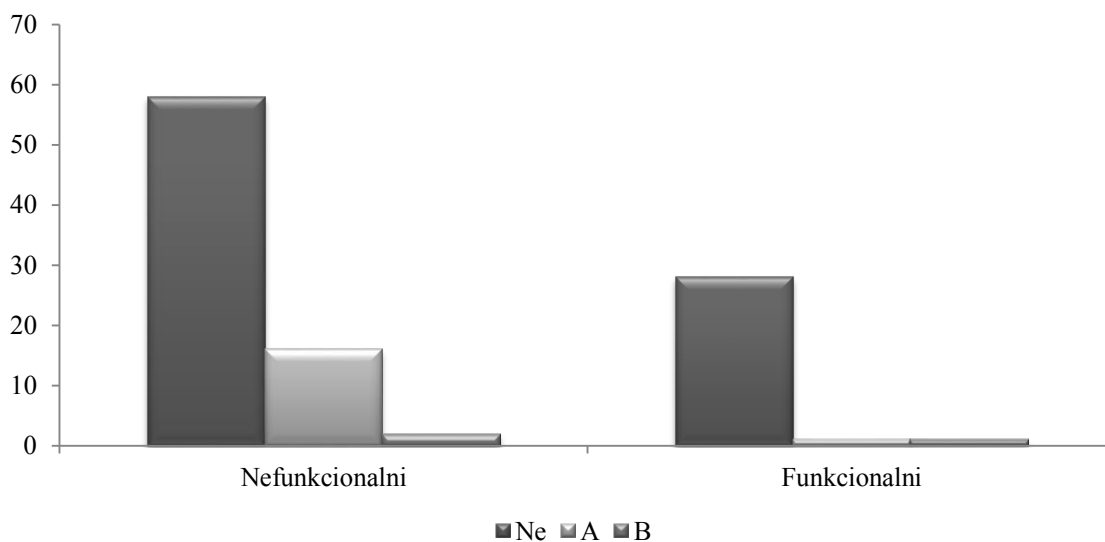
Tabela 4.23. Distribucija ispitanika prema pankreasnoj fistuli kao komplikaciji operacije

Pankreasna fistula	Funkcionalni		Nefunkcionalni		Ukupno		p
	N	%	N	%	N	%	
Ne	28	93,3	58	76,3	86	81,1	0,063
A	1	3,3	16	21,1	17	16,0	
B	1	3,3	2	2,6	3	2,8	
Ukupno	30	100,0	76	100,0	106	100,0	

Pankreasnu fistulu kao komplikaciju operacije imalo je 6,6% ispitanika sa funkcionalnim i 18,8% sa nefunkcionalnim tumorima.

Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti tipa pankreasne fistule između ispitivanih grupa (Test tačne verovatnoće,  $p=0,063$ ).

#### KOMPLIKACIJE OPERACIJE pankreasna fistula

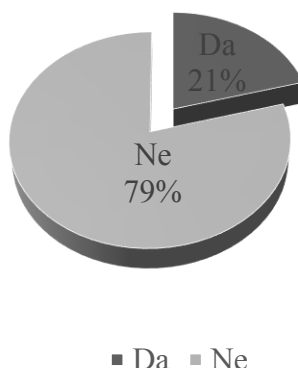


Grafikon 4.40. Distribucija ispitanika prema pankreasnoj fistuli kao komplikaciji operacije

#### 4.13.2. Infekcija rane

Kod svih ispitanika infekciju rane kao komplikaciju operacije imalo je 20,8% ispitanika.

### INFEKCIJA RANE



Grafikon 4.41. Distribucija ispitanika prema infekciji rane kao komplikaciji operacije

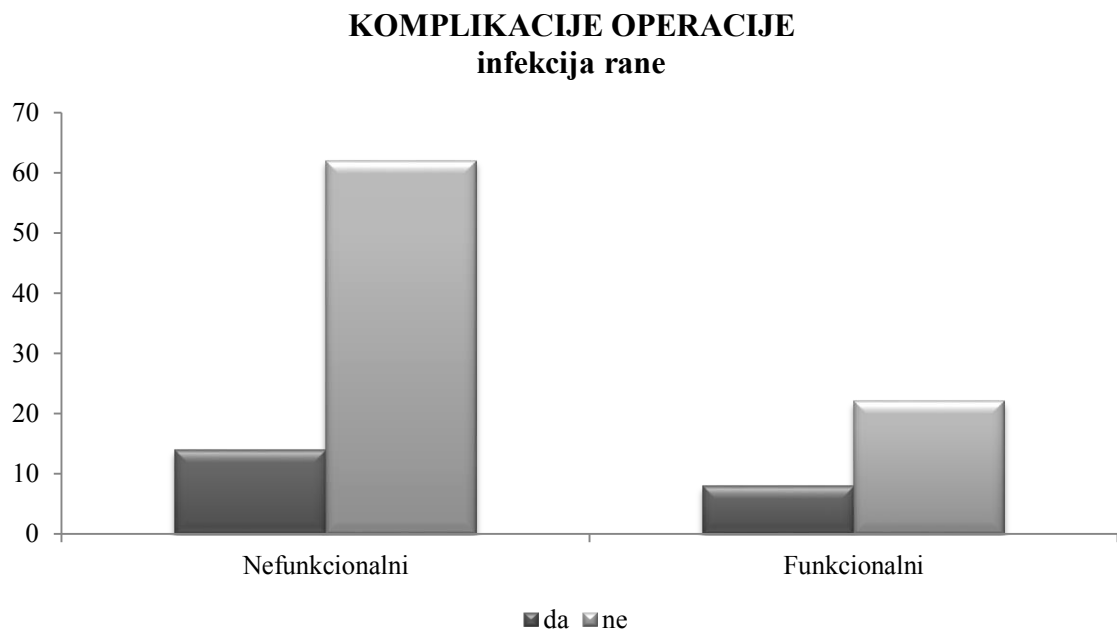
Tabela 4.24. Distribucija ispitanika prema infekciji rane kao komplikaciji operacije

Infekcija rane	Funkcionalni		Nefunkcionalni		Ukupno		Vrednost testa	p
	N	%	N	%	N	%		
Da	8	26,7	14	18,4	22	20,8	0,889	0,346
Ne	22	73,3	62	81,6	84	79,2		
Ukupno	30	100,0	76	100,0	106	100,0		

Infekciju rane kao komplikaciju operacije imalo je 26,7% ispitanika sa funkcionalnim tumorima i 18,4% sa nefunkcionalnim tumorima.

Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti infekcije rane između ispitivanih grupa (Hi-kvadrat=0,889; p=0,346).

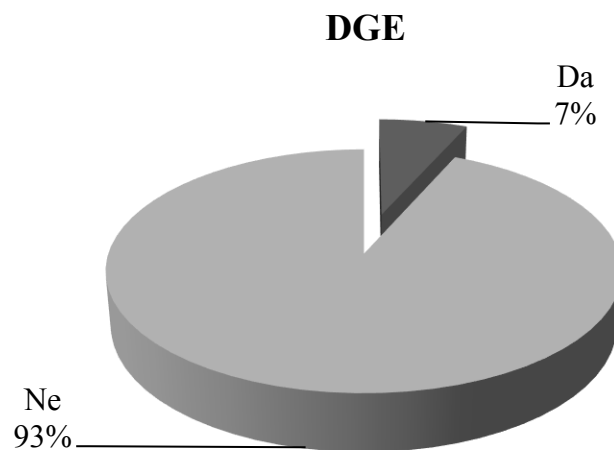




Grafikon 4.42. Distribucija ispitanika prema infekciji rane kao komplikaciji operacije

#### 4.13.3. Usporeno gastrično pražnjenje-DGE

U odnosu na sve ispitanike, DGE kao komplikacija operacije javila se u 6,6% slučajeva.



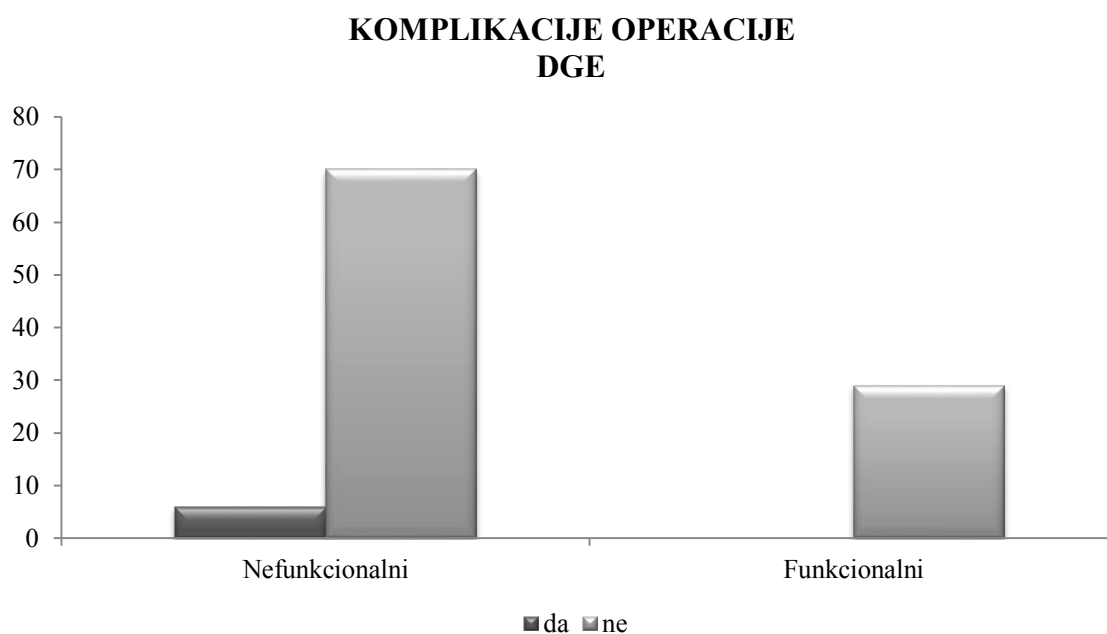
Grafikon 4.43. Distribucija ispitanika prema DGE kao komplikaciji operacije

Tabela 4.25. Distribucija ispitanika prema DGE kao komplikaciji operacije

DGE	Funkcionalni		Nefunkcionalni		Ukupno		p
	N	%	N	%	N	%	
Da	1	3,3	6	7,9	7	6,6	0,456
Ne	29	96,7	70	92,1	99	93,4	
Ukupno	30	100,0	76	100,0	106	100,0	

DGE kao komplikaciju operacije imalo je 3,3% ispitanika sa funkcionalnim tumorima i 7,9% sa nefunkcionalnim tumorima.

Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti DGE između ispitivanih grupa (Fisherov test tačne verovatnoće,  $p=0,456$ ).



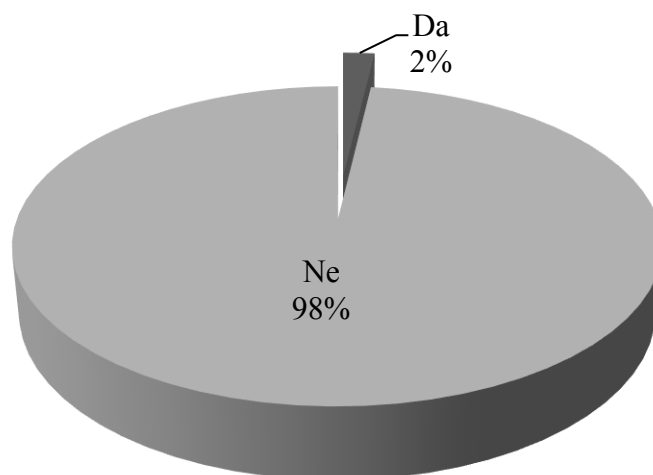
Grafikon 4.44. Distribucija ispitanika prema DGE kao komplikaciji operacije

#### 4.13.4. Bilijarna fistula

Učestalost bilijarne fistule po grupama prikazana je u Tabeli 4.26 i na Grafikonu 4.47.

Kod svih ispitanika bilijarna fistula kao komplikacija operacije javila se u 1,9% slučajeva.

### Bilijarna fistula



Grafikon 4.47. Distribucija ispitanika prema bilijarnoj fistuli kao komplikaciji operacije

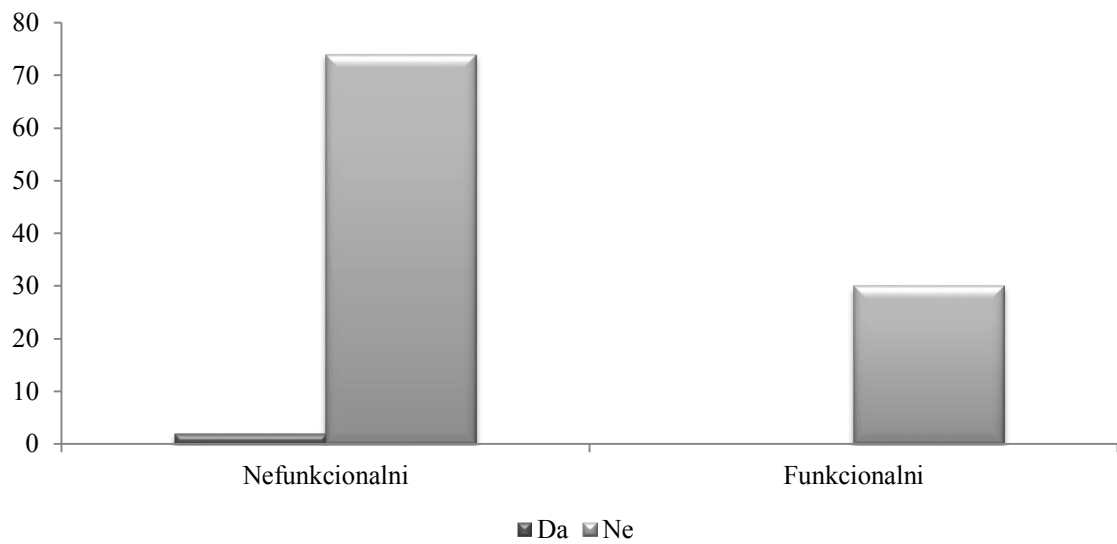
Tabela 4.26. Distribucija ispitanika prema bilijarnoj fistuli kao komplikaciji operacije

Bilijarna fistula	Funkcionalni		Nefunkcionalni		Ukupno		p
	N	%	N	%	N	%	
Da	0	0,0	2	2,6	2	1,9	1,000
Ne	30	100,0	74	97,4	104	98,1	
Ukupno	30	100,0	76	100,0	106	100,0	

Bilijarnu fistula kao komplikaciju operacije imalo je 2,6% sa nefunkcionalnim tumorima, dok nijedan ispitanik sa funkcionalnim ih nije imao.

Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti bilijarne fistule između ispitivanih grupa (Fisherov test tačne verovatnoće,  $p=1,000$ ).

### KOMPLIKACIJE OPERACIJE bilijarna fistula

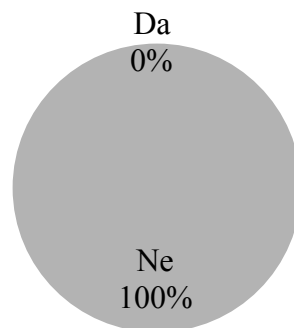


Grafikon 4.48. Distribucija ispitanika prema bilijarnoj fistuli kao komplikaciji operacije

#### 4.13.5. Smrtni ishod

Nijedan od ispitanika nije imao letalan ishod kao komplikaciju operacije.

### LETALAN ISHOD

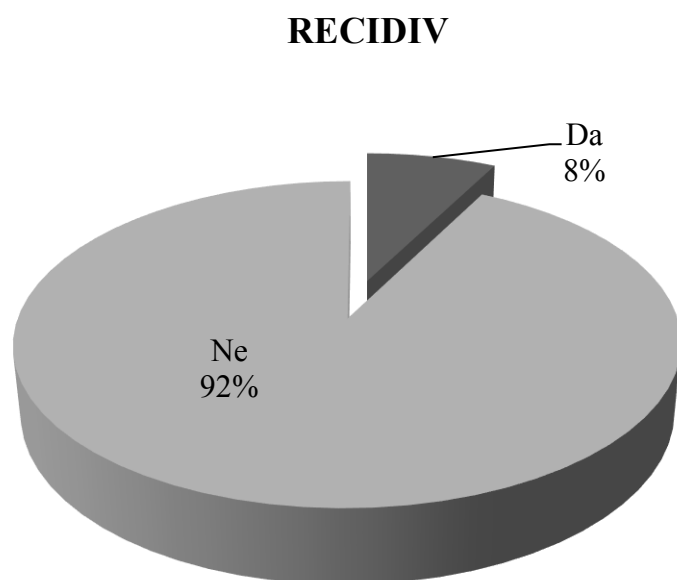


Grafikon 4.49. Distribucija ispitanika prema letalnom ishodu kao komplikaciji operacije

#### 4.13.6. Recidiv

Analiza pojave recidiva bolesti u odnosu na tip tumora prikazana je u Tabeli 4.27 i Grafikonu 4.50.

Kada se posmatraju svi ispitanici, recidiv se javio kod 7,5% pacijenata.



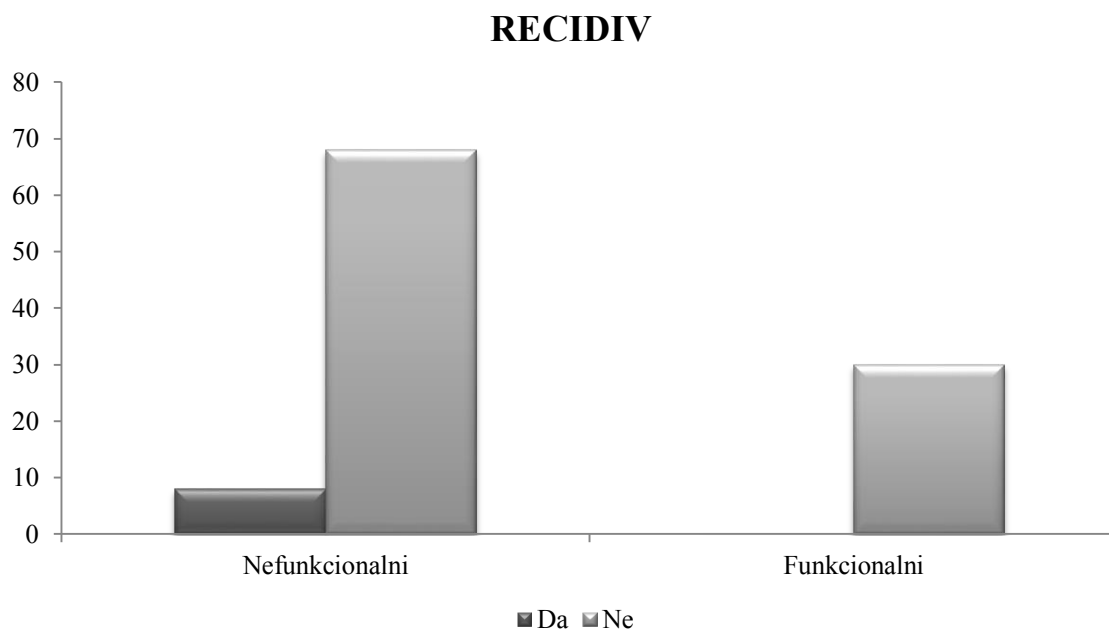
Grafikon 4.50. Distribucija ispitanika prema postojanju recidiva

Tabela 4.27. Distribucija ispitanika prema postojanju recidiva

Recidiv	Funkcionalni		Nefunkcionalni		Ukupno		p
	N	%	N	%	N	%	
Da	0	0,0	8	10,5	8	7,5	0,069
Ne	30	100,0	68	89,5	98	92,5	
Ukupno	30	100,0	76	100,0	106	100,0	

Recidiv kao komplikaciju operacije imalo je 10,5% pacijenata sa nefunkcionalnim tumorima, dok ni kod jednog ispitanika sa funkcionalnim tumorom recidiv nije zabeležen.

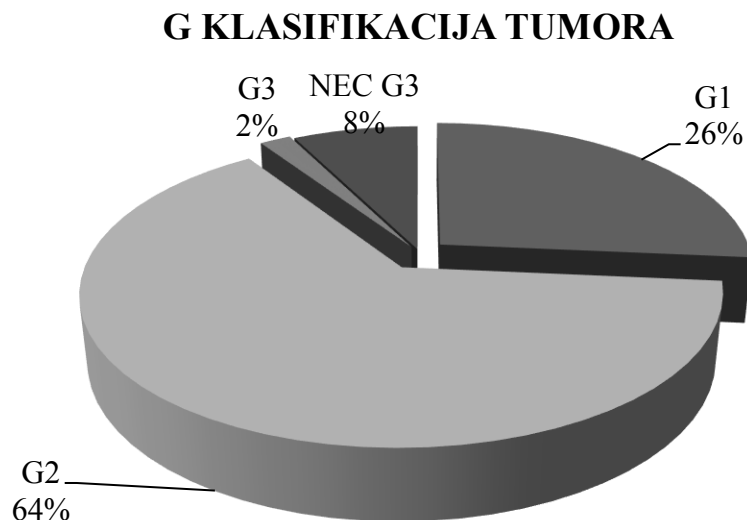
Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti recidiva između ispitivanih grupa (Fisherov test tačne verovatnoće,  $p=0,069$ ).



Grafikon 4.51. Distribucija ispitanika prema postojanju recidiva

#### 4.14. Analiza stepena histološkog maligniteta-G klasifikacija tumora

Posmatrano u odnosu na sve ispitanike, distribucija stepena histološkog maligniteta bila je sledeća: G1 je imalo 26,4%, G2 64,2% i G3 9,4 % ispitanika.



Grafikon 4.52. Distribucija ispitanika prema G klasifikaciji tumora

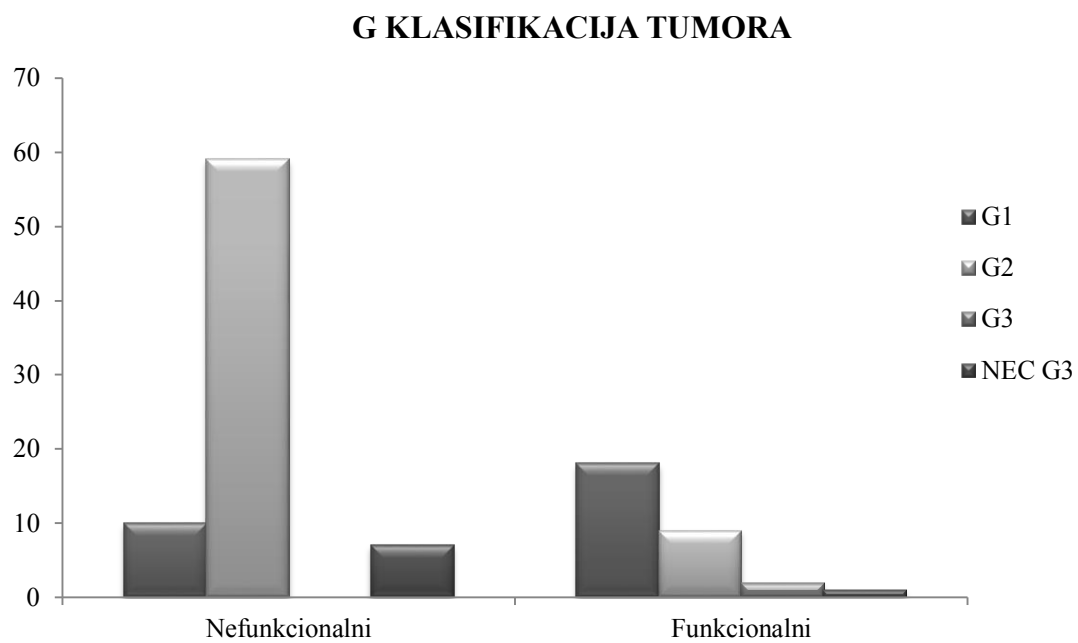
Tabela 4.28. Distribucija ispitanika prema G klasifikaciji tumora

Lokalizacija tumora	Funkcionalni		Nefunkcionalni		Ukupno		p
	N	%	N	%	N	%	
G1	18	60,0	10	13,2	28	26,4	<0,001**
G2	9	30,0	59	77,6	68	64,2	
G3	2	6,7	0	0,0	2	1,9	
NEC G3	1	3,3	7	9,2	8	7,5	
Ukupno	30	100,0	76	100,0	106	100,0	

\*\*statistički visoko značajna vrednost

Prema G klasifikaciji ispitanika sa funkcionalnim tumorima najčešće su imali G1 (60,0%), dok su sa nefunkcionalnim najčešće imali G2 (77,6%).

Postoji statistički značajna razlika u učestalosti tumora prema G klasifikaciji između ispitivanih grupa (Test tačne verovatnoće,  $p < 0,001$ ).

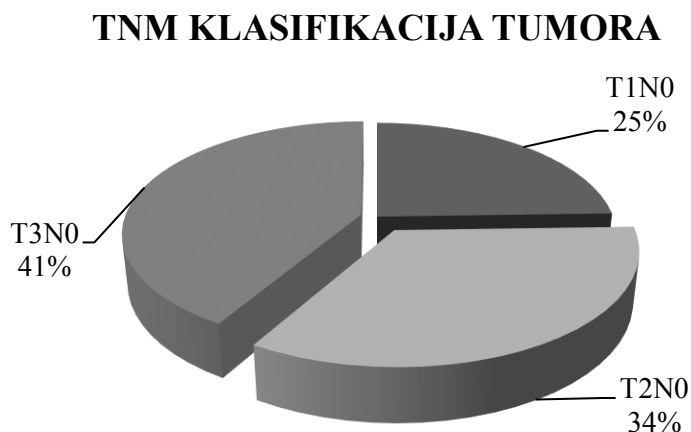


Grafikon 4.53. Distribucija ispitanika prema G klasifikaciji tumora



#### 4.15. TNM klasifikacija tumora

Kod svih ispitanika prema TNM klasifikaciji: T1N0 imalo je 24,5%, T2N0 34,0% i T3N0 imalo je 41,5%.



Grafikon 4.54. Distribucija ispitanika prema TNM klasifikaciji tumora

Tabela 4.29. Distribucija ispitanika prema TNM klasifikaciji tumora

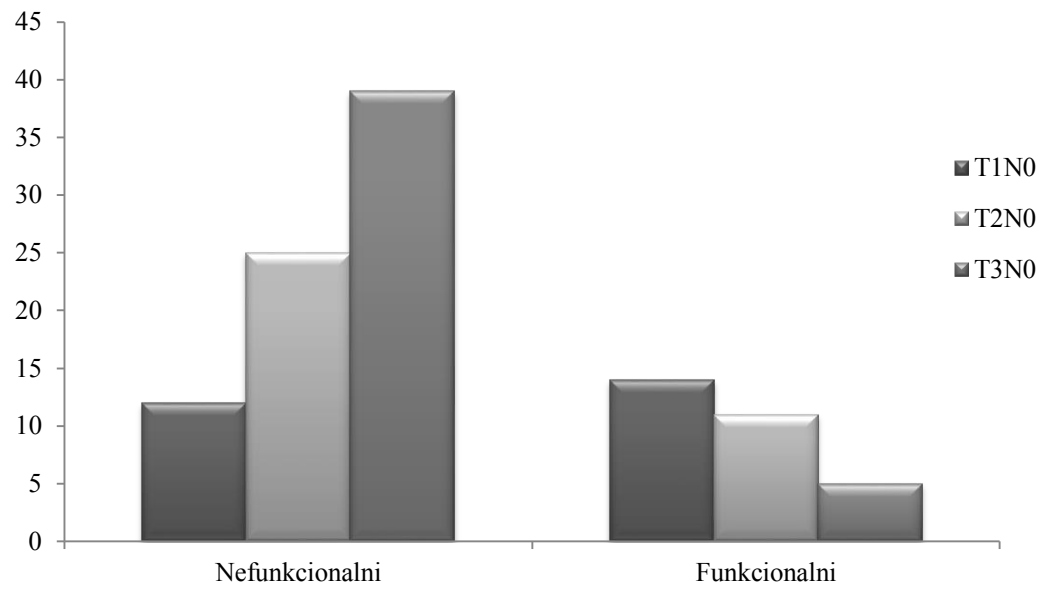
Lokalizacija tumora	Funkcionalni		Nefunkcionalni		Ukupno		Vrednost testa	p
	N	%	N	%	N	%		
T1N0	14	46,7	12	15,8	26	24,5	14,672	0,001**
T2N0	11	36,7	25	32,9	36	34,0		
T3N0	5	16,7	39	51,3	44	41,5		
Ukupno	30	100,0	76	100,0	106	100,0		

\*\*statistički visoko značajna vrednost

Prema TNM klasifikaciji ispitanici sa funkcionalnim tumorima najčešće su imali T1N0 (46,7%), dok su sa nefunkcionalnim najčešće imali T3N0 (51,3%).

Postoji statistički značajna razlika u učestalosti tumora prema TNM klasifikaciji između ispitivanih grupa (Hi-kvadrat test=14,672; p=0,001).

### TNM KLASIFIKACIJA TUMORA



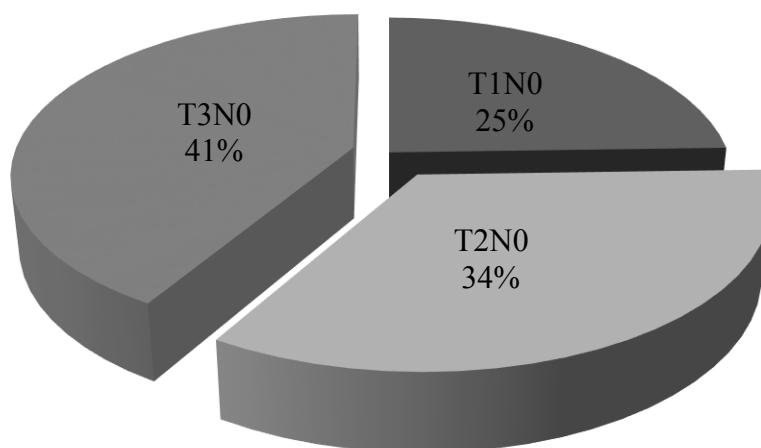
Grafikon 4.55. Distribucija ispitanika prema TNM klasifikaciji tumora

#### 4.16. Analiza kliničkog stadijuma tumorske bolesti

Kod svih ispitanika prema kliničkom stadijumu tumora: **I** imalo je 24,5%, **IIa** 34,0% i **IIb** imalo je 41,5%.

Prema kliničkom stadijumu tumora ispitanici sa funkcionalnim tumorima najčešće su imali **I** stadijum (46,7%), dok su sa nefunkcionalnim najčešće imali **IIb** stadijum tumora (51,3%).

#### TNM KLASIFIKACIJA TUMORA

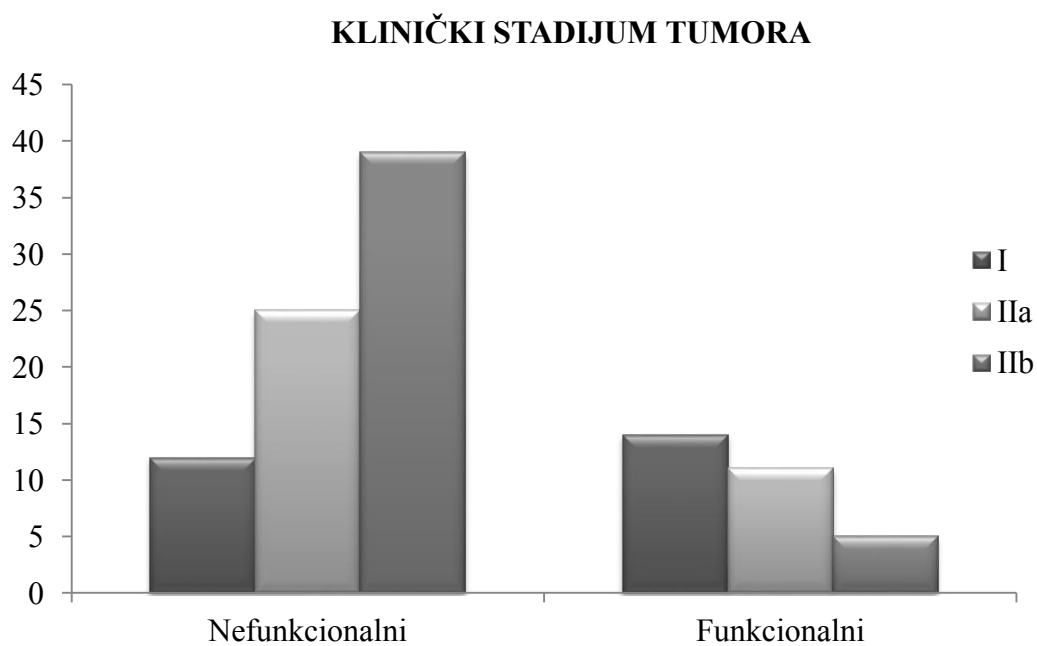


Grafikon 4.56. Distribucija ispitanika prema kliničkom stadijumu tumora

Tabela 4.30. Distribucija ispitanika prema kliničkom stadijumu tumora

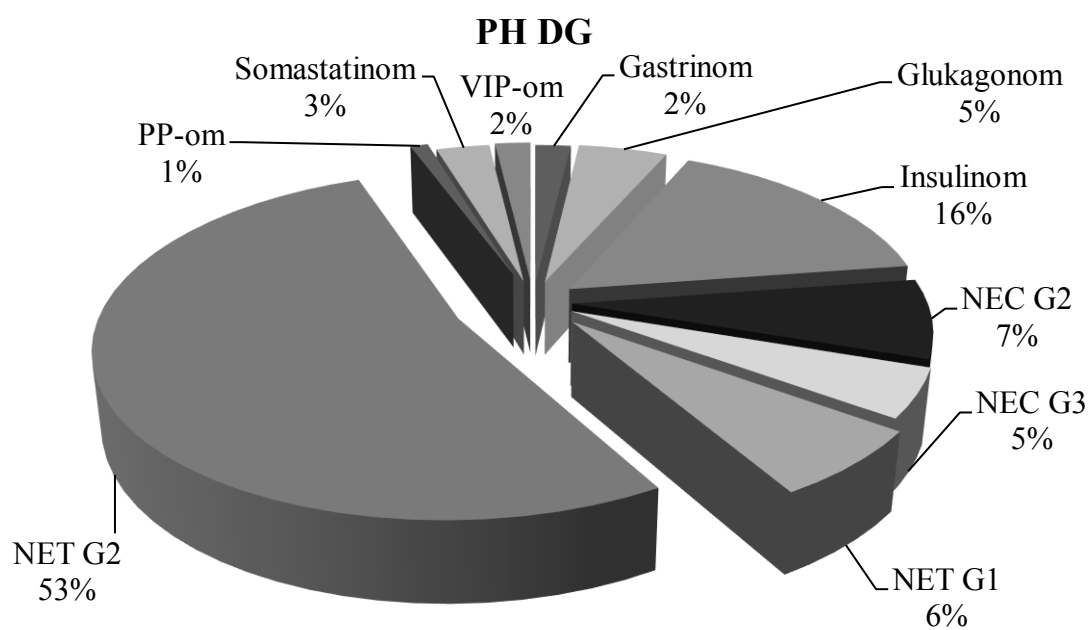
Lokalizacija tumora	Funkcionalni		Nefunkcionalni		Ukupno		Vrednost testa	p
	N	%	N	%	N	%		
I	14	46,7	12	15,8	26	24,5	14,672	0,001**
IIa	11	36,7	25	32,9	36	34,0		
IIb	5	16,7	39	51,3	44	41,5		
Ukupno	30	100,0	76	100,0	106	100,0		

Postoji statistički značajna razlika u učestalosti kliničkog stadijuma tumora između ispitivanih grupa (Hi-kvadrat test=14,672; p=0,001).



Grafikon 4.57. Distribucija ispitanika prema kliničkom stadijumu tumora

#### 4.17. Analiza prema PH nalazu

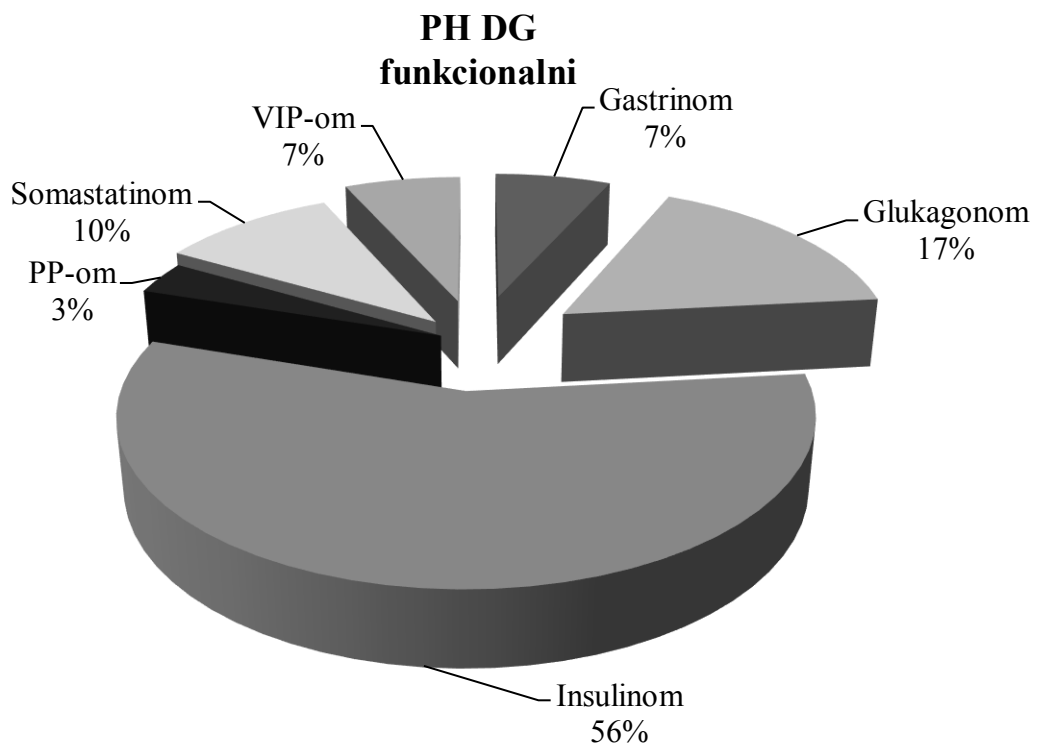


Grafikon 4.58. Distribucija ispitanika prema PH nalazu

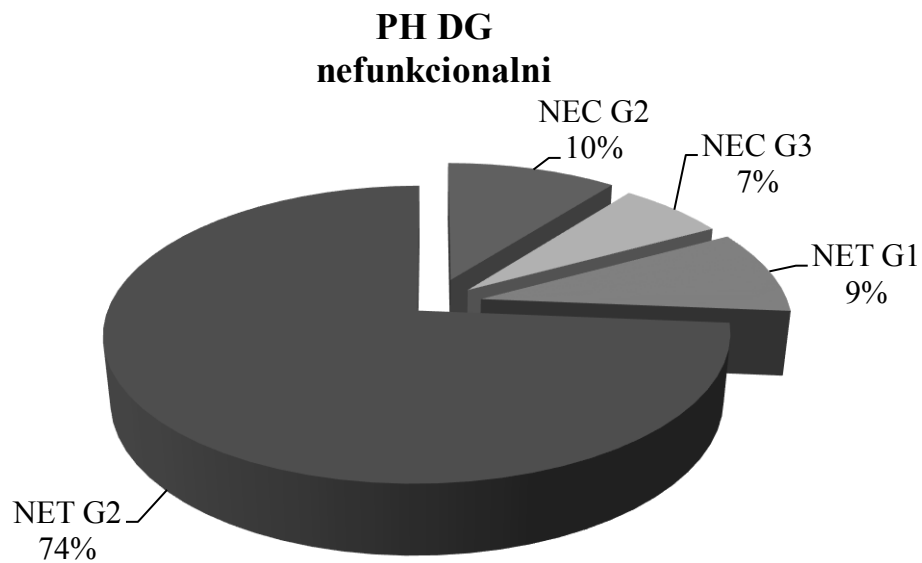
Tabela 4.31. Distribucija ispitanika prema PH nalazu

PH DG	Ukupno	
	N	%
Gastrinom	2	1,9
Glukagonom	5	4,7
Insulinom	17	16,0
NEC G2	8	7,5
NEC G3	5	4,7
NET G1	7	6,6
NET G2	56	52,8
PP-om	1	0,9
Somastatinom	3	2,8
VIP-om	2	1,9
Ukupno	106	100,0

Kod funkcionalnih tumora najčešće je zastupljen insulinom (16,0%), dok je kod nefunkcionalnih najčešće zastupljen NET G2 (52,8%).

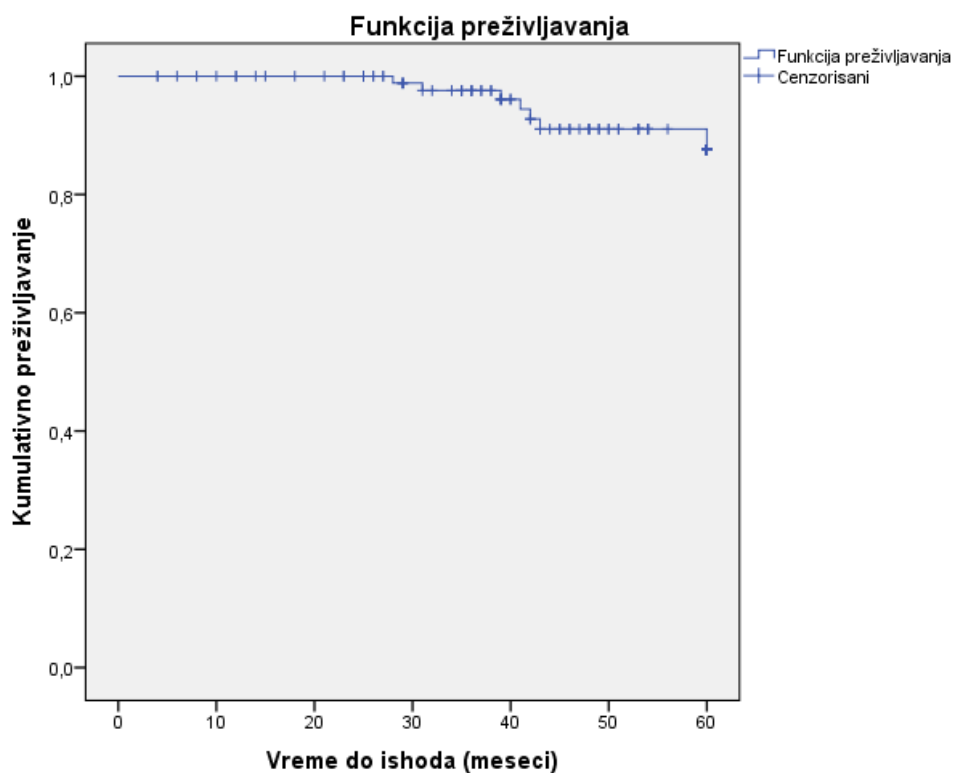


Grafikon 4.59. Distribucija ispitanika prema PH nalazu za funkcionalne tumore



Grafikon 4.60. Distribucija ispitanika prema PH nalazu za nefunkcionalne tumore

#### 4.18. Analiza praćenja i preživljavanja



Grafikon 4.61. Distribucija ispitanika prema preživljavanju i praćenju.

Ispitanici su praćeni u periodu od 4 do 60 meseci. Medijana preživljavanja svih pacijenata iznosi 60 meseci. Sedam pacijenata je preminulo u periodu praćenja od 38 do 43 meseca.



## **5. DISKUSIJA**

Proučavanje prirode neuroendokrinih tumora pankreasa u poslednjoj dekadi postaje intezivnije na globalnom nivou. Bez obzira na rezultate aktuelnih svetskih studija i konsenzus preporuka ekspertskih grupa, još uvek je prisutna dilema u izboru hirurških modaliteta lečenja pacijenata obolelih od pankreasnih neuroendokrinih tumora. U našem regionu nema dovoljno publikovanih istraživanja, koja daju odgovore na brojna pitanja na temu izbora optimalne resekcione procedure u radikalnom hirurškom lečenju pankreasnih neuroendokrinih tumora. Cilj ovog istraživanja je da pruži značajan naučni doprinos u formiranju strategije hirurškog lečenja funkcionalnih i nefunkcionalnih neuroendokrinih tumora pankreasa.

Za neuroendokrine tumore, koji su istog embrionalnog porekla, zbog različitog biološkog ponašanja, koriste se i termini kao što su atipični i tipični neuroendokrini tumori. Važna biološka karakteristika ćelija ovih tumora je sposobnost sinteze biogenih amina i peptidnih hormona. Oni su najvećim delom odgovorni za šaroliku kliničku prezentaciju kod ovih pacijenta. Klasifikacija neuroendokrinih tumora zasnovana je na njihovom malignom potencijalu. Stepem ekspresije nukleusnog antigena Ki-67 u ćelijama koje se dele je nezavisni prediktor biološkog ponašanja tumora i preživljavanja pacijenata. Određivanjem proliferativnog indeksa koristeći monoklonsko antitelo MIB-1 na Ki-67 antigen, ovi tumori su razvrstani u pet kategorija: dobro diferentovani neuroendokrini tumori (Gradus 1), dobro diferentovani neuroendokrini karcinomi (Gradus 2), slabo diferentovani karcinomi (Gradus 3), mešoviti adeno-neuroendokrini karcinomi (MANEC) i tumorima slične lezije tj. hiperplastične i preneoplastične lezije.<sup>1, 53, 54</sup>

Pankreasni neuroendokrini tumori (pNET) predstavljaju retke neoplazme sa incidencijom koja se kreće oko 1-2 na 100.000 stanovnika godišnje. Prema literaturnim podacima oni čine manje od 4% svih tumora pankreasa. Incidencija je mnogo veća u autopsijskim studijama i kreće se u rasponu od 0,8-10%, što ukazuje da ovi tumori često ostaju nezapaženi. Rizik razvoja neuroendokrinog tumora povećava se sa pozitivnom porodičnom anamnezom za neuroendokrine tumore, tako da je četiri puta veći kod postojanja NET-akod jednog člana uže porodice, odnosno čak 12 puta veći ako dva člana porodice boluju od neuroendokrinog tumora.<sup>8,9</sup> Potcenjena učestalost

neuroendokrinih tumora pankreasa posledica je velike zastupljenosti nefunkcionalnih tumora (oko 40% pNET) <sup>11,13</sup>

Prema podacima ENETS-a (*European Neuroendocrine Tumor Society*) i SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), a uzevši u obzir lokalizaciju primarnog GEP-NET, svega ih je 0,05% poreklom iz jednjaka.<sup>14</sup> Godišnja incidencija tumora lokalizovanih u želucu iznosi oko 0,2 na 100.000 ljudi.<sup>15,16</sup> Učestalost NET duodenuma je <0,1 na 100.000 ljudi godišnje.<sup>17</sup> U ileumu je smešteno 25% svih GEP-NET,<sup>18</sup> dok su u crvuljku GEP-NET najčešća vrsta tumora.<sup>19</sup> U kolonu i rektumu smešteno je čak 20 % NET<sup>20</sup> Pankreasni NET čine 1-2% svih tumora pankreasa.<sup>13,21</sup> U Sjedinjenim Američkim Državama godišnja incidencija neuroendokrinih tumora je procenjena na 2-5 na 100.000, uz tendenciju daljeg rasta.<sup>141, 142, 143</sup> Eventualne razlike u incidenciji i preživljavanju koje se sreću u literaturi, za NET, manje su posledica geografskih i etničkih razloga, a više nastaju zbog razlika u izboru dijagnostičkih procedura što i obavezuje stručnjake da u budućnosti koriste iste dijagnostičke kriterijume i klasifikacije.

Što se tiče naših podataka ili podataka na nivou države o učestalosti ovih tumora može se reći da su oni problematični i nesugurni. Poslednje tri godine u Centru za neuroendokrine tumore KCS broj novootkrivenih pacijenta se kreće između 70 i 80 pacijenta na godišnjem nivou. Uvidom u podatke Centra za neuroendokrine tumore i Odeljenja za patologiju digestivnog sistema KCS u periodu od 2007. do 2015. godine identifikovano je blizu 150 pacijenta obolelih od neuroendokrinih tumora pankreasa.

U našu studiju je uključeno 106 pacijenata, 30 pacijenata kod kojih su dijagnostikovani funkcionalni neuroendokrini tumori pankreasa i 76 pacijenata sa nefunkcionalnim neuroendokrinim tumorima pankreasa. Kod ispitanika sa nefunkcionalnim tumorima najčešće je zastupljen NET G2 (52,8%). Procentualno, nefunkcionalni pNET čine 71,7% svih ispitanika. U velikim i značajnim studijama ovaj procent se kreće između 35-85%.<sup>117</sup> Analiza učestalosti subtipova funkcionalnih pNET kod ispitanika iz ove studije pokazuje da je najčešće zastupljen insulinom (16,0%), slede glukagonom (4,7%), zatim somastatinom (2,8%), gastrinom (4,9%), VIPom (1,9%) i PPom (0,9%). Jedno evropsko multicentrično istraživanje izvršeno na seriji od 1.072 hirurški odstranjena pNET prezentovalo je 331 (30,9%) funkcionalnih pNET uključujući 222 (67,1%)

insulinoma, 37 (11,2%) gastrinoma, 22 (6,5%) glukagonoma i 19 (5,7%) VIPoma. Nadalje, opisana su 874 (94,6%) sporadična pNET od čega je 36 (3,9%) udruženo sa MEN-1, a 14 (1,5%) sa VHL. Saglasno sa WHO klasifikacijom iz 2010. godine 488 (52,3%) uzoraka tumora determinisano je kao pNET G1, 382 (40,9%) kao G2 i 63 (6,8%) kao pankreasni neuroendokrini karcinomi (pNEC). Ova studija, kao i druge koje koriste WHO klasifikaciju iz 2010 godine su saglasne da je korisno što se pNEC uvek ne posmatra kao NET G1 i G2.

Demografske karakteristike ispitivane populacije su u skladu sa do sada objavljenim serijama. Od ukupno 106 analiziranih ispitanika muškog pola bilo je 43,4%, a ženskog pola 56,6%. Kod pacijenata sa funkcionalnim tumorima 43,3% je bilo muškog, a 56,7% ženskog pola. Kod pacijenata sa nefunkcionalnim tumorima 43,4% je bilo muškog a 56,6% ženskog pola. Prosečan uzrast svih ispitanika u istraživanju iznosio je  $59,3 \pm 12,9$  godina. Najmlađi ispitanik je imao 18, a najstariji 83 godine. Pregledom literaturnih podataka može se zaključiti da se demografski podaci iz naše studije podudaraju sa objavljenim podacima.

Kako se CgA smatra najvažnijim tumorskim markerom u krvi/serumu, koristili smo ga kako za postavljanje dijagnoze tako i za praćenje toka i uspešnosti lečenja pNET. Kod svih pacijenata smo rutinski odredili nivo serumskog hromogranina A (CgA) i neuron-specifične enolaze (NSE). Prosečna vrednost hromogranina A i NSE ispitanika sa funkcionalnim tumorima iznosila je  $261,3 \pm 215,9$ , dok je kod ispitanika sa nefunkcionalnim tumorima bila  $206,8 \pm 138,2$ . Nije utvrđena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima hromogranina A i NSE između ispitivanih grupa ( $t=1,608$ ;  $p=0,111$ ). U literaturi se navodi da postoji značajna korelacija između serumskih koncentracija CgA i tumorske mase većine GEP NET, izuzev kod gastrinoma.<sup>26</sup> Narocito je važna primena CgA kod nefunkcionalnih pNET koji ili nisu sposobni da izlučuju hormone ili izlučuju proizvode koje nije moguće otkriti danas dostupnim laboratorijskim analizama. Prema nekim istraživanjima povećane vrednosti CgA ukazuju na značajno lošu prognozu. Petogodišnje preživljavanje je znatno niže kod pacijenata sa visokim serumskim vrednostima CgA. Vrednosti CgA potrebno je interpretirati sa oprezom kod pacijenata lečenih somatostatinskim analogima, jer navedeni lekovi značajno smanjuju njegovu vrednost.<sup>72, 74, 75, 76</sup> I drugi autori su ukazali

na mali značaj cirkulišućih tumorskih markera u ranom prepoznavanju i dijagnozi nefunkcionalnih tumora. Na primer, senzitivnost CgA u dijagnozi pNET iznosila je svega 0,33 u studiji de Laat – a i sar.<sup>144</sup> Promene u koncentraciji CgA verovatno više ukazuju na izmenjenu sintezu i sekreciju hormona nego na stvarno smanjenje tumorske mase. Neke studije su pokazale da ukoliko je CgA povišen u momentu postavljanja dijagnoze, njegove vrednosti se mogu pratiti u cilju procene efikasnosti tretmana tokom dužeg vremenskog perioda.<sup>145</sup> NSE je izomer glikolitičkog enzima enolaze, koji je specifičan za neurone i neuroendokrine ćelije. NSE se kao i CgA, koristi kao opšti neuroendokrini marker i nije moguće diferencirati različite tipove NET na osnovu njihovih serumskih koncentracija. Povećane serumske koncentracije NSE su specifične za slabiju diferencijaciju tumora.

S obzirom da je jedan od tri cilja ovog istraživanja utvrđivanje dijagnostičke tačnosti preoperativnih procedura u proceni stadijuma bolesti kod pacijenata sa funkcionalnim i nefunkcionalnim neuroendokrinim tumorima pankreasa, primenjen je dijagnostički modalitet u četiri nivoa. Prvi nivo je obuhvatio ultrasonografski pregled abdomena i MDCT pregled, drugi nivo je uključivao pregled magnetnom rezonancom i scintigrafska ispitivanja PET-CT, treći nivo je endoskopski ultrazvučni pregled i angiografski pregled, i na kraju četvrti nivo je intraoperativna ultrasonografija. Senzitivnost ultrazvučnog ispitivanja je visoka (85-95%), osim za retke voluminozne tipove tumora gde se kreće oko 50%. Za gastrinome senzitivnost ultrazvučnog pregleda iznosi 19-40%, a za insulinome 25-64%. Podaci iz literature takođe navode da je osetljivost endoskopskog ultrazvuka visoka i da iznosi 90% nakon trećeg pokušaja.<sup>146</sup> Osetljivost MDCT pregleda raste sa tehnološkom evolucijom. Stoga su ranije studije izveštavale o senzitivnosti pregleda od 63%, međutim, studije novijeg datuma izveštavaju o osetljivosti MDCT pregleda od oko 95,7%.<sup>85,86</sup> Senzitivnost pregleda magnetnom rezonancom iznosi od 94-95%.<sup>88</sup> I druge studije su pokazale da savremene dijagnostičke metode imaju visoku senzitivnost i specifičnost. Tako je senzitivnost MDCT-a i MR visoka (81% i 88%, respektivno), uz odličnu specifičnost i pozitivnu prediktivnu vrednost. Endoskopaki ultrazvuk je najsenzitivnija (skoro 100%) imidžing metoda u detekciji pNET, a može da detektuje lezije manje od 0,3cm kao i metastaze u limfnim nodusima.<sup>147</sup> Upravo zbog visoke senzitivnosti koja je zabeležena i u drugim studijama, neki autori preporučuju da se EUS uključi u bazični skrining i praćenje

pNET-a.<sup>148</sup> Savremeni PET uređaji imaju znatno bolju rezoluciju, omogućavaju fuziju slike dobijene PET-om i MDCT-om (PET-CT), čime se značajno poboljšavaju imidžing karakteristike i mogućnost preciznije interpretacije nalaza.<sup>90</sup> U periodu 1992-2004.godine, objavljeno je 13 objedinjenih studija gde je prijavljena senzitivnost EUS metode od 87,2%, što je svrstava u zlatni standard za dijagnostiku pankreasnih NET-a pozicioniranih u glavi i telu pankreasa.<sup>92</sup> Scintigrafija somatostatinskih receptora PET skenerom uz upotrebu indijuma<sup>111</sup> i galijuma<sup>68</sup> može da olakša stejdžing tumora, ali nije lako dostupna, a postoji i rizik od izlaganja zračenju.<sup>149</sup> Nedavno objavljena studija koja je uključila pacijente sa multiplom endokrinom neoplazijom i neuroendokrinim tumorima, pokazala je da PET CT nije superiorniji u smislu senzitivnosti i specifičnosti u odnosu na konvencionalne tehnike koje uključuju i EUS.<sup>150</sup> Međutim, druga studija koja je uključila veći broj ispitanika pokazala je jasnu superiornost PET CT-a u odnosu na konvencionalnu scintigrafiju sa oktreotidom i CT, kod pacijenata sa MEN-1 i nefunkcionalnim pNET.<sup>151</sup> Selektivna angiografija predstavlja visoko senzitivnu dijagnostičku proceduru za detekciju malih insulinoma i gastrinoma koji se teško detektuju drugim imidžing metodama. U kombinaciji sa endoskopskom ultrasonografijom, detekciona senzitivnost kod malih promena u glavi i vratu pankreasa dostiže neverovatnih 100%.<sup>93</sup> IOUS ima značajnu ulogu u identifikaciji okultnih insulinoma, omogućavajući detekciju kod 95% tumora, sa senzitivnošću u prezentovanim studijama od 88-92%.<sup>94</sup> MDCT ostaje inicijalna imidžing metoda izbora s obzirom na visoku senzitivnost, specifičnost i dostupnost. Pankreasni NET su obično jasno ograničene hiperehogene lezije, a postoje neki dokazi da je hipoehogenost u arterijskoj fazi udružena sa agresivnijim ponašanjem tumora i lošijom prognozom.<sup>152</sup> Takođe, prisustvo kalcifikata u tumoru udruženo je sa većim gradusom tumora i prisustvom metastaza u limfnim čvorovima.<sup>153</sup> MR je još senzitivnija u detekciji malih pankreasnih lezija i metastaza u jetri. Ultrazvuk ima ograničenu ulogu u dijagnostici pankreasnih neuroendokrinih tumora, ali intraoperativni ultrazvuk predstavlja vrlo senzitivnu metodu za detekciju malih tumora, dok je endoskopski ultrazvuk koristan za otkrivanje, lokalizaciju i dijagnozu, preko iglene biopsije tumora.<sup>154, 155</sup>

Imajući u vidu sve napred rečeno, u našoj studiji, kod svih pacijenata, primenjeni su ultrazvučni pregled abdomena (US) multi detektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT) abdomena, magnetna rezonanca (MR i MRCP) za procenu stanja

kanalikularnog sistema pankreasa, selektivnu angiografija i intraoperativnoultrasonografija. Funkcionalni imidžing podrazumeva OctreoScan i PET-CT. Što se tiče endoskopskih procedura, kod pacijenta je u dijagnostičke svrhe učinjena endoskopska ultrasonografija sa iglenom biopsijom (FNB). Kod svih ispitanika primenjena je transabdominalna ultrazvučna i MDCT detekcija. Magnetna rezonanca u dijagnostičke svrhe izvršena je kod 94,3% ispitanika. PET-CT kod 2 pacijenta sa funkcionalnim i 8 pacijenta sa nefunkcionalnim pNET. Endoskopski ultrazvuk kao morfološka dijagnostička procedura učinjena je kod 64,2 % ili 68 pacijenta. Angiografija je primenjena kod 5 pacijenta, dok je intraoperativni ultrazvučni pregled urađen kod 44 ili 41,5% ispitanika. OctreoScan je u detekciji funkcionalnih i nefunkcionalnih pNET primenjen kod 91 ispitanika.

Statističkom evaluacijom rezultata naše studije utvrđeno je da su senzitivnost i specifičnost primenjenih metoda veoma visoke. Tako je dokazano da je senzitivnost ultrasonografskog nalaza u odnosu na PH nalaz, kao “zlatni standard” za stadijum 1 u odnosu na stadijum 2 iznosio 100,0%, dok je za stadijum 2 u odnosu na stadijum 3 iznosio 95,5%. Specifičnost ultrazvučnog nalaza u odnosu na PH nalaz, kao “zlatni standard”, za stadijum 1 u odnosu na stadijum 2 iznosi 100,0%, dok za stadijum 2 u odnosu na stadijum 3 iznosi 97,2%. Senzitivnost MDCT u odnosu na PH nalaz kao “zlatni standard” za stadijuma 1 u odnosu na stadijum 2 iznosi 100,0%, dok za stadijum 2 u odnosu na stadijum 3 iznosi 93,2%. Specifičnost MDCT u odnosu na PH nalaz kao “zlatni standard” za stadijuma 1 u odnosu na stadijum 2 iznosi 100%, dok za stadijum 2 u odnosu na stadijum 3 iznosi 100%. Senzitivnost MR u odnosu na PH nalaz kao “zlatni standard” za stadijum 1 u odnosu na stadijum 2 iznosi 100,0%, dok za stadijum 2 u odnosu na stadijum 3 iznosi 100,0%. Specifičnost MR u odnosu na PH nalaz kao “zlatni standard” za stadijum 1 u odnosu na stadijum 2 iznosi 100,0%, dok za stadijum 2 u odnosu na stadijum 3 iznosi 100,0%. Senzitivnost EUS u odnosu na PH nalaz kao “zlatni standard” za stadijum 1 u odnosu na stadijum 2 iznosi 100,0%, dok za stadijum 2 u odnosu na stadijum 3 iznosi 100,0%. Specifičnost EUS u odnosu na PH nalaz kao “zlatni standard” za stadijum 1 u odnosu na stadijum 2 iznosi 100,0%, dok za stadijum 2 u odnosu na stadijum 3 iznosi 100,0%.

Senzitivnost OctreoScan-a u odnosu na PH nalaz kao “zlatni standard” za stadijum 1 u odnosu na stadijum 2 iznosi 100,0%, dok za stadijum 2 u odnosu na stadijum 3 iznosi 100,0%. Specifičnost OctreoScan-a u odnosu na PH nalaz kao “zlatni standard” za stadijuma 1 u odnosu na stadijum 2 iznosi 100,0%, dok za stadijum 2 u odnosu na stadijum 3 iznosi 100,0%. Primećena diskrepanca pri komparaciji literaturnih podataka sa našim, može se objasniti razlikom u broju ispitanika i primenjenih detekcionih procedura. I drugi autori potvrdili su značaj OctreoScan-a u dijagnostici neuroendokrinih tumora, pre svega za detekciju metastatskih promena koje se ne mogu detektovati drugim metodama.<sup>156</sup>

Poznato je da pNET mogu bit lokalizovani intra- i ekstrapankreatično. Tako su svi insulinomi intrapankreatični sa podjednakom distribucijom u celoj žlezdi.<sup>3</sup> Glukagonomi i VIPomi su uglavnom smešteni intrapankreatično, glukagonomi u telu ili repu, a VIPomi se češće nalaze u repu pankreasa.<sup>10</sup> Naprotiv, gastrinomi i somatostatinomi imaju intra- i ekstrapankreatičnu lokalizaciju. Oba ova podtipa tumora mogu se naći u duodenumu. Gastrinomi u duodenumu mogu indukovati “gastrinoma triangle” ili su udruženi sa MEN-1.<sup>11</sup> Somatostatinomi su često smešteni u blizini Vater-ove papile.<sup>12</sup> Najčešća lokalizacija funkcionalnih pNET kod ispitanika iz naše serije je u projekciji glave pankreasa (46,7%), dok su nefunkcionalni pNET najčešće lokalizovani u predelu repa pankreasa (42,1%). Funkcionalni pNET su značajno češće lokalizovani u glavi pankreasa, a nefunkcionalni u repu. Utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti lokalizacije tumora između ispitivanih grupa.

Prosečna veličina tumora ispitanika sa funkcionalnim tumorima iznosila je 21,0mm (opseg, 5,0-110,0 mm), dok je kod ispitanika sa nefunkcionalnim tumorima 31,0mm (opseg, 16,0-110,0mm). Nefunkcionalni pNET su statistički značajno veći od funkcionalnih. Veličina varira od 1-20cm, mada većina ovih tumora ima dijametar od 1-5cm.<sup>3</sup> Mali NET se često vide kao solidne, dobro ograničene mase sa jasnom, spoljnom granicom.<sup>4</sup> Uglavnom su dobro vaskularizovani, a retko se vide kao mase sa bogatom fibrotičnom stromom. Ovaj tip tumora premda mali, može dovesti do opstrukcije Virsungovog kanala sa posledičnom markantnom dilatacijom ili razvojem opstruktivnog pankreatitisa. Sekundarno, u ovim tumorima se mogu javiti krvavljenje, nekroza i cistična degeneracija. Uobičajeno, dijametar funkcionalnih pNET (insulinoma i



gastrinoma) se kreće oko 2cm.<sup>4, 5</sup> Insulinomi su u 90% slučajeva promera do 2cm, a u 40% imanji od 1cm.<sup>9</sup> Generalno, drugi subtipovi pNET (somatostatinomi, VIPomi, glukagonomi, kanceroidi i dr) su većih dimenzija u momentu dijagnostikovanja. Procena veličine tumora je važna zato što se sa povećanjem dijametra tumora povećava i rizik od maligniteta.<sup>123</sup>

Kompleks dijagnostičkih procedura treba da bude prilagođen za svakog pacijenta pojedinačno, nakon multidisciplinarnih kliničkih konsultacija, da minimizira troškove i greške i treba da se obavlja u stručnim referentnim centrima.

Lečenje neuroendokrinih tumora usmereno je na uklanjanje ili barem redukciju primarnog tumora i/ili metastaza uvek kada je to moguće, kao i na simptomatsku kontrolu. Međutim, pojedini autori navode da je hirurški tretman kontroverzan i da zavisi od lokalizacije primarnog tumora. Hirurško lečenje predstavlja kurativni tretman pacijenata u ranom stadijumu bolesti.<sup>157</sup> Koncept po kome je hirurgija jedini tretman nije u potpunosti tačan. Objavljeno je nekoliko slučajeva dugoročnog preživljavanja pacijenata koji su bili podvrgnuti radijacionoj i hemoterapiji. Zbog visokog mortaliteta, kao i velike stope recidiva, nije sigurno da li je hirurgija uvek najbolji tretman. Opšte je mišljenje da je hirurgija opcija u slučajevima ograničene bolesti, a treba je kombinovati sa adjuvantnom hemioterapijom zbog rizika od metastaza i recidiva.<sup>158, 159</sup> Hirurgija ima značajnu ulogu kod pacijenata sa uznapredovalim tumorima, uključujući i one sa metastazama na jetri. Međutim, hirurška terapija metastaza u jetri često nije moguća.<sup>160</sup> Alternativni terapijski pristupi koji se primjenjuju kod pNET uključuju hemoterapiju, radiofrekventnu ablaciju, transarterijsku hemoembolizaciju, bioterapiju, polipeptidnu radionukleotid receptor terapiju i antiangiogeneznu terapiju. Hirurško lečenje u većini slučajeva, posebno ako je reč o malim (manjim od 2cm u promeru), ograničenim tumorima predstavlja i definitivno izlečenje. Takođe, čak i kod postojanja metastaza u jetri, ako su one ograničene na jedan režanj, u 10% bolesnika resekcijom se postiže definitivno izlečenje ili značajno poboljšanje kvaliteta i dužine života.<sup>98</sup> U poslednjoj dekadi je zapažen trend primene minimalne invazivne hirurgije kod pacijenata sa pNET. Danas se u hirurškom lečenju pNET primenjuju različiti hirurški pristupi zavisno od lokalizacije, veličine i tipa tumora. Hirurške procedure koje su primenjene u ovoj disertaciji, definisane su kao poštedne (organ prezervirajuće) uz enukleaciju predviđenu

za solitarne lezije u svim delovima pankreasa i resekcija glave pankreasa koja je primenjena za promene ograničene na parenhim pankreasa, bez infiltracije lokalnih struktura. U našem istraživanju poštodne operacije primenjene su kod 53,8% pacijenata, dok su ekstenzivne hirurške procedure urađene kod 46,2%. Prema očekivanju poštodne operacije učinjene su češće kod ispitanika sa funkcionalnim tumorima (73,3%) i 46,1% sa nefunkcionalnim tumorima. Ispitanici sa funkcionalnim tumorima najčešće su kao tip operacije imali enukleaciju (50,0%), zatim, distalnu pankreatektomiju i PPDP (16,7%), distalnu-subtotalnu pankreatektomiju (10,0%) i najređe lokalnu resekciju glave pankreasa (6,7%). Kod pacijentasa nefunkcionalnim tumorima najčešće su rađene distalna/subtotalna pankreatektomija (40,8%), zatim slede distalna pankreatektomijasa prezervacijom slezine (18,4%), PPDP (13,2%), enukleacija (11%) centralna resekcija (9,2%) i na kraju lokalna resekcija glave pankreasa (6,6%). Postoji statistički značajna razlika u učestalosti tipa operacije između ispitivanih grupa. Enukleacija je jedna od mogućih procedura za radikalno lečenje benignih i "border line" tumora, bez obzira na visok rizik od nastanka pankreasne fistule. Pre enukleacije, pNET-a potrebno je odrediti lokalizaciju tumora u odnosu na glavni pankreasni kanal. Ukoliko se tumor nalazi u bliskom kontaktu sa glavnim pankreasnim kanalom može nastati posledična pankreasna fistula. Prilikom enukleacije obično se ne sprovodi standardna limfadenektomija. Sa druge strane enukleacija zahteva kraće trajanje operacije, manji intraoperativni gubitak krvi i kraći boravak u bolnici u poređenju sa ekstenzivnim resekcijama.

Centralna (medijalna) resekcija pankreasa – hirurški tretman za tumore lokalizovane u vratu ili proksimalnom delu tela pankreasa koji su u kontaktu sa glavnim pankreasnim duktusom izvedena je kod 9,2% pacijenata sa nefunkcionalnim pNET. Sastavni deo ove procedure je i anastomoza proksimalnog i distalnog okrajka presečenog glavnog pankreasnog (*Wirsung*-ovog) kanala sa jejunalom vijugom po *Roux*-u.

Distalna pankreatektomija sa prezervacijom slezine – operativna procedura za promene u distalnom delu tela i repu pankreasa sa infiltracijom kanalikularnog sistema podrazumeva pažljivu preparaciju i očuvanje lijenalnih krvnih sudova koji se anatomske nalaze u bliskom odnosu sa gornjom ivicom i zadnjom stranom pankreasa.

Operativne procedure definisane kao ekstenzivne resekcije (multiorganske resekcione procedure) obuhvataju pilorus-prezervirajuću duodenopankreatektomiju. To je hirurška

procedura izbora kod promena u glavi pankreasa kod kojih je došlo do invazije okolnih struktura. Distalna ili subtotalna pankreatektomija sa splenektomijom – hirurška procedura gde je tumorska promena lokalizovana u telu ili repu pankreasa uz infiltraciju kako tkivne tako i vaskularne strukture. Totalna duodenopankreatektomija – ekstenzivna resekcija kojom se tretira multifokalna bolest, bez obzira na veličinu promena i citoreduktivne procedure.

Hirurška resekcija je jedini kurativni tretman za pacijente sa pNET i ostaje kamen temeljac u terapiji,<sup>11, 23-26</sup> pa čak i kod pacijenata sa uznapredovalom bolesću. Tretman je sličan i za funkcionalne i za nefunkcionalne tumore. Cilj hirurškog lečenja, kako je već naglašeno, je izlečenje, oslobađanje od funkcionalnih tumora<sup>27</sup> ili oslobađanje od nefunkcionalnih tumora koji daju simptome povezane sa *mass*-efektom (bilijarna opstrukcija, sindrom gastričnog pražnjenja, abdominalni bol, gastrointestinalna hemoragija). Stopa resektabilnosti po nekim studijama ide i do 65%.<sup>28</sup> Ipak, značajan deo pacijenata sa pNET se inicijalno prikazuje kao uznapredovala bolest, kod koje nije moguća radikalna resekcija. Na osnovu iskustava *European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) guidelines*, preporuka je “*wait-and-see*” strategija kod selektovanih pacijenata sa asimptomatskim pNET dimenzije < 2cm u promeru. Postoji direktna korelacija između veličine tumora i njegovog malignog potencijala. Analizi somatostatina (*Somatostatin analogs* - SSAs), inhibitori VEGF puta, mTOR inhibitor i terapija radionuklidima peptidnih receptora (*Peptide receptor radionuclide therapy* - PPRT) pokazali su skroman uspeh. Analizi somatostatina, oktreetid, lantreetid i pasitreetid, koriste se za kontrolu simptoma koji su posledica oslobađanja hormona iz funkcionalnih tumora. Ono što je nedavno dokazano je i antiproliferativni efekat na dobro ili umereno diferencijovane tumore,<sup>161, 162</sup> što je pokazano u rezultatima velike PROMID studije.<sup>163</sup> Inhibitori mTOR-a, posebno everolimus ili RAD001, pokazali su efikasnost kod pacijenata sa uznapredovalim pankreasnim neuroendokrinim tumorima, tako da je medijana preživljavanja iznosila 11 meseci u odnosu na placebo grupu (4,6 meseci).<sup>164</sup>

Standardni hirurški pristup, resekcija pankreasa sa okolnim organima - duodenopankreatektomiju za tumore u glavi pankreasa, odnosno distalna ili subtotalna pankreatektomiju za tumore lokalizovane u telu ili repu pankreasa mogu dovesti do

funkcionalnog slabljenja organa zbog gubitka parenhima, što rezultuje endokrinom ili egzokrinom insuficijencijom. S obzirom na navedeno, kao i činjenicu da značajan procenat pNET predstavlja tumore niskog stepena maligniteta, danas postoji tendencija primene poštudnih (*parenchyma-sparing*) hirurških procedura kada god je to moguće. Na taj način, srednja segmentna pankreatektomija je alternativa u tretmanu pNET lokalizovanih u telu i vratu pankreasa. U ovakvoj situaciji moguća je pojava pankreasne fistule, s obzirom na to da se kod većine pacijenata susrećemo sa pankreasom koji je meke konzistencije, uz mali dijametar Virsungovog kanala, dok je enukleacija tumora primenjiva za radikalni tretman benignih i graničnih pankreasnih neoplazmi. Odluka u pogledu primene ovih poštudnih procedura je individualna, a njihova primena je povezana sa kraćim operativnim vremenom, manjim intraoperativnim krvarenjem i kraćim bolničkim ležanjem u poređenju sa duodenopankreatektomijom i distalnom pankreatektomijom.<sup>108</sup> “*Debulking*” tumora predstavlja odstranjenje najmanje 90% volumena primarnog tumora i jedinu mogućnost kod 5–15% pacijenata. Citoreduktivna hirurgija je u službi poboljšanja simptoma i preživljavanja, preporučuje se jer druge tehnike i intervencije imaju malu efikasnost. Studije pokazuju da “*debulking*” može ukloniti simptome povezane sa volumenom i masom tumora (bol, povraćanje) kod gotovo polovine pacijenata.

Tretman „*low risk*“ bolesti podrazumeva lokalnu resekciju/enukleaciju ili praćenje benignih nefunkcionalnih pNET. Kada je tumor lokalizovan >2-3mm od pankreasnog kanala preporučuje se enukleacija u odnosu na pankreasnu resekciju.

Tretman “*high risk*” maligne bolesti - Ekstenzivna hirurgija je superiornija u odnosu na konzervativnu terapiju u kontroli lokalne i metastatske bolesti. Redukuje rizik nastanka metahronih metastaza jetre. Resekcija sa pozitivnom marginom (R1) kod lokalno uznapredovalog pNET daje slično ukupno preživljavanje u poređenju sa resekcijom sa negativnom marginom (R0) kod G1 i G2 tumora.<sup>131</sup>

U okviru našeg istraživanja R0 resekcija je izvedena kod 70,0% ispitanika sa funkcionalnim tumorima i kod 53,9% sa nefunkcionalnim tumorima. R1 resekcija je primenjena kod 16,7% ispitanika sa funkcionalnim tumorima i 26,3% sa nefunkcionalnim tumorima. Zanimljivo je da nema statistički značajne razlike u preživljavanju kod pacijenata kod kojih je postignuta R0 resekcija u odnosu na R1

resekciju. Lokalno uznapredovala bolest se odnosi na bolest koja se prostire van ivica pankreasa i direktno se širi na lokalne organe ili na regionalne limfne čvorove. Hirurško uklanjanje tumorske mase je udruženo sa boljim preživljavanjem pacijenata. Kriterijum za hiruršku resekciju uključuje i zahvaćenost okolnih organa (želudac, slezina, kolon, bubreg, nadbubrežna žlezda), kao i vaskularnih struktura. U ovakvim slučajevima uznapredovale bolesti često se javljaju recidivi. Ukoliko nisu operisani, pacijenti sa lokalno uznapredovalom bolešću, mogu da imaju komplikacije kao posledice ekspanzivnog rasta promene koje uključuju: gastro-intestinalno krvarenje, vaskularnu i bilijarnu opstrukciju kao i okluziju gornje mezenterične vene ili portne vene.

Hirurški tretman pNET sa resektabilnim sinhronim metastazama u jetri i bez ekstrahepatičnih metastaza podrazumeva preoperativno odsustvo ekstraabdominalne bolesti, prisustvo niskog proliferativnog indeksa (Ki67) (G1 ili G2), kao i postojanje somatostatinskih receptora u cilju obezbeđivanja radio-terapije, jer je ona efikasna posle citoreduktivne hirurgije. Hirurški tretman pNET sa resektabilnim sinhronim metastazama u jetri i bez ekstrahepatičnih metastaza, radikalna resekcija jetre, moguća je kod 10% pacijenata. Petogodišnje preživljavanje nakon resekcije jetre kreće se od 47 - 76%, i povoljnije je u odnosu na netretirane pacijenate (30-40%). Stopa recidiva je visoka (do 76%).

Hirurški tretman pNET sa neresektabilnim sinhronim metastazama u jetri i bez ekstrahepatičnih metastazapredstavlja kontroverzu. Hirurška resekcija 90% svih vidljivih tumora je moguća kod 5% -15% pacijenata sa pNET i metastazama u jetri. Brojne nerandomizovane studije pružaju podatke da hirurška resekcija može poboljšati kontrolu simptoma i produžiti preživljavanje, ali nijedan rezultat nije dokazan do danas.<sup>13</sup>

Resekcija primarnog tumora kod metastatskog nefunkcionalnog pankreasnog endokrinog karcinoma ne donosi značajno poboljšanje preživljavanja. Resekcija je simptomatska palijativna terapija kod pacijenata sa dobro diferentovanim endokrinim karcinomima i proliferativnim indeksom manjim od 10%.

Prosečna vrednost trajanja operacije svih ispitanika u istraživanju iznosi 131,6±52,3 minuta. Najniža vrednost iznosi 68,0 a najviša 260,0 minuta. Kada se ove vrednosti

uporede vidi se da su ekstenzivne hirurške procedure trajale značajno duže od poštenih. Ova razlika bila je i visoko statistički značajna. Duže trajanje ekstenzivnih procedura je očekivano, pa i opravdano, zbog znatno obimnije disekcije koja se pri njima vrši. Prema rezultatima dosadašnjih studija, vreme trajanja operacije nije bilo značajan faktor preživljavanja bolesnika sa neuroendokrinim tumorima pankreasa. Ipak, treba uvek imati na umu da pacijente ne treba bespotrebno izlagati produženom dejstvu anestezije što može biti od važnosti kod rizičnih grupa. Međutim, rezultati drugih studija pokazuju da između minimalno invazivnih i ekstenzivnih procedura nije bilo nikakve razlike u dužini trajanja operacije.<sup>165, 166, 167</sup>

Medijana dužine postoperativnog toka svih ispitanika u istraživanju iznosi 7,0 dana. Najniža vrednost iznosi 4,0 a najviša 30,0 dana. Najkraće vreme postoperativnog toka zabeleženo je kod pacijenata kojima je primenjena parenhim poštena procedura. Rezultati su u skladu sa objavljenim studijama.

Prosečan broj dana provedenih u bolnici kod ispitanika u našem istraživanju iznosi 13,0 dana. Najniža vrednost iznosi 7,0 a najviša 90,0 dana. Razlog hospitalizacije u dužini od 90 dana leži u činjenici da se radi o pacijentu koji je reoperisan zbog dugotrajne pankreasne fistule, koja nije konzervativno sanirana, što je iziskivalo reoperaciju. Rezultati studija pokazuju da je dužina boravka u bolnici značajno manja kod pacijenata sa poštenim hirurškim procedurama u odnosu na ekstenzivne.<sup>166-169, 170-172, 173</sup>

Analiza komplikacija operacije kod naših ispitanika je pokazala da su se one pojavile kod 3,5% ispitanika sa poštenim operacijama, a da nijedan ispitanik (0%) sa ekstenzivnim operacijama nije imao komplikacije. Jedan pacijent je već pomenut, u smislu da je reoperacija učinjena zbog pankreasne fistule, dok je drugi pacijent reoperisan zbog intraabdominalnog krvarenja. Komparacijom sa podacima iz objavljenih radova, stopa komplikacija koja je zahtevala reoperaciju je zadovoljavajuća. U metaanalizi *Pangiotis-a i sar*, stopa postoperativnih komplikacija bila je značajno manja kod pacijenata koji su bili podvrgnuti poštenim procedurama dok se učestalost pankreasne fistule kao komplikacije operacije nije razlikovala između dve grupe.<sup>166-169, 170-172, 173</sup>

Pankreasna fistula kao komplikacija operacije značajno se češće javljala kod ispitanika sa pošteđnim operacijama u odnosu na one kod kojih su primenjene ekstenzivne procedure. Postoji statistički značajna razlika u učestalosti tipa pankreasne fistule između ispitivanih grupa. Kako je poznato, pankreasna fistula predstavlja patološku komunikaciju između epitela pankreasnog kanala i neke druge površine obložene epitelom u kojoj se nalazi tečnost sa većom koncentracijom enzima koji potiču iz pankreasa. Razlika između curenja (*leak*) i fistule je u kontroli i hronicitetu. Kada je curenje tečnosti kontrolisano i traje duže vreme, ono postaje fistula. Iako su curenje i fistula različiti aspekti istog procesa, tretman akutnog curenja i hronične fistule je potpuno drugačiji. Kod približno 25% bolesnika se razvije neka vrsta intraabdominalne tečne kolekcije u postoperativnom toku, nakon DP. Polovina njih je asimptomatska i prolazi spontano. Postoje neki bolesnici koji imaju minimalno curenje pankreasnog soka u ranom postoperativnom periodu koje najčešće spontano prestane i najverovatnije potiče od izlivenog pankreasnog soka za vreme operacije (najčešće se resorbuje do 5 postoperativnog dana), sa mesta uboda igle ili između tkivnih površina koje još nisu srasle. Kod drugih bolesnika postoji, međutim, kontinuirana sekrecija tečnosti sa visokim sadržajem amilaza koja postaje klinički značajna. Ona najčešće ukazuje na popuštanje same anastomoze: tehničku grešku u kreiranju anastomoze ako je u ranom periodu, prisustvo značajne distalne crevne opstrukcije ili neadekvatno zarastanje anastomoze zbog infekcije ili pothranjenosti. Postoperativnu pankreasnu fistulu je važno prepoznati na vreme, kako ne bi došlo do odlaganja neophodnog tretmana sa potencijalno teškim posledicama. Postoperativna pankreasna fistula (POPF) označava neuspeh u zarastanju, odnosno popuštanje pankreatikojejunalne anastomoze (PJA), ili parenhimatozno curenje sa resekcione površine pankreasa koje nije u direktnoj vezi sa anastomozom (npr. centralna pankreatektomija, enukleacija, trauma i sl.). Precizno razlikovanje parenhimatoznog curenja od popuštanja anastomoze nije moguće bez urađene pankreatografije (kroz intraoperativno postavljen transanastomotski stent) ili eventualno u kasnijem periodu kroz intraoperativno postavljen dren (fistulografija). Karakteristike parenhimatoznog curenja uključuju normalno prohodnu pankreatikojejuno anastomozu bez ekstravazacije kontrasta, konstantno visoke vrednosti koncentracije amilaza u peripankreatičnim drenovima i spontano zarastanje najčešće do 48 dana. Za razliku od parenhimatoznog curenja kod popuštanja anastomoze se vidi

jasna esktravazacija kontrasta na pankreatografiji, a takodje su prisutne i visoke koncentracije amilaza u peripankreatičnim drenovima (nivo amilaza u drenovima nastavlja da raste dok ne počne da se zatvara PF) i ne postoji tendencija spontanog zarastanja. Pankreasni sok sa visokom koncentracijom proteolitičkih enzima je glavni faktor u nastanku i evoluciji POPF. Kada se aktiviraju, ovi enzimi izazivaju dalju digestiju i destrukciju tkiva, dovodeći do parcijalne ili kompletne dehiscencije anastomoze. Nadalje, kroz fistulizaciju pankreatikojejunalne anastomoze, nastaju zapaljenje i autodestrukcija peripankreatičnog i retroperitonealnog tkiva kao i okolnih organa i krvnih sudova. Kao krajnji rezultat, mogu se javiti krvavljenja, intraabdominalni abscesi, peripankreatične i retroperitonealne kolekcije i usporeno pražnjenje želuca, uz mogućnost progrediranja do septičnog šoka, multiple organske disfunkcije i smrtnog ishoda. Kada je u pitanju vreme nastanka POPF, može se javiti kao rana tokom prve nedelje nakon operacije, ili kao kasna, koja se javlja kod bolesnika koji su inicijalno imali niske ili normalne vrednosti amilaza, ali kod kojih je u kasnijem postoperativnom toku došlo do razvoja klinički manifestne POPF (obično se otkrivaju nakon odstranjivanja drenova). Kod nekih bolesnika u kasnijem postoperativnom periodu nakon DP, a nekada čak i nakon otpusta iz bolnice može doći do odstupanja od uobičajenog postoperativnog oporavka i pojave simptoma, koji zahtevaju CT pregled abdomena i zapravo potiču od postojanja intraabdominalne kolekcije koja do tada nije postojala ili pak nije viđena. Veliki broj ovakvih bolesnika se u savremenoj literaturi vode kao bolesnici sa prisutnom intraabdominalnom kolekcijom nejasne etiologije. Ponuđena objašnjenja uključuju postresekcioni akutni pankreatitis ili lokalnu sepsu. Moguće je da ove kolekcije označavaju kasnu manifestaciju popuštanja pankreasne anastomoze sa dva potencijalna uzroka: 1) dren može biti zapušten što dovodi do pogrešnog tumačenja nivoa amilaza „unutar normalnih vrednosti“, maskirajući na taj način popuštanje pankreasne anastomoze koja se već dogodila, ili postoji mogućnost neadekvatnog intraoperativnog postavljanja drenova ili njihove migracije koji mogu biti uzrok lažno negativnih vrednosti amilaza u drenovima; 2) kompromitovana vaskularizacija koja dovodi do odloženog popuštanja PJA nakon 7-og postoperativnog dana. Kako je ovako sveobuhvatna definicija uključivala i asimptomatske bolesnike koji nisu pokazivali kliničke poremećaje, predložena je gradacija POPF u tri stadijuma (A, B i C).



Tabela 5.1. Glavni parametri gradacije POPF (ISGPF klasifikacija)

<b>Stadijum</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
<b>Klinički status</b>	Dobar	Uglavnom dobar	Pojava bolesti / loš
<b>Specifičan tretman*</b>	Ne	Da / Ne	Da
<b>EHO / CT pregled (ukoliko su rađeni)</b>	Negativni	Negativni / Pozitivni	Pozitivni
<b>Prisutna drenaža (posle 3 nedelje)†</b>	Ne	Obično da	Da
<b>Reoperacija</b>	Ne	Ne	Da
<b>Smrtnost povezana sa POPF</b>	Ne	Ne	Moguće DA
<b>Znaci infekcije</b>	Ne	Da	Da
<b>Sepsa</b>	Ne	Ne	Da
<b>Ponovna hospitalizacija</b>	Ne	Ne / Da	Ne / Da

*EHO* – ultrasonografija, *CT* – kompjuterizovana tomografija, *POPF* – postoperativna pankreasna fistula

Učestalost pankreasne fistule, kao komplikacije kako parenhim poštedne, tako i ekstenzivne hirurške procedure kreće se u opsegu serija velikih centara. Najveći broj pankreasnih fistula svrstan je u stadijum A.

Intraabdominalno krvarenje kao komplikaciju operacije imao je jedan ispitanik (1,3%) sa nefunkcionalnim tumorima, dok nijedan ispitanik sa funkcionalnim je nije imao. Rana komplikacija koja je indikovala još jednu reoperaciju. Procenat ove komplikacije gotovo beznačajan u literaturnim podacima.

Infekciju rane kao komplikaciju operacije imalo je 8,8% ispitanika sa poštednim operacijama i 34,7% sa ekstenzivnim. Postoji statistički značajna razlika u učestalosti

infekcije rane između ispitivanih grupa (Hi-kvadrat=10,765, p=0,001). Kod ekstenzivnih operacija se značajno češće javljaju infekcije rana.

Usporeno gastrično pražnjenje-DGE kao komplikaciju operacije imalo je 7,0% ispitanika sa poštenim operacijama i 6,1%sa ekstenzivnim hirurškim procedurama.

Procenat usporenog gastričnog pražnjenja (DGE), nakon *Whipple*-ove operacije je od 7-16%. U mnogim velikim serijama, DGE je najčešća komplikacija nakon DP. Objašnjenja etiopatogeneze DGE su različita. Neki autori tvrde da je DGE posledica uklanjanja duodenalnog „*pace-maker*“-a tokom DP. Drugi smatraju da je DGE znak prisustva neke druge intra-abdominalne komplikacije, kao što su apsces ili pankreasna fistula.<sup>188</sup> U svakom slučaju DGE produžava bolničko lečenje i njegove troškove, a pacijenta izlaže potencijalnim komplikacijama TPN-a. Uvreženo je mišljenje da je stopa DGE veća nakon DP nego nakon PPDP. Nasuprot tome, neke studije su došle do sasvim suprotnih rezultata kao na primer studija *Jimenez*a i sar. u smislu da je stopa DGE veća nakon PPDP nego posle klasične DP. Kada se utvrdi da postoji DGE, tretman je složen i multifaktorijalan. Dekompresija želucaje imperativ kod pacijenata sa čestim povraćanjem, prevenirajući aspiraciju želučnog sadržaja i omogućavajući veći komfor za pacijenta. Često je samo duže ostavljanje NG sonde dovoljno da se funkcija digestivnog trakta oporavi. Prokineticisu, takodje, od koristi u tretmanu DGE i metoklopramid spada u prvu liniju medikamenata za lečenje ove komplikacije. Drugi važan agens je eritromicin, agonist motilina. U randomiziranoj kontrolisanoj studiji, pokazano je da eritromicin znatno snižava procenat DGE, nakon DP, i to sa 30 na 19%. DGE se takođe, može javiti kao posledica mehaničkog suženja GEA ili DEA. Neki hirurzi su našli da intraoperativna dilatacija pilorusa i duodenuma može smanjiti stopu DGE. DGE ima direktan uticaj na postoperativni nutritivni status. Slaba nutricija može dovesti do brojnih komplikacija kao što su usporeno zaceljivanje tkiva i slabljenje imunog statusa. Stoga je adekvatni kalorijski unos od prvorazrednog značaja. Kad god je to moguće, prednost treba dati enteralnom unosu u odnosu na TPN, zbog bolje kalorijske apsorpcije i bioraspoloživosti. Enteralni unos zahteva plasiranje nazojejunalnog ili gastrojejunalnog tubusa. Ovaj poslednji se može profilaktički postavljati kod starijih pacijenata u cilju bržeg oporavka i otpusta iz bolnice. Na kraju, rezistentni DGE može zahtevati TPN. Savremene TPN formule uključuju suplementaciju

lipidima što se pokazalo efikasnim u održavanju adekvatnog nutritivnog balansa. DGE se gotovo uvek može rešiti konzervativno mada je nekada potrebno i nekoliko nedelja da se stanje digestivnog trakta normalizuje. Reoperacija je veoma retko potrebna.

Bilijarnu fistulu kao komplikaciju operacije imalo je 4,1% ispitanika sa ekstenzivnim operacijama, dok nijedan ispitanik sa poštudnim ih nije imao. Bilijarna fistula nije očekivana kod parenhim poštudnih procedura. Ekstenzivne hirurške procedure su multiorganske resekcije, nakon kojih se kreiraju bilio-digestivne anastomose koje su najčešće razlog bilijarnih fistula. Bilijarna fistulase može manifestovati kao curenje žučnog sadržaja na abdominalni dren i/ili formiranje intra-abdominalnih kolekcija žuči („biloma“). Za razliku od pankreasne fistule koju je ponekad teško prepoznati, bilijarna fistula predstavlja pojavu bilo koje količine žuči na dren posle operacije. Bilijarna fistula je relativno retka komplikacija nakon DP i sklona je spontanom zatvaranju. Curenje žuči sa hepatikojejunostomije može biti posledica neadekvatne hirurške tehnike, uskog lumena hepato-holedohusa ili jednostavno nešto kasnijeg uspostavljanja pasaže digestivnog trakta. Dok je fistula spoljna i kontrolisana može se čekati da se spontano zatvori. Reoperacije su retko potrebne, izuzev u slučaju formiranja intraabdominalnih kolekcija žuči i/ili apsecesa, odnosno lokalizovanog a ređe difuznog bilijarnog peritonitisa. U svakom slučaju, bilijarna fistula produžava ležanje u bolnici a time i troškove lečenja

Osvrtom na rezultate analize pojave recidiva bolesti nakon operacije proističe da su se oni uglavnom javljali u grupi pacijenata sa ekstenzivnim hirurškim procedurama (12,2%). Nakon detekcije recidiva, 8 pacijenata je ponovo hirurški tretirano, a u zavisnosti od lokalizacije recidiva u najvećoj meri su rađene citoreduktivne procedure. Podaci našeg istraživanja razlikuju se od podataka iz objavljenih studija, prema kojima su recidivi bili značajno češći u grupi pacijenata sa poštudnim procedurama. Međutim, ispitanici u našem uzorku koji su podvrgnuti ekstenzivnim hirurškim resekcijama imali su tumore većeg gradusa, a samim tim i većeg malignog potencijala, tako da se time, bar delimično može objasniti veća stopa recidiva nakon resekcije.

Prema G klasifikaciji ispitanici sa funkcionalnim tumorima najčešće su imali G1 (60,0%), dok su sa nefunkcionalnim najčešće imali G2 (77,6%). Postoji statistički značajna razlika u učestalosti tumora prema G klasifikaciji između ispitivanih

grupa. Gradiranje neuroendokrinih neoplazmi je zasnovano na proliferaciji merenoj mitotskim i Ki67 indeksom. Nivo proliferacije je izabran kao efikasan metod predznaka karcinoma, što se pokazalo i u drugim tipovima karcinoma, čak i kod neuroepitelijalnog tipa.<sup>63</sup> Mitotski indeks je izabran jer je izvodljiv i kod karcinoma višeg gradusa. Limiti mitotskog brojanja su takođe poznati i iskustveno priznati, na primer, kod drugih tipova karcinoma poput gastrointestinalnih stromalnih tumora (GIST).<sup>64</sup> Značajnostovih pravila gradiranja se pokazala efikasnom uprkos heterogenosti karcinoma, *semplinga* i metodoloških ograničenja<sup>65,66,67,68</sup>. Shvaćeno je da gradiranje kao takvo samo u delu preklapa informacije dobijene iz morfologije, koje su obično prvi pokazatelji u patološkoj dijagnostici. Prednost koja proizilazi iz prihvatanja sistema gradiranja je što pruža relativno proste i ponovljive parametre u kategorizaciji karcinoma. Glavni nedostatak je da označavanjem specifičnih slučajeva prema striktnim odrednicama za određene varijable može iznedriti interpretativne probleme za granične slučajeve i za koje je morfologija obavezna i nedvosmisleno slična. Ovaj aspekt, iako veoma očekivan, može generisati probleme za patologe. Problem je naročito očigledan kod G3 NEC, koji, po definiciji, čine neuroendokrini karcinomi visokog gradusa za proliferaciju, ali slučajevi sa klasičnom morfologijom loše diferencijacije i slučajevi koji to nisu, i tako varijabilno podrazumevano su kao dobro ili bolje rečeno umereno diferentovani. Kako su Ki67 i mitotski indeks kontinuirane varijable, prognostička značajnost je reflektovana kroz povećanje rizika umiranja koji proističe iz arbitrarne definicije. Stoga, za očekivati je da slučajevi koji pripadaju istim kategorijama u okviru velikih intervala varijabli mogu prezentovati različitu prognozu. Ovo se naročito odnosi za G3 NEC kategoriju koja obuhvata slučajeve sa Ki67>20-100% i broj mitoza >20-100 po 10HPF.<sup>69</sup> Histološku dijagnozu neuroendokrinih tumora pankreasa nije lako razlikovati od karcinoma acinusnih ćelija ili mešovitog acinusnog karcinoma (acinarni-neuroendokrini karcinomi). I jedan i drugi entitet imaju visok proliferativni indeks i slične histološke karakteristike. U studiji *Basturk-a i sar*, za 17 slučajeva koji su inicijalno označeni kao neuroendokrini tumori ispostavilo se da su karcinomi acinusnih ćelija.<sup>175, 176</sup> Kod svih ispitanika prema TNM klasifikaciji: T1N0 imalo je 24,5%, T2N0 34,0% i T3N0 imalo je 41,5%. Prema TNM klasifikaciji ispitanici sa T3N0 (51,3%).

Postoji statistički značajna razlika u učestalosti tumora prema TNM klasifikaciji između ispitivanih grupa. NET su obično klasifikovani u odnosu na *nagradus* prema WHO 2010

klasifikaciji i *stadijum* po TNM obrascu, definisanim TNM stejdžing sistemom. Danas su prihvaćena dva TNM stejdžing sistema za pNET.<sup>52</sup> Prvi je predložen od strane IUCC/AJCC/WHO i u upotrebi je u severno-američkom regionu, dok je drugi predložen od strane ENETS i predominantno se koristi u Evropi. Nekoliko kliničkih studija je pokazalo korisnost ENETS TNM stejdžing sistema. U nedavnoj objavljenj studiji iznet stav da je ENETS TNM stejdžing sistem superiorniji u odnosu na IUCC/AJCC/WHO 2010 TNM stejdžing sistem u pogledu prognostičke stratifikacije za pacijente sa pNET.<sup>52</sup>

Stejdžing je drugo sredstvo koje je predloženo od WHO 2010 godine, prateći indikacije Internacionalnog udruženja za kontrolu karcinoma (IUCC) i podržano od američkog udruženja za karcinome (AJCC). U odsustvu nekogod zvaničnih stejdžinga za neuroendokrine neoplazme bilo koje anatomske lokalizacije, ranije su korišćene sheme za egzokrine tumore pankreasa. ENETS klasifikacioni sistem za neuroendokirne tumore pankreasa se dokazao kao efikasniji u više studija u odnosu na IUCC/AJCC.

Kod svih ispitanika prema kliničkom stadijumu tumora: I imalo je 24,5%, IIa 34,0% i IIb imalo je 41,5%. Prema kliničkom stadijumu tumora ispitanici sa funkcionalnim tumorima najčešće su imali I stadijum (46,7%), dok su sa nefunkcionalnim najčešće imali IIb stadijum tumora (51,3%). Definitivna histopatološka dijagnoza ukazuje da je kod funkcionalnih tumora najčešće bio zastupljen insulinom (16,0%), dok je kod nefunkcionalnih najčešće zastupljen NET G2 (52,8%).

Klinički tok i prognoza pNET, umnogome zavise od stepena diferencijacije, veličine tumora i postojanja metastaza. Mnogi slučajevi imaju smrtni ishod zbog široko rasprastanjenih metastaza, uključujući intra- i ekstraabdominalne organe. Izgleda da produkcija specifičnih peptide nije bitan faktor za preživljavanje. U medicinskoj literaturi<sup>61, 62, 63</sup> figuriraju podaci da petogodišnje i desetogodišnje preživljavanje za sve pNET iznosi 65% i 45%. Stopa petogodišnjeg preživljavanja za funkcionalne pNET je oko 80%, dok je za nefunkcionalne oko 55% i 30%. Prema nekim podacima iz literature, medijana preživljavanja za metastatske neuroendokrine tumore pankreasa iznosi 24 meseca.<sup>177</sup> Međutim, u novije vreme se sve više koristi preživljavanje bez progresije oboljenja (*progression-free survival* - PFS), a stepen diferencijacije tumora je glavni pokazatelj ishoda bolesti.<sup>182</sup> Dobro diferentovani tumori imaju mnogo bolju

prognozu u odnosu na slabo diferentovane kod kojih je petogodišnje preživljavanje manje od 4%.<sup>183</sup> Druge studije navode da je medijana preživljavanja 4-15,6 meseci nakon dijagnoze, zavisno od stadijuma bolesti i primarne lokalizacije tumora.<sup>184-196</sup> Ima podataka koji sugerišu da neki pacijenti sa nefunkcionalnim neoplazmama pankreasa imaju statistički značajno duže preživljavanje u odnosu na pacijente sa funkcionalnim pNET udruženim sa karcinoidnim sindromom. Ispitanici iz našeg istraživanja su praćeni u period od 4 do 60 meseci. Medijana preživljavanja za ispitane pacijente iznosi 60 meseci. U periodu praćenja od 38 do 43 meseca preminulo je 7 pacijenata. Prediktivni faktori dugogodišnjeg preživljavanja kod pacijenata sa pNET su definitivna hirurška resekcija primarnog tumora, odsustvo metastaza u jetri, metahronih metastaza jetre i agresivni tretman metastaza jetre.

Dugogodišnje praćenje pacijenata koji su podvrgnuti hirurškom tretmanu za nefunkcionalne pNET je esencijalno jer postoji rizik od kasnijih recidiva. Prema Nordic i NANETS vodičima, pacijente kojima je urađena ekstenzivna hirurška procedura treba pratiti svakih tri do šest meseci, uz obavezan CT toraksa i abdomena, zato što veliki broj pacijenata razvije rani recidiv nakon tretmana.<sup>197</sup> Prema vodičima Evropskog društva onkologa (*European Society of Medical Oncology* - ESMO), praćenje bolesnika sa R0/R1 statusom linija resekcije treba obavljati na dva do tri meseca, dok one kod kojih tumor nije resektabilan treba pratiti na tri meseca.<sup>198</sup> Ukoliko je bolest stabilna, ENETS preporučuje praćenje na šest meseci.<sup>199</sup> Nedavno je objavljeno nekoliko internacionalnih konsenzus protokola u tretmanu pacijenata sa pNET, koji takođe uključuju i protokole za praćenje pacijenata sa funkcionalnim pNET, nefunkcionalnim pNET i NEC. Praćenje pacijenata sa pNET treba obavljati preko specijaliziranih ustanova multidisciplinarnim pristupom.<sup>199-202, 204-213</sup>

## 6. ZAKLJUČCI

Neuroendokrini tumori pankreasa su retki, spororastući tumori čija je incidencija u porastu, a poseban problem predstavlja i činjenica da se veliki broj tumora javlja kao nefunkcionalni, uz nespecifičnu simptomatologiju.

Dijagnostika i klasifikacija su složene i kontraverzne, tako da je teško odlučiti se koji je klasifikacioni sistem najbolji, s obzirom na to da svaki ima prednosti i mane. Dijagnostika se bazira na imidžing metodama za koje je dokazano da imaju visoku senzitivnost i specifičnost. Naravno, zlatni standard i dalje ostaje patohistološka dijagnostika.

Pored radioloških metoda, preporučuje se i praćenje tumorskih markera, i to hromogranina A i neuron specifične enolaze.

Multidisciplinarni pristup je od suštinskog značaja u dijagnostici i lečenju obolelih od neuroendokrinih tumora pankreasa. On obuhvata primenu odgovarajućih radioloških i biohemijskih procedura koje se koriste u dijagnostici, patohistološku analizu, određivanje gradusa tumora i stadijuma bolesti, kao i izbor hirurške procedure u lečenju ovih oboljenja.

Hirurško lečenje predstavlja metodu izbora, i pored toga što mnoge studije navode da je hirurgija kontroverzna. Međutim, prognoza pacijenata koji nisu podvrgnuti hirurškom tretmanu je značajno lošija, a ukupno preživljavanje manje u odnosu na hirurški tretirane pacijente.

Optimalnu hiruršku strategiju treba formirati na osnovu tipa i stadijuma tumorske bolesti, kao i komorbiditeta i opšteg stanja pacijenta. Hirurške procedure, nezavisno od



toga da li su parenhim poštredne ili ekstenzivne, nose određeni rizik od komplikacija, kao i od recidiva.

Parenhim poštredne hirurške procedure su superiornije u odnosu na ekstenzivne u smislu učestalosti i pojave postoperativnih komplikacija. Takođe, manja stopa recidiva je zabeležena u grupi pacijenata koji su podvrgnuti poštrednim operacijama, što se može objasniti činjenicom da pacijenti kojima su urađene ekstenzivne procedure imaju u startu lošiju prognozu zbog većeg gradusa tumora. Ostale komplikacije se nisu značajno razlikovale u posmatranim grupama.

Neophodno je praćenje pacijenata nakon završene hirurške procedure, kako bi se na vreme uočila pojava recidiva i drugih komplikacije operacije. Praćenje treba obavljati prema preporukama, u zavisnosti od stadijuma bolesti.

Neuroendokrini tumori predstavljaju relativno novi entitet u hirurgiji, tako da je znanje o njihovom biološkom i kliničkom ponašanju i dalje skromno. Ono što se zna jeste da imaju bolju prognozu od karcinoma pankreasa i manje agresivno ponašanje, ali takođe imaju maligni potencijal i mogu metastazirati. Potrebna su dalja istraživanja u ovoj oblasti kako bi se što bolje uvidela patologija, histologija, imunologija i klinička prezentacija ovih entiteta, a samim tim poboljšala prognoza obolelih.

## 7. LITERATURA

1. Kloppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine-Related Cancer*.2011; 18: S1-S 16.
2. Langhans T. Ueber einen Drüsenpolyp im Ileum. *Virchows Arch Pathol Anat* 1867; 38:550-560.
3. Obendorfer S. Karzinoide tumoren des dunndarms-Frankf *Zschr Pathol* 1907;1:426-430.
4. Zollinger RM, Ellison EH (1955) Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 142:709–728
5. Gregory RA, Tracy HJ, French JM et al. (1960) Extraction of a gastrin-like substance from a pancreatic tumour in a case of Zollinger-Ellison syndrome. *Lancet* I:1045–1048
6. Pearse AG. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormoneproducing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem* 1969;17:303-13.
7. Kloppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine-Related Cancer*.2011; 18: S1-S 16
8. Ito T, Sasano H, Tanaka M, et al. Epidemiological study of gastropancreatic NET in Japan. *J Gastroenterol*.2010;45:234-43.
9. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-59.
10. Kloppel G, Rindi G, Anlauf M, et al. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007;451 Suppl 1:S9-27.
11. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005;54 Suppl 4:iv1-16.
12. de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology* 2006;84:183-8.
13. Falconi M, Plockinger U, Kwakkeboom DJ, et al. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2006;84:196-211.
14. Capella C, Solcia E, Sobin LH, et al. *Endocrine tumors of the esophagus*. U: Hamilton SR, Aaltonen LA, World Health Organization, International Agency for

- Research on Cancer, ur. Pathology and genetics of tumours of the digestive system  
World Health Organization Classification of Tumours, 2. Lyon Oxford: IARC  
Press; Oxford University Press distributor; 2000. p. 314.
15. Ruzniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, et al. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006;84:158-64.
  16. Kloppel G, Clemens A. The biological relevance of gastric neuroendocrine tumors. *Yale J Biol Med* 1996;69:69-74.
  17. Jensen RT, Rindi G, Arnold R, et al. Well-differentiated duodenal tumor/carcinoma (excluding gastrinomas). *Neuroendocrinology* 2006;84:165-72.
  18. Eriksson B, Kloppel G, Krenning E, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors--well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87:8-19.
  19. Plockinger U, Couvelard A, Falconi M, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87:20-30.
  20. Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87:31-9.
  21. O'Toole D, Salazar R, Falconi M, et al. Rare functioning pancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2006;84:189-95.
  22. Grant CS. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:783-98.
  23. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006;84:173-82.
  24. Yao JC, et al. *J Clin Oncol*. 2008;26:3063-3072
  25. van der Horst-Schrivers AN, Wymenga AN, Links TP, et al. Complications of midgut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *Neuroendocrinology* 2004;80 Suppl 1:28-32.
  26. Damjanović S. et al. Gastroenteropankreatični neuroendokrini tumori- dijagnostika i lečenje 2011.

27. Plockinger U, Wiedenmann B. Diagnosis of non-functioning neuroendocrinegastro-enteropancreatic tumours. *Neuroendocrinology* 2004;80 Suppl 1:35-8.
28. Yu F, Venzon DJ, Serrano J, et al. Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long-standing Zollinger- Ellison syndrome. *J Clin Oncol* 1999;17:615-30.
29. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr RelatCancer* 2004;11:1-18.
30. Ahlman H, Nilsson O, Olausson M. Interventional treatment of the carcinoidsyndrome. *Neuroendocrinology* 2004;80 Suppl 1:67-73.
31. Bishop AE, Polak JM, Facer P, et al. Neuronspecific enolase: a common marker for the endocrine cells and innervation of the gut andpancreas. *Gastroenterology* 1982;83:902-15.
32. Rode J, Dhillon AP, Doran JF, et al. PGP 9.5, a new marker for human neuroendocrine tumours. *Histopathology* 1985;9:147-58.
33. Lantuejoul S, Moro D, Michalides RJ, et al. Neural celladhesion molecules (NCAM) and NCAM-PSA expression in neuroendocrine lungtumors. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1267-76.
34. Rindi G, Paolotti D, Fiocca R, et al. Vesicular monoamine transporter 2 as a marker of gastric enterochromaffin-like cell tumors. *Virchows Arch* 2000;436:217-23.
35. Buffa R, Rindi G, Sessa F, et al. Synaptophysin immunoreactivity and small clearvesicles in neuroendocrine cells and related tumours. *Mol Cell Probes* 1987;1:367-81.
36. Wiedenmann B, ur. *Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease: molecular and cell biological aspects*. New York, N.Y.: New York Academy of Sciences;2004.
37. Pusztai L, Lewis CE, Lorenzen J, et al. Growth factors: regulation ofnormal and neoplastic growth. *J Pathol* 1993;169:191-201.
38. Wiedenmann B, Pape UF. From basic to clinical research in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease - the clinician - scientist perspective. *Neuroendocrinology* 2004;80 Suppl 1:94-8.

39. de Herder WW, Hofland LJ, van der Lely AJ, et al. Somatostatin receptors in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2003;10:451-8.
40. Sundin A, Garske U, Orlefors H. Nuclear imaging of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:69-85.
41. Oberg K. Carcinoid Tumors: Current Concepts in Diagnosis and Treatment. *Oncologist* 1998;3:339-45.
42. Griffiths DF, Williams GT, Williams ED. Duodenal carcinoid tumours,phaeochromocytoma and neurofibromatosis: islet cell tumour, phaeochromocytoma andthe von Hippel-Lindau complex: two distinctive neuroendocrine syndromes. *Q J Med*1987;64:769-82.
43. Pal T, Liede A, Mitchell M, et al. Intestinal carcinoid tumoursin a father and daughter. *Can J Gastroenterol* 2001;15:405-9.
44. Ling H, Cybulla M, Schaefer O, et al. When tolook for Von Hippel-Lindau disease in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors? *Neuroendocrinology* 2004;80 Suppl 1:39-46.
45. Oberg K. Carcinoid tumors: molecular genetics, tumor biology, and update ofdiagnosis and treatment. *Curr Opin Oncol* 2002;14:38-45
46. Schmitt AM, Anlauf M, Rousson V, et al. WHO 2004 criteria and CK19 are reliable prognostic markers in pancreatic endocrine tumors. *Am J Surg Pathol*2007;31:1677-82.
47. Akintola-Ogunremi O, Pfeifer JD, Tan BR, et al. Analysis of protein expressionand gene mutation of c-kit in colorectal neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1551-8.
48. Welin S, Fjallskog ML, Saras J, et al. Expression of tyrosinekinase receptors in malignant midgut carcinoid tumors. *Neuroendocrinology* 2006;84:42-8.
49. Ishikubo T, Akagi K, Kurosumi M, et al. Immunohistochemical and mutation alanalysis of c-kit in gastrointestinal neuroendocrine cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*2006;36:494-8.
50. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. *Histological typing of endocrine tumours*. 2. ed.Berlin: Springer; 2000

51. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrinetumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395-401.
52. Rindi, G., R. Arnold, F. T. Bosman, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system, p. 13–14, in: F. T. Bosman, F. Carneiro, R. H. Hruban and N. Theise, eds. WHO, Classification of tumors of the digestive system. 4th ed. International Agency for Research on Cancer, 2010, Lyon.
53. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*.2010; 39:707–12.
54. Kocha W, Maroun J, Kennecke H, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of welldifferentiated gastroenterohepatic neuroendocrine tumours: a revised statement from a Canadian National Expert Group. *Curr Oncol*. 2010;17:49–64
55. Oberg K. Pancreatic endocrine tumors. *Semin Oncol*. 2010;37:594-618
56. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al. World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of endocrine organs. IARC Press, Lyon (2004)
57. Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS Tumors of the pancreas. The American Registry of Pathology and the Armed Force Institute of Pathology, Washington, DC (2007).
58. Bosman F, Carneiro F. World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the digestive system. IARC Press, Lyon (2010).
59. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Kloppel G, Lopes JM, O'Connor JM, Salazar R, Taal BG, Vullierme MP, O'Toole D ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system:well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 95:120–134:2012.
60. Ellison TA, Wolfgang CL, Shi C, et al. A single institution's 26-year experience with nonfunctionalpancreatic neuroendocrine tumors: a validation of current staging systems and a new prognostic nomogram. *Ann Surg* 259:204–212;2014

61. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 26:3063–3072;2008.
62. Larghi A, Capurso G, Carnuccio A, et al. Ki-67 grading of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors on histologic samples obtained by EUS-guided fine-needle tissue acquisition: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 76:570–577;2012.
63. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, et al. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol* 23:824–833;2010.
64. Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, Komminoth P, Korner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 451:757–762; 2007.
65. Joensuu H, Eriksson M, Hall KS, et al. Risk factors for gastrointestinal stromal tumor recurrence in patients treated with adjuvant imatinib. *Cancer* 120:2325–2333;2014.
66. Couvelard A, Deschamps L, Ravaud P, et al. Heterogeneity of tumor prognostic markers: a reproducibility study applied to liver metastases of pancreatic endocrine tumors. *Mod Pathol* 22:273–281;2009.
67. Yang Z, Tang LH, Klimstra DS. Effect of tumor heterogeneity on the assessment of Ki67 labeling index in well-differentiated neuroendocrine tumors metastatic to the liver: implications for prognostic stratification. *Am J Surg Pathol* 35:853–860;2011
68. Tang LH, Gonen M, Hedvat C, et al. Objective quantification of the Ki67 proliferative index in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system: a comparison of digital image analysis with manual methods. *Am J Surg Pathol* 36:1761–1770;2012
69. Goodell PP, Krasinskas AM, Davison JM, et al. Comparison of methods for proliferative index analysis for grading pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumors. *Am J Clin Pathol* 137:576–582;2012



70. McCall CM, Shi C, Cornish TC, et al. Grading of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors is improved by the inclusion of both Ki67 proliferative index and mitotic rate. *Am J Surg Pathol* 37:1671–1677;2013
71. Peracchi M, Conte D, Gebbia C, et al. Plasma chromogranin A in patients with sporadic gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors or multiple endocrine neoplasia type 1. *Eur J Endocrinol* 2003;148:39-43.
72. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:1083-92.
73. Oberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004;15:966-73.
74. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, et al. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol* 1997;8:685-90.
75. Seregni E, Ferrari L, Bajetta E, et al. Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001;12 Suppl 2:S69-72.
76. Baudin E, Bidart JM, Bachelot A, et al. Impact of chromogranin A measurement in the work-up of neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2001;12 Suppl 2:S79-82.
77. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000;62 Suppl 1:33-8.
78. Feldman JM, O'Dorisio TM. Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Am J Med* 1986;81:41-8
79. Ardill JE, Eriksson B. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut. *Endocr Relat Cancer* 2003;10:459-62.
80. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004;25:458-511
81. Service FJ. Insulinoma and other islet-cell tumors. *Cancer Treat Res* 1997;89:335-46.81.
82. Service FJ, Natt N. The prolonged fast. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3973-4.

83. Berkovic MC, Jokic M, Marout J, et al. IL-6-174 C/G polymorphism in the gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEPNETs). *Exp Mol Pathol* 2007;83:474-9
84. Buetow PC, Miller DL, Parrino TV et al. Islet cell tumors of the pancreas: clinical, radiologic, and pathologic correlation in diagnosis and localization. *RadioGraphics* 17(2):453–472;1997
85. Recaldini C, Carrafiello G, Bertolotti E et al. Contrast-enhanced ultrasonographic findings in pancreatic tumors. *Int J Med Sci* 5(4):203–208;2008
86. Ichikawa T, Peterson MS, Federle MP et al. Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. *Radiology* 216(1):163–171; 2000
87. Liu Y, Song Q, Jin HT et al. The value of multidetector- row CT in the preoperative detection of pancreatic insulinomas. *Radiol Med* 114(8): 1232–1238; 2009
88. Caramella C, Dromain C, De Baere T et al (2010) Endocrine pancreatic tumours: which are the most useful MRI sequences? *Eur Radiol* 20(11): 2618–2627
89. Anaye A, Mathieu A, Closset J et al (2009) Successful preoperative localization of a small pancreatic insulinoma by diffusion-weighted MRI. *JOP* 10(5): 528–531
90. Banks KP, Song WS (2013) Role of positron emission tomography-computed tomography in gastrointestinal malignancies. *Radiol Clin N Am* 51(5):799–831
91. Ruf J, Schiefer J, Furth C et al (2011) <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT of neuroendocrine tumors: spotlight on the CT phases of a triple-phase protocol. *J Nucl Med* 52(5):697–704
92. McLean AM, Fairclough PD (2005) Endoscopic ultrasound in the localisation of pancreatic islet cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 19(2):177–193
93. Puli SR, Kalva N, Bechtold ML et al (2013) Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta analysis. *World J Gastroenterol* 19(23):3678–3684
94. Jackson JE (2005) Angiography and arterial stimulation venous sampling in the localization of pancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 19(2):229–239
95. Shin LK, Brant-Zawadzki G, Kamaya A et al (2009) Intraoperative ultrasound of the pancreas. *Ultrasound Q* 25(1):39–48

96. Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, .Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Nucl Med* 1997;38:853
97. Sundin A (2012) Radiological and nuclear medicine imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 26(6):803–818
98. Sundin A, Rockall A (2012) Therapeutic monitoring of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors:the challenges ahead. *Neuroendocrinology* 96(4): 261–271
99. Delaunoy T, Rubin J, Neczyporenko F, Erlichman C, Hobday TJ. Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Mayo ClinProc* 2005;80:502-6.
100. Wessels FJ, Schell SR. Radiofrequency ablation treatment of refractory carcinoid hepatic metastases. *J Surg Res* 2001;95:8-12.
101. Ringe B, Lorf T, Dopkens K, Canelo R. Treatment of hepatic metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of liver transplantation. *World J Surg* 2001;25:697-9.
102. Plockinger U, Wiedenmann B. Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007;451 Suppl 1:S71-80.
103. Rosewicz S, Detjen K, Scholz A, von Marschall Z. Interferon-alpha: regulatory effects on cell cycle and angiogenesis. *Neuroendocrinology* 2004;80 Suppl 1:85-93.
104. De Jong M, Breeman WA, Bernard HF, et al. Therapy of neuroendocrine tumors with radiolabeled somatostatin-analogues. *Q J Nucl Med* 1999;43:356-66.
105. Krenning EP, Valkema R, Kooij PP, et al. The role of radioactive somatostatin and its analogues in the control of tumor growth. *Recent Results Cancer Res* 2000;153:1-
106. Krenning EP, Valkema R, Kooij PP, et al. The role of radioactive somatostatin and its analogues in the control of tumor growth. *Recent Results Cancer Res* 2000;153:1-
107. Chan JA, Kulke MH. Emerging therapies for the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors. *Expert Opin Emerg Drugs* 2007;12:253-70.

108. Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery* 2011;150:75-82.
109. Crippa S, Bassi C, Salvia R, Falconi M, Butturini G, Pederzoli P. Enucleation of pancreatic neoplasms. *Br J Surg.* 2007; Oct;94(10):1254-9.
110. Hill JS, McPhee JT, McDade TP, et al: Pancreatic neuroendocrine tumors: the impact of surgical resection on survival. *Cancer* 2009; 115: 741–751.
111. Gaujoux S, Gonen M, Tang L, et al. Synchronous resection of primary and liver metastases for neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 2012;19:4270-7.
112. Kondo NI, Ikeda Y, Maehara S, et al. Role of resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumor in the multidisciplinary treatment of patients with unresectable synchronous liver metastases: a case series. *JOP* 2013;14:415-22.
113. Dedieu A, Rault A, Collet D, et al.. Laparoscopic enucleation of pancreatic neoplasm. *Surg Endosc.* 2011; Feb;25(2):572-6.
114. Butturini G, Partelli S, Crippa S, et al.. Perioperative and long-term results after left pancreatectomy: a single-institution, non-randomized, comparative study between open and laparoscopic approach. *Surg Endosc.* 2011; Sep;25(9):2871-8
115. Sahin TT, Fujii T, Kanda M, et al. Prognostic implications of lymph node metastases in carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Pancreas.* 2011; Oct;40(7):1029-33
116. Doi R. Determinants of surgical resection for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015; Aug;22(8):610-7
117. Butturini G, Inama M, Malleo G, et al. Perioperative and long-term results of laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy with or without splenic vessels conservation: a retrospective analysis. *J Surg Oncol.* 2012; Mar 15;105(4):387-92
118. Rindi G, Falconi M, Klersy C, et al. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:764–777
119. C.E. Cauley, H.A. Pitt, K.M. Ziegler, et al., Pancreatic enucleation: improved outcomes compared to resection, *J. Gastrointest. Surg.* 16 (2012) 1347:1353.

120. S.C. Pitt, H.A. Pitt, M.S. Baker, et al., Small pancreatic and periampullaryneuroendocrine tumors: resect or enucleate? *J. Gastrointest. Surg.* 13 (2009)1692:1698.
121. R. Casadei, C. Ricci, D. Rega, et al., Pancreatic endocrine tumors less than 4 cmin diameter: resect or enucleate? A single-center experience, *Pancreas* 39(2010) 825:828.
122. T. Hackert, U. Hinz, S. Fritz, et al., Enucleation in pancreatic surgery: indications,technique, and outcome compared to standard pancreatic resections,*Langenbecks Arch. Surg.* 396 (2011) 1197:1203.
123. M. Shoup, M.F. Brennan, K. McWhite, et al., The value of splenic preservation with distal pancreatectomy, *Arch. Surg.* 137 (2002) 164:168.
124. W. Kimura, K. Tezuka, I. Hirai, Surgical management of pancreatic neuroendocrinetumors, *Surg. Today* 41 (2011) 1332:1343.
125. R. Casadei, F. Monari, S. Buscemi, et al., Total pancreatectomy: indications,operative technique, and results: a single centre experience and review ofliterature, *Updat. Surg.* 62 (2010) 41:46.
126. M. Imamura, Recent standardization of treatment strategy for pancreaticneuroendocrine tumors, *World J. Gastroenterol.* 16 (2010) 4519:4525.
127. D.G. Heidt, C. Burant, D.M. Simeone, Total pancreatectomy: indications,operative technique, and postoperative sequelae, *J. Gastrointest. Surg.* 11(2007) 209:216.
128. R. Venkat, B.H. Edil, R.D. Schulick, et al., Laparoscopic distal pancreatectomy isassociated with significantly less overall morbidity compared to the opentechnique: a systematic review and meta-analysis, *Ann. Surg.* 255 (2012)1048:1059.
129. H.J. Asbun, J.A. Stauffer. Laparoscopic vs open pancreaticoduodenectomy:overall outcomes and severity of complications using the Accordion Severity Grading System, *J. Am. Coll. Surg.* 215 (2012) 810:819.
130. M.G. Mesleh, J.A. Stauffer, S.P. Bowers, et al. Cost analysis of open and laparoscopicpancreaticoduodenectomy: a single institution comparison, *Surg.Endosc.*27 (2013) 4518:4523.

131. Newman NA, Lennon AM, Edil BH, et al. Preoperative endoscopic tattooing of pancreatic body and tail lesions decreases operative time for laparoscopic distal pancreatectomy. *Surgery*. 2010;148(2):371-377
132. E. Pomianowska, A. Westgaard, O. Mathisen et al., “Prognostic relevance of number and ratio of metastatic lymph nodes in resected pancreatic, ampullary, and distal bile duct carcinomas,” *Annals of Surgical Oncology*. In press.
133. L. Boninsegna, F. Panzuto, S. Partelli et al., “Malignant pancreatic neuroendocrine tumour: lymph node ratio and Ki67 are predictors of recurrence after curative resections,” *European Journal of Cancer*, vol. 48, no. 11, pp. 1608–1615, 2012.
134. P. Tomassetti, D. Campana, L. Piscitelli et al., “Endocrine pancreatic tumors: factors correlated with survival,” *Annals of Oncology*, vol. 16, no. 11, pp. 1806–1810, 2005.
135. J. R. Parekh, S. C. Wang, E. K. Bergsland et al., “Lymph node sampling rates and predictors of nodal metastasis in pancreatic neuroendocrine tumor resections: the UCSF experience with 149 patients,” *Pancreas*, vol. 41, no. 6, pp. 840–844, 2012.
136. M. Ouaiissi, C. Hubert, R. Verhelst et al., “Vascular reconstruction during pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas improves resectability but does not achieve cure,” *World Journal of Surgery*, vol. 34, no. 11, pp. 2648–2661, 2010.
137. T. Akatsu, K. Aiura, M. Shimazu et al., “Successful pancreatectomy with En-bloc resection of the celiac artery and portal vein for pancreatic endocrine carcinoma,” *Hepato-Gastroenterology*, vol. 54, no. 76, pp. 1269–1271, 2007.
138. Bedirli, T. E. Patiroglu, O. Sakrak, and Y. Aritas, “Portal vein resection for a portal vein thrombus caused by nonfunctioning islet cell carcinoma: report of a case,” *Surgery Today*, vol. 34, no. 9, pp. 802–804, 2004.
139. E. Sakamoto, H. Hasegawa, S. Ogiso et al., “Curative resection for a pancreatic endocrine carcinoma involving the portal vein,” *Hepato-Gastroenterology*, vol. 51, no. 60, pp. 1849–1851, 2004.
140. J. A. Norton, E. J. Harris, Y. Chen et al., “Pancreatic endocrine tumors with major vascular abutment, involvement, or encasement and indication for resection,” *Archives of Surgery*, vol. 146, no. 6, pp. 724–732, 2011

141. Andersen P, Uosaki H, Shenje LT et al., “Non-canonical Notch signaling: emerging role and mechanism”, *Trends Cell Biol*, vol 22, pp. 257-265, 2015.
142. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo Herrero G et al., “Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE)”, *Ann Oncol*, vol 21, pp. 1794–1803, 2010.
143. Mocellin S, Nitti D., “Gastrointestinal carcinoid: epidemiological and survival evidence from a large population-based study (n = 25 531)”, *Ann Oncol*, vol. 23, pp. 3040-3044, 2013.
144. de Laat JM, Pieterman CR, Weijmans M, et al. “Low accuracy of tumor markers for diagnosing pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 patients”, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol 98, pp. 4143-4151, 2013.
145. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al. “Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors”, *Pancreas*, vol 42, pp. 557-577, 2013.
146. Figueiredo FA, Giovannini M, Monges G, et al. “EUS-FNA predicts 5-year survival in pancreatic endocrine tumors”, *Gastrointest Endosc*, vol 70, no. 5, pp. 907-914, 2009.
147. Tonelli F, Giudici F, Nesi G, et al., “Biliary tree gastrinomas in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome”, *World Journal of Gastroenterology*, vol 19, pp. 8312-8320, 2013.
148. Tonelli F., “How to follow up and when to operate asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1?”, *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol 48, pp. 387-389, 2014.
149. Yates CJ, Newey PJ, Thakker RV., “Challenges and controversies in management of pancreatic neuroendocrine tumours in patients with MEN1”, *Lancet Diabetes & Endocrinology*, vol 3, pp. 895-905, 2015.
150. Lastoria S, Marciello F, Faggiano A, et al. “Role of Ga-DOTATATE PET/CT in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)”, *Endocrine*, vol 52, pp. 488-494, 2015.

151. Sadowski SM, Millo C, Cottle-Delisle C, et al. "Results of (68)Gallium-DOTATATE PET/CT scanning in patients with multiple endocrine neoplasia type 1", *Journal of the American College of Surgeons*, vol 221, pp. 509-517, 2015.
152. Worhunsky DJ, Krampitz GW, Poullos PD, et al., "Pancreatic neuroendocrine tumours: hypoenhancement on arterial phase computed tomography predicts biological aggressiveness", *HPB (Oxford)*, vol 16, pp. 304-311, 2014.
153. Poultides GA, Huang LC, Chen Y, et al., "Pancreatic neuroendocrine tumors: radiographic calcifications correlate with grade and metastasis", *Ann Surg Oncol*, vol 19, pp. 2295-2303, 2012.
154. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, et al., "Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging", *J Clin Oncol*, vol 23, pp. 70-78, 2005.
155. Rösch T, Lightdale CJ, Botet JF, et al., Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography, *N Engl J Med*, vol 326, pp. 1721-1726, 1992.
156. Schillaci O, Spanu A, Scopinaro F, et al., "Somatostatin receptor scintigraphy with <sup>111</sup>In-pentetreotide in non-functioning gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors", *J Oncol*, vol 23, pp. 1687-1695, 2003.
157. Ilett EE, Langer SW, Knigge U., "Neuroendocrine Carcinomas of the Gastroenteropancreatic System: A Comprehensive Review", *Diagnostics (Basel)*, vol 5, no. 2, pp. 119-176.
158. Janson ET, Sorbye H, Welin S, et al., "Nordic Guidelines 2014 for Diagnosis and Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasias", *Acta Oncol*, vol 53, pp. 1284-1297, 2014.
159. Strosberg JRM, Coppola DM, Klimstra DS, et al., "The NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Poorly Differentiated (High-Grade) Extrapulmonary Neuroendocrine Carcinomas", *Pancreas*, vol 39, pp. 799-800, 2010.
160. Frilling A, Li J, Malamutmann E, et al., "Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease", *Br J Surg*, vol 96, no. 2, pp. 175-184, 2009.



161. Susini C, Buscail L. “Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents”, *Ann Oncol*, vol 17, pp. 1733–1742, 2006.
162. Cives M, Strosberg J. “The expanding role of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic and lung neuroendocrine tumors”, *Drugs*, vol 75, pp. 847–858, 2015.
163. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al., “Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group”, *J Clin Oncol*, vol 27, pp. 4656–4663, 2009.
164. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. “Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors”, *N Engl J Med*, vol 362, pp. 514–523, 2011.
165. Gumbs AA, Gres P, Madureira F, et al., „Laparoscopic vs. open resection of pancreatic endocrine neoplasms: single institution's experience over 14 years“, *Langenbecks Arch Surg*, vol 393, pp. 391-395, 2008.
166. Hu M, Zhao G, Luo Y, Liu R., „Laparoscopic versus open treatment for benign pancreatic insulinomas: an analysis of 89 cases“, *Surg Endosc*, vol 25, pp. 3831–3837, 2011.
167. Karaliotas C, Sgourakis G., „Laparoscopic versus open enucleation for solitary insulinoma in the body and tail of the pancreas“, *J Gastrointest Surg*, vol 13, no. 1869, pp. 24-27.
168. Espana-Gomez MN, Velazquez-Fernandez D, Bezaury P, et al., “Pancreatic insulinoma: a surgical experience”, *World J Surg*, vol 33, pp. 1966-1970, 2009.
169. Gumbs AA, Gres P, Madureira F, et al., “Laparoscopic vs. open resection of pancreatic endocrine neoplasms: single institution's experience over 14 years”, *Langenbecks Arch Surg*, vol 393, pp. 391-395, 2006.
170. Liu H, Peng C, Zhang S, et al., “Strategy for the surgical management of insulinomas: analysis of 52 cases”, *Dig Surg*, vol 24, pp. 463-470.
171. Lo CY, Chan WF, Lo CM, et al., “Surgical treatment of pancreatic insulinomas in the era of laparoscopy”, *Surg Endosc*, vol 18, pp. 297-302.
172. Roland CL, Lo CY, Miller BS, et al., “Surgical approach and perioperative complications determine short-term outcomes in patients with insulinoma: results of a bi-institutional study”, *Ann Surg Oncol*, vol 15, pp. 3532–3537, 2008.

173. Sa Cunha A, Beau C, Rault A, et al. "Laparoscopic versus open approach for solitary insulinoma", *Surg Endosc*, vol 21, pp. 103-108, 2007.
174. Zhao YP, Zhan HX, Zhang TP, et al., "Surgical management of patients with insulinomas: result of 292 cases in a single institution", *J Surg Oncol*, vol 103, pp. 169-174, 2011.
175. Basturk O, Tang L, Hruban RH, et al., "Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the pancreas: a clinicopathologic analysis of 44 cases", *Am J Surg Pathol*, vol 38, no. 4, pp. 437-447, 2015.
176. Janson ET, Sorbye H, Welin S, et al., „Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms“, *U Acta Oncol*, vol 53, no. 10, pp. 1284-1297, 2014.
177. Mocellin S, Nitti D., "Gastrointestinal carcinoid: epidemiological and survival evidence from a large population-based study (n = 25 531)", *Ann Oncol*, vol 24, pp. 3040-3044, 2013.
178. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al., „Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors“, North American *Neuroendocrine Tumor Society Pancreas*, vol 42, no. 4, pp. 557-577, 2013.
179. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, et al., „Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up“, *Ann Oncol*, vol 23, no. 7, pp. 24-30.
180. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al., "Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study", *Ann. Oncol*, vol 24, pp. 152-160, 2013.
181. Brennan SM, Gregory DL, Stillie A, et al., "Should extrapulmonary small cell cancer be managed like small cell lung cancer?", *Cancer*, vol 116, pp. 888-895, 2010.
182. Brenner B, Shah MA, Gonen M, et al., "Small-cell carcinoma of the gastrointestinal tract: A retrospective study of 64 cases", *Br. J. Cancer*, vol 90, pp. 1720-1726, 2004.
183. Formica V, Wotherspoon A, Cunningham D, et al. "The prognostic role of WHO classification, urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and liver function tests in

- metastatic neuroendocrine carcinomas of the gastroenteropancreatic tract”, *Br. J. Cancer*, vol 96, pp. 1178-1182, 2007.
184. Galanis E, Frytak S, Lloyd RV., “Extrapulmonary small cell carcinoma”, *Cancer*, vol 79 pp. 1729–1736, 1997.
  185. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, et al., “Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): Results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE)”, *Ann. Oncol*, vol 21, pp. 1794-1803, 2010.
  186. Grossman RA, Pedrosa FE, Byrne MM, et al., “Does surgery or radiation therapy impact survival for patients with extrapulmonary small cell cancers?”, *J. Surg. Oncol*, vol 104, pp.604-612, 2011.
  187. Haider K, Shahid RK, Finch D, et al., “Extrapulmonary small cell cancer”, *Cancer*, vol 107, pp. 2262–2269, 2006.
  188. Kim KO, Lee HY, Chun SH, et al., “Clinical overview of extrapulmonary small cell carcinoma”, *J. Korean Med*, vol 21, pp. 833-837, 2006.
  189. Kimura H, Konishi K, Maeda K, et al., “Highly aggressive behavior and poor prognosis of small-cell carcinoma in the alimentary tract: Flow-cytometric analysis and immunohistochemical staining for the p53 protein and proliferating cell nuclear antigen”, *Dig. Surg*, vol 16, pp. 152-157, 1999.
  190. Lee SS, Lee JL, Ryu MH, et al., “Extrapulmonary small cell carcinoma: Single center experience with 61 patients”, *Acta Oncol*, vol 46, pp. 846-851, 2007.
  191. Li AF-Y, Hsu HS, Hsu CY, et al., “A 20-year retrospective study of small-cell carcinomas in Taiwan”, *J. Surg. Oncol*, vol 102, pp. 497-502, 2010.
  192. Lin YL, Chung CY, Chang CS, et al., “Prognostic Factors in Extrapulmonary Small Cell Carcinomas”, *Oncology*, vol 72, pp. 181-187, 2007.
  193. Pape UF, Bohmig M, Berndt U, et al., “Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a german referral center”, *Ann. N. Y. Acad*, vol 1014, pp. 222-233, 2004.
  194. O’Toole D, Couvelard A, Rebours V, et al., “Molecular markers associated with response to chemotherapy in gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors”, *Endocr. Relat. Cancer*, vol 17, pp. 847-856, 2010.

195. Grabowski P, Schrader J, Wagner J, et al., “Loss of Nuclear p27 Expression and Its Prognostic Role in Relation to Cyclin E and p53 Mutation in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors”, *Clin. Cancer Res*, vol 14, pp. 7378-7384, 2008.
196. Yamaguchi T, Machida N, Morizane C, et al. “Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system”, *Cancer Sci*, vol 105, pp. 1176-1181, 2014.
197. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al., „NETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary“, *Neuroendocrinology*, vol 95, no. 2, pp. 157-176.
198. Crabtree JS, Singleton CS, Miele L., “Notch Signaling in Neuroendocrine Tumors”, *Front Oncol*, vol 6, pp. 94, 2016.
199. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al., “One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States”, *J Clin Oncol*, vol 26, pp. 3063–3072, 2015.
200. Singh S, Dey C, Kennecke H, et al., “Consensus recommendations for the diagnosis and management of pancreatic neuroendocrine tumors: guidelines from a Canadian National Expert Group”, *Ann Surg Oncol*, vol 22, no. 8, pp. 2685-2699, 2015.
201. Cusari D, Zhang L, Harmsen WS, et al., “Metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine carcinoma in liver: surgical treatment and outcome”, *J Am Coll Surg*, vol 215, no. 1, pp 117-124, 2012.
202. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, et al., “Pancreatic neuroendocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients”, *Modern Pathology*, vol 23, pp. 824-833, 2010.
203. Bruno S, Darzynkiewicz Z. “Cell cycle dependent expression and stability of the nuclear protein detected by Ki-67 antibody in HL-60 cells”, *Cell Prolif*, vol 25, pp. 31-34, 1992.
204. Noone TC, Hosey J, Firat Z, et al., “Imaging and localization of islet cell tumours of the pancreas on CT and MRI”, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, vol 19, pp. 195-211, 2005.

205. Jhala NC, Jhala DN, Chhieng DC, et al., “Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration: a cytopathologist’s perspective”, *Am J Clin Pathol*, vol 120, pp. 351-367, 2003.
206. Kocjan G. “Fine-needle aspiration cytology of the pancreas: a guide to the diagnostic approach”, *Coll Antropol*, vol 34, pp. 749–56, 2003.
207. Pais SA, Al-Haddad M, Mohamadnejad M, et al., “EUS for pancreatic neuroendocrine tumors: a single-center, 11-year experience”, *Gastrointest Endosc* vol 71, pp. 1185–93, 2010.
208. Abu HM, McPhail MJ, Zeidan BA, et al., “Aggressive multi-visceral pancreatic resections for locally advanced neuroendocrine tumours. is it worth it?”, *JOP* vol10, pp. 276–9, 2009.
209. Saxena A, Chua TC, Perera M, et al., “Surgical resection of hepatic metastases from neuroendocrine neoplasms: a systematic review”, *Surg Oncol*, vol 21 pp. 131–141, 2012.
210. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, et al., “Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin” *Br J Cancer*, vol 81 pp. 1351–1355, 1999.
211. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al., “Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival”, *J Clin Oncol*, vol 26, pp. 2124–2130, 2008.
212. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, et al., “ ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs”, *Neuroendocrinology*, vol 90 pp. 220–226, 2009.
213. Sowa-Staszczak A, Pach D, Stefanska A, et al., “Can treatment using radiolabelled somatostatin analogue increase the survival rate in patients with nonfunctioning neuroendocrine pancreatic tumours?”, *Nucl Med Rev Cent East Eur*, vol 14, pp. 73–78, 2011.

## BIOGRAFIJA

Dr Đorđe (Milovan) Knežević je rođen 16. 04. 1974. u Beranama, Republika Crna Gora. Zaposlen je kao hirurg specijalistana II odeljenju za hepato-biliopankreasnu hirurgiju Klinike za digestivnu hirurgiju – Prve hirurške klinike KCS.

Medicinski fakultet na Univerzitetu u Beogradu upisao je 1990. godine i diplomirao 1996. godine sa prosečnom ocenom 9,30.

Poslediplomske studije iz oblasti Hirurška anatomija započeo je 1997.godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Usmeni magistraski ispit položio oktobra 1998.godine sa odličnim uspehom.

Magistarsku tezu pod nazivom “Komparativna analiza rezultata resekcionih i drenažnih hirurških procedura kod hroničnog pankreatitisa“ odbranio juna 2010. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Mentor: Prof Dr Srbislav Knežević (Komisija u sastavu: Prof dr D.Stefanović, Doc dr S.Matić, Prof dr D.Jekić)

Specijalizaciju iz Opšte hirurgije započeo je 1997. i završio 2003. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Specijalistički ispit iz opšte hirurgije položio je 20.02.2003. godine (Predsednik komisije: Prof. dr Veljko Đukić) sa odličnim uspehom.

Od oktobra 1996. godine u stalnom radnom odnosu na Prvoj hirurškoj klinici, sada Klinici za digestivnu hirurgiju, KCS, u zvanju kliničkog lekara, lekara na specijalizaciji i potom hirurga specijaliste drugog (II) odeljenja.

Pohađao je sledeće kurseve: Bazični kurs laparoscopske hirurgije, JUEH,Beograd, 2002, Hepatobiliopancratic Surgery course, Hammersmith hospital, London, UK, Novembar 2003., Pancreatic resections: The 2013 Update Rozzano, Milano, Mart 2013, Intraoperative ultrasound postgraduate course, E-AHPBA Beograd 2013,

U toku svog usavršavanja boravio je: Kantonsspital Bruderholz, Basel, Swiss, 2006.godine- jednomesečni studijski boravak; University Hospital G.B. Rossi, Verona, Italy, 2008.godine- jednomesečni studijski boravak; Kings College Hospital London, UK, 2015, jednomesečni studijski boravak; Medizinische Fakultät Heidelberg, Germany, 2016. godine- jednomesečni studijski boravak.

Dominantna oblast stručnog rada i naučnog interesovanja i istraživanja Dr Đorđa Kneževića je problematika hepatobiliopankreasne hirurgije, posebno hirurgije tumora pankreasa kao i hroničnih zapaljenskih procesa na pankreasu. Autor ili koautor u 34 stručna i naučna rada, 10 publikacija in extenso u časopisima sa JCR liste kumulativnog IF-13,754 , dva rada citirana u Medline-u, 1 ceo rad u zborniku nacionalnog skupa (koautor), 20 radova u formi izvoda sa međunarodnog skupa (5 autor, 5 koautor, ostalo saradnik), kao i 5 radova u zbornicima nacionalnih skupova (3 koautor, 2 saradnik).

Član je sledećih profesionalnih udruženja: Jugoslovensko udruženje za endoskopsku hirurgiju (JUEH), Hirurška sekcija Srpskog lekarskog društva (SLD), Evropski pankreasni klub (EPC-European pancreatic club), European Hepato-Pancreato-Biliary Assocoation (E-HPBA)

Dobitnik je putne stipendijena 41. EPC (European pancreatic club) sastanku u Segedinu, Mađarska, 2009. godine i u Pragu 2012. godine na istom naučnom skupu. Dobitnik putne stipendije na 26. sastanku japanskog HBP hirurškog društva u Wakayama-i, Japan, 2014. godine .

Asistent Djordje Knežević je jedan od vodećih hirurga mlađe generacije u oblasti hepato-bilio-pankreatične hirurgije u okviru Prve hirurške klinike KCS. Aktivno učestvuje u dijagnostici, operativnom i postoperativnom lečenju bolesnika na II odeljenju Prve hirurške klinike. Od početka profesionalne karijere angažovan je u timu koji rešava najkomplikovaniju problematiku iz oblasti hirurške patologije žučnih puteva, pankreasa i jetre. Boravio u Univerzitetskoj bolnici u Veroni i Kantonalnoj bolnici u Bazelu 2006. i 2008. godine, kao i 2015.godine u Kings College Hospital London, gde je proveo više meseci na stručnom usavršavanju. Nakon toga uveo nekoliko tehničkih inovacija u izvodjenju komplikovanih hirurških procedura kao što su resekcionei drenažne operacije kod hroničnog pankreatitisa i „pilorus prezervirajuća“ cefalična duodenopankreatektomija. U poslednje tri godine operisao više od 400 pacijenata. Izvodi takodje i operacije iz kolorektalne i gastrične patologije. Bavi se i laparoskopskom hirurgijom. Posebna interesovanja predstavljaju hirurgija žučnih puteva, jetre i pankreasa, laparoskopaska hirurgija hepato-bilijarnog trakta i pankreasa, neuroendokrini tumori pankreasa.

Tečno govori engleski jezik. Potpuno je obučen za korišćenje svih programa i aplikacija *Microsoft Office-a*

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani Đorđe Knežević

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

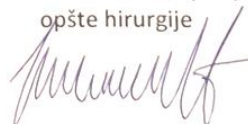
**UTICAJ OPSEGA RESEKCIJE NA REZULTATE HIRURŠKOG LEČENJA OBOLELIH OD  
NEUROENDOKRINIH TUMORA PANKREASA**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

### Potpis doktoranda

U Beogradu, Jul, 2016.godine.

Dr Đorđe Knežević, specijalista  
opšte hirurgije





Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora : Dr Đorđe Knežević, specijalista opšte hirurgije

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada **UTICAJ OPSEGA RESEKCIJE NA REZULTATE HIRURŠKOG LEČENJA OBOLELIH OD NEUROENDOKRINIH TUMORA PANKREASA**

Mentor Prof. dr Srbislav Knežević

Potpisani : Dr Đorđe Knežević, specijalista opšte hirurgije

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, Jul, 2016. godine.

Đorđe Knežević, specijalista  
opšte hirurgije



Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

### UTICAJ OPSEGA RESEKCIJE NA REZULTATE HIRURŠKOG LEČENJA OBOLELIH OD NEUROENDOKRINIH TUMORA PANKREASA

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

U Beogradu, Jul, 2016.godine.

**Potpis doktoranda**

Dr Đorđe Knežević



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.

2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.

4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.

5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.