

# Smjernice i preporuke

## Guidelines and recommendations

### POSTUPNIK ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE OBOLJELIH OD NEUROENDOKRINIH TUMORA GUŠTERAČE

#### CONSENSUS GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS

NADAN RUSTEMOVIĆ, MAJA CIGROVSKI BERKOVIĆ, VANJA ZJAČIĆ-ROTKVIĆ,  
RAJKO OSTOJIĆ, DAVOR HRABAR, JADRANKA SERTIĆ, JASMINKA JAKIĆ-RAZUMOVIĆ,  
BOŽO KRUSLIN, RANKA ŠTERN-PADOVAN, STANKO TEŽAK, KSENIJA KOVAČIĆ,  
DAMIR VRBANEC, BORISLAV BELEV, MATE ŠKEGRO\*

**Deskriptori:** Neuroendokrini tumori – dijagnoza, patologija, liječenje; Tumori gušterače – dijagnoza, patologija, liječenje; Smjernice; Hrvatska

**Sažetak.** Neuroendokrini tumori gušterače sve se češće dijagnosticiraju. S ciljem da se osiguraju jedinstvene preporuke za liječenje te predlože racionalni i efikasni dijagnostički postupnici organiziran je sastanak na kojem su sudjelovali specijalisti različitih supspecijalnosti. Želja nam je bila predložiti standardizirani pristup, koji bi u konačnici pomogao i u stratifikaciji oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače. Rezultati sastanaka prikazani su u tekstu koji slijedi.

**Descriptors:** Neuroendocrine tumors – diagnosis, pathology, therapy; Pancreatic neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

**Summary.** Pancreatic neuroendocrine tumors (PETs) are increasingly recognized. In order to assure an optimal treatment of patients and to propose an efficient diagnostic algorithm we were prompted to organize meetings, with participating experts, specialists in different fields of expertise. The idea for the meetings was to try to give a standardized approach, which would in future help in stratification of PET patients. Results of meetings are given in a form of Consensus guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with pancreatic neuroendocrine tumors.

Liječ Vjesn 2010;132:127–133

Neuroendokrini tumori gušterače čine 2–10% svih tumora gušterače. S obzirom na razvoj dijagnostičkih metoda incidencija im je u stalnom porastu, uza sve češće otkrivanje malih, klinički nijemih tumora, tzv. incidentaloma. Prema kliničkim podacima, neuroendokrini tumori gušterače javljaju se s učestalošću 3,4–4/milijun ljudi na godinu, dok je učestalost na autopsijama znatno veća (1,6–10% na godinu).<sup>1</sup> Prema hormonskoj aktivnosti neuroendokrini tumori gušterače mogu biti funkcionalni, udruženi s prepoznatljivim kliničkim sindromom zbog hipersekrecije hormona poput inzulina (inzulinomi), gastrina (gastrinomi), VIP-a (vipomi), glukagona (glukagonomi), odnosno, znatno češće neuroendokrini tumori gušterače su bez prepoznatljiva hormonskog produkta te stoga i klinički nijemi.<sup>2</sup> Udio ovih posljednjih prema podacima većih monocentričnih i multicentričnih studija kreće se između 68–80%.<sup>3,4</sup> Tumori se najčešće javljaju u 5., odnosno 6. desetljeću, no ako su dio sindroma multiple endokrine neoplazije tipa 1 (udruženi s adenomima hipofize, paratiroidnih žlijezda ili pak neuroendokrinim tumorima probavnog sustava), nasljeđuju se autosomno dominantno te se mogu prezentirati i u mlađoj životnoj dobi.

#### Ciljevi rada

S obzirom na sve češće otkrivanje neuroendokrinih tumora gušterače te njihove biološke osobitosti koje uvjetuju i specifičan dijagnostički i terapijski algoritam, autori su uz potporu stručnih društava (Hrvatsko endokrinološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatsko gastroentero-

loško društvo, Hrvatsko društvo za patologiju i sudsku medicinu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatsko društvo za internističku onkologiju Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatsko društvo radiologa Hrvatskoga liječničkog zbora, Hr-

\* **Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Nadan Rustemović, dr.med.; prof. dr. sc. Rajko Ostojić, dr. med.), **Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Sestre milosrdnice** (dr. sc. Maja Cigrovski Berković, dr. med.; prof. dr. sc. Vanja Zjačić-Rotkvić, dr. med.), **Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Sestre milosrdnice** (prim. Davor Hrabar, dr. med.), **Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Jadranka Sertić, dipl. ing. med. biokem.), **Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Jasminka Jakić-Razumović, dr. med.), **Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Sestre milosrdnice** (prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ranka Štern-Padovan, dr. med.), **Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, KBC Zagreb** (prim. dr. sc. Stanko Težak, dr. med.), **Klinika za nuklearnu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Sestre milosrdnice** (prof. dr. sc. Ksenija Kovačić, dr. med.), **Zavod za internističku onkologiju Klinike za onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Vrbaneć, dr. med.; mr. sc. Borislav Belev, dr. med.), **Zavod za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa, Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Mate Škegro, dr. med.) Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. N. Rustemović, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: nadan.rustemovic@zg.t-com.hr

Primljeno 27. travnja 2010., prihvaćeno 28. travnja 2010.

vatsko društvo za digestivnu kirurgiju Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatsko društvo za nuklearnu medicinu Hrvatskoga liječničkog zbora) organizirali raspravu o smjernicama koje u ovom tekstu predstavljamo, a imaju za cilj olakšati pristup novodijagnosticiranim bolesnicima, odnosno pomoći u terapijskom pristupu i praćenju oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače. Također, namjera nam je bila pružiti informaciju o dostupnosti specifičnih metoda, koje su zlatni standard u dijagnostici, ali i praćenju oboljelih.

### Način rada

Radna skupina sastavljena od predstavnika endokrinologa, gastroenterologa, patologa, radiologa, specijalista nuklearne medicine, kirurga, onkologa te predstavnika zavoda za laboratorijsku dijagnostiku održala je nekoliko sastanaka na kojima se raspravljalo o problemu pristupa bolesniku s neuroendokrinim tumorom gušterače, prije svega o neujednačenom i često nepotpunom dijagnostičkom postupku. Odlučeno je da se u skladu s postojećim smjernicama Europskog društva za neuroendokrine tumore izradi jasniji postupnik za sve one koji sudjeluju u dijagnostici i liječenju oboljelih.

### Laboratorijska dijagnostika

Osnovni biljeg stanica neuroendokrinih tumora gušterače, bez obzira na sekretornu aktivnost, jest kromogranin A (CgA). To je kiseli protein koji potječe iz intracelularnih granula velike gustoće i izlučuje se kosekrecijom uz ostale biogene amine i hormone. Koncentracija CgA u serumu oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače često ovisi o tipu tumora (najveće su vrijednosti u oboljelih od gastrinoma te pojedinih nefunkcionalnih tumora), a dodatno su i odraz stupnja diferenciranosti stanica. Visoke vrijednosti CgA gotovo uvijek su posljedica tumorske sekrecije, dok određeni stupanj prekrivanja postoji u bolesnika na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonske pumpe (IPP), odnosno u pacijenata s hipergastrinemijom. Također, lažno povišene vrijednosti CgA moguće su u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, trudnica, u bolesnika na terapiji glukokortikoidima ili u onih s loše reguliranom arterijskom hipertenzijom. Kromogranin A je senzitivniji u dijagnostici neuroendokrinih tumora gušterače od neuron-specifične enolaze (NSE), a preporučljivo ga je odrediti iz uzorka krvi uzetog natašte.<sup>5</sup>

Uz CgA, u oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače preporučamo i određivanje ostalih hormona, ovisno o kliničkoj slici. Primjerice, u pacijenata s hipoglikemijama potrebno je odrediti inzulin i c-peptid (inzulinom), u pacijenata koji se prezentiraju krvarenjem iz probavnog sustava, uz CgA važno je odrediti i gastrin (gastrinom). Oboljelima s kliničkom slikom karcinoidnog sindroma (rijetko uz neuroendokrine tumore gušterače) preporučamo i određivanje metabolita serotonina u 24-satnom urinu, 5-hidroksiindol-octene kiseline (5-HIAA).<sup>6</sup> Općenito, osjetljivost i specifičnost 5-HIAA (u pacijenata s karcinoidnim sindromom) kreće se između 70 i 90%, a niža je u oboljelih od malih neuroendokrinih tumora koji seceriraju serotonin bez karcinoidnog sindroma. Vrlo rijetko, vrijednosti 5-HIAA mogu biti i uredne čak i u prisutnosti karcinoidnog sindroma, što je karakteristično za bolesnike bez dijareja. Također, lažno niske vrijednosti 5-HIAA mogu se naći u bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom, posebno onih na hemodijalizi. Lažno povišene vrijednosti karakteristične su za oboljele s malapsorpcijom. Povišene vrijednosti serotonina u serumu, a rjeđe njegovih metabolita u urinu moguće su i u

oboljelih od iritabilnog kolona. S obzirom na povišene koncentracije triptofana u određenim prehranbenim namirnicama (orašasto voće, banana, rajčica, ananas, patlidžan), pacijente je potrebno savjetovati o izostavljanju navedene hrane iz jelovnika barem 3 dana prije skupljanja uzorka. Također potrebno je voditi računa da i određeni lijekovi (citostatici poput 5-FU ili cisplatine podižu vrijednosti 5-HIAA, a MAO-inhibitori, levodopa, oktreatid, heparin snižuju) mogu utjecati na koncentraciju 5-HIAA.<sup>7</sup>

### Upute za prikupljanje mokraće za 5-HIAA

Ujutro isprazniti mjehur i doći u laboratorij od 7 do 9 sati. U laboratoriju mokriti drugu jutarnju mokraću u spremnik za skupljanje 24-satne mokraće. Nakon toga laboratorijski tehničar u spremnik treba dodati otopinu za čuvanje (10 ml 25%-tne HCl) i lagano promiješati. Dati spremnik bolesniku da nastavi skupljati mokraću, uključujući i prvi jutarnji uzorak sljedećeg dana. Tijekom skupljanja mokraću držati na hladnome mjestu i izvan dohvata djece. Cjelokupnu količinu 24-satne mokraće donijeti u laboratorij. Izbjegavati određene vrste hrane (orahe, banane, rajčice, ananas) 3 dana prije prikupljanja mokraće, te navesti lijekove koje pacijent dodatno uzima radi interpretacije nalaza.

### Kromogranin A (CgA)

CgA je osnovni biljeg neuroendokrinih tumora gušterače.

Povišene vrijednosti mogu se naći u zdravih pojedinaca, i u oboljelih od neneuroendokrinih tumora gušterače, ali su općenito niže nego u pacijenata s NET gušterače.

Lažno pozitivni nalazi mogući su u pacijenata s hipergastrinemijom, posebno u pacijenata na IPP, ili s kroničnim atrofičnim gastritisom, oprezna interpretacija također je potrebna u pacijenata s autoimunskim bolestima ili onih senzitiviranih na monoklonska antitijela. Ako je moguće, savjetuje se izostaviti IPP (barem tijekom tri dužine poluzivota) prije određivanja CgA.

*Napomena: određivanje kromogranina A moguće je u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Zagreb metodom ELISA, Zavodu za nuklearnu medicinu KB Sestre milosrdnice, te u KBC-u Osijek, KBC-u Split, KBC-u Rijeka.*

*Određivanje 5-HIAA moguće je u KBC-u Zagreb, KBC-u Rijeka, KBC-u Osijek, KBC-u Split, KB-u Dubrava, KB-u Merkur te u Endokrinološkom laboratoriju KB-a Sestre milosrdnice, gdje se mogu odrediti i inzulin, gastrin i ostali hormoni endokrinih žlijezda u slučaju sumnje na MEN-sindrom ili funkcionalno aktivne PET.*

Posebni testovi izvode se u slučaju sumnje na postojanje inzulinoma (72-satni test gladovanja) te u slučaju sumnje na gastrinom, ako su vrijednosti serumskoga gastrina natašte <1000 pg/ml (između 200–1000 pg/ml), potrebno je učiniti sekretinski test, te ako je on negativan, a postoji opravdana sumnja na postojanje gastrinoma, stimulacijski test kalcijem. Važno je naglasiti da se navedeni testovi ne izvode rutinski, a ako su potrebni, onda se izvode u kontroliranim, bolničkim uvjetima. Sekretinski test izvodi se nakon izostavljanja IPP-a tijekom barem 14 dana, odnosno H2-antagonista 48 h prije testa. Test se izvodi nakon 12–14 sati gladovanja. Daju se 2 j/kg TT sekretina, a uzorci krvi određuju se prije aplikacije te zatim 2, 5, 10, 15 i 30 minuta nakon

aplikacije. Uzorke je potrebno u ledu dostaviti u laboratorij. Nalaz je pozitivan ako se tijekom bilo kojeg mjerenja zabilježi porast gastrina  $>200$  pg/ml (odnosno prema nekim autorima  $>120$  pg/ml).<sup>8</sup>

U praćenju oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače savjetujemo određivanje CgA u 6-mjesečnim intervalima. Potrebno je imati na umu da nefunkcionalni tumori gušterače mogu postati sekretorno aktivni, odnosno da se tijekom trajanja bolesti može i promijeniti sekrecija vodećeg hormona. Također valja voditi računa da neuroendokrini tumori gušterače mogu biti i dio sindroma multiplih tumora endokrinih žlijezda pa je, ovisno o kliničkoj slici, potrebno i određivanje kalcemije, PTH, ili hormona hipofize, odnosno ciljnih žlijezda.

### Slikovna dijagnostika

Neuroendokrini tumori gušterače čine heterogenu grupu tumora. O kliničkom statusu i veličini tumora ovise i dijagnostičke metode koje se primjenjuju u lokalizaciji primarnog tumora, odnosno u procjeni njegove proširenosti. Slikovne metode rabe se i u praćenju bolesnika.

### Ultrazvučna dijagnostika

U dijagnostici neuroendokrinih tumora gušterače kao najosjetljivija metoda izdvaja se endoskopski ultrazvuk (EUZ). Senzitivnost metode kreće se između 90 i 93%, a specifičnost joj je 95%. Ultrazvuk se može primijeniti i intraoperativno, kada osjetljivost doseže i 96%. Vrijedna je metoda u dijagnostici i evaluaciji patoloških procesa koji zahvaćaju probavnu cijev i okolne organe, što ju promovira u odlučujuću pretragu u procjeni proširenosti gastrointestinalnih tumora. Elastografija vođena endoskopskim ultrazvukom nova je metoda u ispitivanju mehaničkih svojstava ispitivanih tkiva. EUZ elastografija omogućava kvalitativnu analizu tumora gušterače na osnovi ranije utvrđenih »elasto-scorea«. Pored toga ima bitnu ulogu u probiru suspektnog tkiva za tankoigleno biopsiju. Kvantitativna analiza je pouzdanija, najčešće se rabe »strain ratio« i histogrami.<sup>9,10</sup>

U neuroendokrinih tumorima gušterače važnu ulogu ima i intraduktalni ultrazvuk, radi otkrivanja tumora  $<5$  mm s mogućnošću »brush« citologije i doplerske analize te svakako intraoperacijski ultrazvuk. Općenito tankoiglena biopsija pod kontrolom EUZ-a povećava pouzdanost metode kod tumora gušterače, no kod neuroendokrinih tumora gušterače je visok broj lažno negativnih nalaza. Zauzet je generalni stav: kada se otkrije fokalna lezija koja je po kliničkim znakovima i elastografski temeljito sumnjiva na PET, ide se na kirurški zahvat, jer negativna biopsija ne isključuje postojanje tumora, a postoji realna opasnost od rasapa tumora prilikom biopsije.

U dijagnostici je moguće koristiti i kontrastopoboljšan ultrazvuk (CEUZ), koji pospješuje osjetljivost otkrivanja jetrenih sekundarizama, veličine i nekoliko (2–3) mm u promjeru.

Neuroendokrini tumori gušterače na ultrazvuku se tipično prikazuju kao hipoehogene, hipervaskularizirane lezije. Važnost ultrazvučnih metoda je u lokalizaciji primarnog tumora te proširenosti bolesti u limfne čvorove odnosno jetru, uz mogućnost biopsije tumorskih promjena. Manju važnost ultrazvučne metode imaju u praćenju terapijskog uspjeha, primarno s obzirom na nedostatak preciznosti određivanja dimenzija tumora u odnosu na točnu anatomsku lokalizaciju.<sup>11</sup>

*Napomena: EUZ s punkcijom može se učiniti u Zavodu za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb, Zavodu za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB-a Sestre milosrdnice, KB-u Dubrava, KBC-u Rijeka.*

*Elastografija s EUZ-om može se učiniti u Zavodu za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb*

### Radiološka dijagnostika

U radiološkoj dijagnostici neuroendokrinih tumora gušterače rabe se transabdominalni UZ, višeslojna kompjutorizirana tomografija (MSCT) i pregledi magnetskom rezonancijom (MR). Preporuka je da se MR i MSCT pregledi izvode u dijagnostičkom algoritmu nakon postavljanja kliničke sumnje na postojanje neuroendokrinoog tumora gušterače, odnosno nakon učinjenih ultrazvučnih dijagnostičkih pregleda i nakon učinjene scintigrafije. Naime, nativnim CT-om ovi tumori ne razlikuju se od ostalih tumora gušterače prema slikovnim karakteristikama ili lokalizaciji, a niti negativan nalaz ne isključuje njihovo postojanje. Radi se o heterogenoj skupini tumora, s različitim karakteristikama pri CT i MR snimanjima, ali sa zajedničkom osobitosti: hipervaskulariziranosti. Zbog navedenoga potrebno je primijeniti CT snimanje i nakon intravenske primjene kontrasta, odnosno potrebna je analiza tumora tijekom CT angiografije, u arterijskoj i venskoj fazi (nativno i bifazično snimanje). Kod sumnje na neuroendokrini tumor gušterače poželjno je snimanje gušterače tankim slojevima od 1 do 2 mm. Samo takvim CT snimanjem moguće je otkriti i karakterizirati tumor, precizno odrediti anatomsku lokalizaciju i odnos tumora prema gornjoj mezenteričnoj i lijenalnoj arteriji i veni te pankreatičnim i žučnim vodovima. Ne manje važno je utvrditi povećanje limfnih čvorova, najčešće u okolini gušterače, i postojanje sekundarnih žarišta u jetri. Tijekom kontrastnog CT snimanja, osobito u portalnoj venskoj fazi, metastaze se najčešće prikazuju kao hipervaskularne, hiperdenzne žarišne lezije. Sličnog hiperdenznog izgleda su i karakteristike metastaza neuroendokrinih tumora gušterače u limfne čvorove.<sup>12</sup>

CT je metoda koja se također rabi u praćenju uspjeha liječenja oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače, a važno je napomenuti da tijekom liječenja može doći do promjena CT karakteristika sekundarnih lezija pod utjecajem terapije te se stoga u praćenju također preporuča, uz nativni CT, obaviti i bifazično CT snimanje za analizu parenhima gušterače i jetre.

Osobitosti funkcionalnih neuroendokrinih tumora gušterače su da se nerijetko radi o multiplim, malim tumorima (posebno ako se javljaju u sklopu MEN 1-sindroma), koji se, kao i sekundarizmi u jetri i limfnim čvorovima, najbolje prikazuju tijekom portalne faze snimanja, kao lezije ravnomjerno prožete kontrastom, obično hiperdenzne u odnosu na okolni parenhim gušterače. Za razliku od funkcionalnih, nefunkcionalni neuroendokrini tumori gušterače često su veći, a na njih treba pomisliti već nakon nativnog CT-a ako postoje mikrokalcifikati. S obzirom na dimenzije, kod velikih tumora nalaze se i područja nekroze kao i cistični dijelovi tumora, zbog čega se pri CT angiografiji neravnomjerno prožimaju kontrastom. Diferencijalnodijagnostički važno ih je razlikovati od intraduktalnih karcinoma gušterače. S obzirom na to da su ovi tumori sporijeg rasta od intraduktalnog karcinoma, izazivaju opstrukciju pankreatičnog voda s dilatacijom i atrofijom okolnog tkiva gušterače.<sup>13</sup>

U preoperacijskoj pripremi bolesnika precizni anatomske podaci o proširenosti tumora od posebnog su značenja. CT je važan i za prikaz odnosa tumora gušterače prema okolnom tkivu, pankreatičnom vodu i žučovodu te vaskularnim strukturama, a pridonosi i »stagingu« procjenom zahvaćenosti limfnih čvorova odnosno jetre. S obzirom na to da neuroendokrini tumori gušterače mogu metastazirati i u kosti, najčešće su metastaze osteoplastične, a CT se može rabiti i u procjeni njihove lokalizacije, ali se preporuča u praćenju bolesnika učiniti MR kralježnice s obzirom na to da se oko 30% sekundarnih lezija nalazi u kralješcima. U uporabi CT-a u praćenju uspjeha liječenja oboljelih od neuroendokrinih tumora od značenja je primjenjivati kriterije RECIST.<sup>14</sup>

MR pregledi imaju također važno mjesto u dijagnostici neuroendokrinih tumora gušterače. Potrebno je rabiti uređaje jačine magnetskog polja 1.5 T ili više, uz mogućnost primjene MRCP-a (MR kolangiopankreatografija), radi procjene odnosa tumora i pankreatičnih te žučnih vodova. MR metoda pregleda komplementarna je drugim slikovnim metodama i prije svega bi je trebalo rabiti kao »problem-solving« metodu, kada su rezultati dobiveni CT-om ili ultrazvučno dvoznačni, odnosno kada se ne uspiju prikazati mali primarni neuroendokrini tumori, odnosno male metastaze. Snimanje je nužno u T1 i T2-sekvencama, a nužna su i snimanja u T1 sa saturacijom masti i postkontrastnim T1-sekvencama, kao i odgođene serije nakon intravenske primjene kontrasta. Karakteristične su hipointenzivne lezije s prstenastim odgođenim prožimanjem kontrasta primijenjenog intravenski. Neuroendokrini se tumori u T1-mjerenju slici prikazuju kao lezije niskog, a u T2-mjerenju slici kao lezije visokog intenziteta signala. MR uz uporabu kontrasta posebno je važan u razlikovanju metastaza neuroendokrinih tumora od hemangioma (obje su lezije pojačanog intenziteta signala u T2-mjerenju slici), gdje se metastaze u arterijskoj fazi prikazuju kao heterogene lezije. MR-om je također moguće procijeniti postojanje koštanih i moždanih metastaza. U uporabi MR-a za praćenje uspjeha liječenja oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače rabe se standardizirani kriteriji za praćenje oboljelih od kolorektalnog karcinoma.<sup>15</sup>

### Nuklearnomedicinska dijagnostika

U dijagnostici neuroendokrinih tumora gušterače rabi se scintigrafija oktretida obilježenog indijem ili tehnejem (<sup>111</sup>In-pentetretid, tzv. oktroskan). Metoda se bazira na osobitosti stanica neuroendokrinih tumora da na svojoj membrani ekspimiraju receptore za somatostatin, hormon široko rasprostranjen u tijelu (probavni sustav, endokrine žlijezde, središnji i periferni živčani sustav, imunostni sustav). Posebni afinitet za oktretid imaju suptipovi receptora 2 i 5 te u manjoj mjeri 3. Važno je napomenuti, da se receptori za somatostatin nalaze i na drugim stanicama i tkivima, pa je tako netumorsko nakupljanje radiofarmaka moguće i u sarkoidozi, granulomatozama ili pak sinovijalnim zglobova zahvaćenih aktivnim reumatoidnim artritisom. Također, mogući su i lažno negativni nalazi oktroskana, posebno u pacijenata na terapiji depo-preparatima somatostatina.<sup>16</sup>

Indikacije za oktroskan su dokaz i lokalizacija neuroendokrinih tumora gušterače (poseban afinitet za oktretid imaju nefunkcionalni tumori gušterače, dok je afinitet manji u inzulinomima), zatim »staging« i praćenje uspjeha liječenja, a u novije vrijeme oktroskan je i metoda probira pa-

cijenata koji su kandidati za radionuklidnu terapiju (u Hrvatskoj nije odobrena). U svrhu peptidne radionuklidne terapije rabe se analozi somatostatina obilježeni itrijem-90 i lutecijem-177 (dotanoc i dotatoc).

Pacijente koji su na terapiji kratkodjelujućim preparatom somatostatina potrebno je upozoriti da terapiju prekinu 24 sata prije snimanja, a mogu ju nastaviti dan nakon aplikacije radiofarmaka. Bolesnici koji su na depo-pripravcima somatostatina, bez terapije bi trebali biti 5–6 tjedana (odnosno oktroskan je u tih bolesnika potrebno planirati prije aplikacije nove doze – terapija se aplicira 1× na mjesec). Ako je riječ o simptomatskim bolesnicima, nakon ukidanja depo-preparata moguće je prijeći na supkutane pripravke kratkodjelujućeg somatostatina, a zatim je postupak isti kao u bolesnika koji su na navedenoj terapiji i inicijalno.<sup>17</sup> U pacijenta sa sumnjom na neuroendokrini tumor gušterače poželjna je aplikacija laksativa dan prije snimanja (naravno, oprez je potreban u simptomatskih bolesnika s dijarejom). Obično se u dijagnostičke svrhe aplicira 10 µg pentetretida (navedena doza obično nema farmakološki učinak). Radiofarmak se gotovo u cijelosti eliminira bubrezima, dok se hepatobilijarnim traktom izluči tek 2% injicirane doze. Snimanje se obavlja nakon 4, 24 te 48 sati, preporučljivo je jednofotonskom emisijskom tomografijom (SPECT) i po mogućnosti uz neuniformnu korekciju atenuacije. U poslijeoperativnom praćenju bolesnika oktroskan ne preporučamo učiniti barem 3 mjeseca nakon kirurškog zahvata.

#### Senzitivnost oktroskana

##### Visoka (stupanj detekcije >75%)

*Tumorska:* gastrinomi, nefunkcionalni neuroendokrini tumori gušterače, funkcionalni neuroendokrini tumori gušterače (osim inzulinoma), adenomi hipofize, karcinoid, paragangliomi, ganglioneuromi, rak pluća malih stanica, meningeomi

*Netumorska:* granulomi u aktivnoj sarkoidozi, Gravesova (Basedowljeva) bolest

##### Umjerena (stupanj detekcije 40–75%)

Inzulinom, medularni karcinom štitnjače, karcinom dojke, limfom, feokromocitom

#### Potencijalno lažno pozitivni nalaz (netumorska akumulacija RP)

Radijacijski pneumonitis, skibala, akcesorna slezena, kirurški rez, nodularna struma, ventralna hernija, upala pluća, infekcija gornjega respiratornog trakta, CVI, granulomatoza, fiziološko nakupljanje u žučnom mjehuru, difuzno simetrično nakupljanje u dojkama žena, nakupljanje u nadbubrežnim žlijezdama, kontaminacija urinom, pridruženi drugi primarni tumor

#### Potencijalno lažno negativni nalaz

Odsutnost receptora suptipa 2 i 5

Tumorska produkcija somatostatina (somatostatinom), terapija somatostatinom

Metastaze neuroendokrinih tumora u jetri mogu imati isti intenzitet nakupljanja radiofarmaka kao i normalno tkivo jetre.

*Napomena: oktroskan je moguće napraviti u Zavodu za nuklearnu medicinu KB-a Sestre milosrdnice, KBC-u Zagreb i KBC-u Rijeka*

### Patohistološka dijagnostika

Patohistološka dijagnoza neuroendokrinih tumora različitih sijela temeljena je na analizi uzoraka tkiva dobivenih iglom u svrhu dijagnostike ili operativnog materijala (dijagnostika i liječenje). Dijagnoza se postavlja pregledom materijala uzetog s adekvatnih mjesta unutar tumora i u odnosu na okolno resecirano tkivo tako da se određuje status rubova operativnog uzorka radi procjene kompletne ekscizije. Rubovi uzorka s neuroendokrinim tumorom (gušterača) moraju biti obilježeni bojom i prikazani u histološkom preparatu (pozitivni ili negativni). Kod tumora smještenih u probavnoj cijevi u histološkom nalazu mora se osim veličine tumora opisati i smještaj tumora te dubina njegova prodora (sluznica, podsluznica, mišićni sloj ili adventicija). Osim toga analiziraju se i regionalni limfni čvorovi ako su izvađeni. Nakon pregleda tkiva u preparatima bojenim standardnom metodom hemalaun-eozinom nakon postavljanja dijagnoze dodatno se imunohistokemijskim bojenjem u uzorcima moraju odrediti prisutnost CgA (drugi neuroendokrini markeri rade se u dogovoru s kliničarima). Osim toga u tumoru se mora odrediti i proliferacijski indeks s Ki-67-protutijelom (brojiti pozitivne stanice na 10 tumorskih stanica i prikazati kao % pozitivnih stanica). U preparatima se još broje i mitoze i prikazuju kao broj mitozu na 10 vidnih polja velikog povećanja mikroskopa ( $\times 400$ ). Tumori se klasificiraju prema WHO na: a) dobro diferencirane neuroendokrine neoplazme (funkcionalne i nefunkcionalne), b) dobro diferencirani neuroendokrini karcinom, c) slabo diferencirani neuroendokrini karcinom i d) lezije slične tumorima (hiperplazija neuroendokrinih stanica), e) miješane egzokrine-endokrine neoplazme (gušterača). Patološki prognostički čimbenici su: veličina tumora, dubina prodora u stijenku šupljeg organa, angioin vazija, broj mitozu, proliferacijski indeks mjeren s Ki-67 i svi se moraju nalaziti u patohistološkom nalazu.<sup>18</sup>

#### Što se mora naći u histološkom nalazu

- Dijagnoza prema WHO (imunohistokemijski potvrđena neuroendokrinim markerom kromogranin A i ev. sinaptofizin)
- Veličina tumora
- Smještaj (sluznica, podsluznica, mišićni sloj, izvan mišićnog sloja ako se radi o probavnom sustavu)
- Angioin vazija
- Broj mitozu na 10/VVP
- Proliferacijski indeks (Ki-67 izražen u %)
- Status rubova (gušterača)
- Status limfnih čvorova

*Napomena: Fakultativno može se imunohistokemijski odrediti prisutnost inzulina, gastrina, glukagona, PP, serotonin, VIP-a itd. u tumorskom tkivu (nije obavezno)*

#### Histološke značajke zloćudnosti

|    | Broj mitozu | Proliferacijski indeks (Ki-67) |
|----|-------------|--------------------------------|
| G1 | <2          | <2                             |
| G2 | 2–5         | 2–20                           |
| G3 | >5          | >20                            |

*Napomena: Sve navedeno može se napraviti u većini patohistoloških laboratorija u Hrvatskoj. U slučaju nemogućnosti imunohistokemijske obrade može se revizija učiniti u Kliničkom zavodu za patologiju KBC-a Zagreb ili u Zavodu za patologiju KB-a Sestre milosrdnice.*

### Liječenje neuroendokrinih tumora gušterače

Bioterapija neuroendokrinih tumora gušterače uključuje liječenje analogima somatostatina i interferonom  $\alpha$ . Interferon (IFN)  $\alpha$  registriran je za liječenje neuroendokrinih tumora u većini zemalja EU (nije u Hrvatskoj pa ga nismo u ovim smjericama detaljnije razmatrali). Preporučena je primjena u dozi od 3 do 5 MU sc. svaki drugi dan za IFN- $\alpha_{2A}$  i IFN- $\alpha_{2B}$ .<sup>19</sup>

#### Biolška terapija – analozi somatostatina

Glavna indikacija za primjenu analoga somatostatina je liječenje funkcionalnih neuroendokrinih tumora gušterače, koji imaju kliničke simptome vezane za stvaranje i izlučivanje hormona (karcinoidni sindrom, gastrinom, glukagonom i sl.). Analози somatostatina mogu zakočiti oslobađanje različitih aktivnih spojeva koji su uzrok kliničkog sindroma i time smanjuju simptome bolesti i poboljšavaju kvalitetu života. Primjena u nefunkcionalnih neuroendokrinih tumora nije još u cijelosti prihvaćena, iako nove kliničke studije III. faze govore u prilog antitumorskom učinku oktreotida (PROMID).<sup>20</sup>

Oktreotid je sintetski, dugodjelujući analog somatostatina, inhibitora sekrecije hormona iz neuroendokrinih stanica. Može se primijeniti supkutano u dozi od 50 – 600 mikrograma na dan u 2 do 4 doze (to se preporučuje u početku liječenja tijekom više dana), a potom se apliciraju pripravci duljeg djelovanja (lanreotid koji nije registriran u RH), odnosno oktreotid LAR 10–30 mg svaka 3–4 tjedna im. duboko intraglutealno.

Najčešće nuspojave su kolelitijaza, hipokalcemija i intolerancija glukoze. Preporuča se praćenje učinka svaka tri mjeseca (biokemija, CgA, ev. 5-HIAA ili drugi specifični biomarkeri te UZ abdomena svaka 3 mjeseca, odnosno CT ili MR svakih 6 mjeseci).<sup>21</sup>

Velik broj inhibitora tirozin kinaze, angiogeneze i mTOR-inhibitora u posljednje se vrijeme u nizu kliničkih studija pretežno II. faze, ali neki i III. faze pokazao učinkovitim u liječenju uznapredovalih/metastatskih tumora gušterače. Još se ne primjenjuju rutinski u standardnom liječenju, a potrebno je spomenuti sunitinib (multikinazni tirozin kinazni inhibitor koji spada u skupinu tzv. malih molekula i koči PDGFR-beta, VEGF-receptore, Flt-3 i c-kit), mTOR-inhibitore temsirolimus i everolimus, bevacizumab (humanizirano monoklonsko protutijelo koje blokira VEGF) te oralni imunomodulator talidomid.<sup>22,23</sup>

#### Kemoterapija

Kemoterapija je indicirana u liječenju uznapredovalih/metastatskih neuroendokrinih tumora gušterače, a temelji se na prognostičkim karakteristikama ponajprije stupnju diferenciranosti i proliferacijskom indeksu. Tako se u dobro diferenciranih neuroendokrinih tumora primjena kemoterapije može razmatrati nakon rane progresije tumora (<6 mjeseci), dok je u slabo diferenciranih karcinoma visokog stupnja proliferacije inicijalna kemoterapija terapijska opcija prve linije liječenja. Može se primijeniti monoterapija ili kombinirana kemoterapija. Više kemoterapeutika se danas rabi u liječenju neuroendokrinih tumora. To su ponajprije streptozotocin (nije registriran u RH), doksorubicin (Adriamycin®), spojevi platine (cisplatina i karboplatina), dakarbazin i etopozid. Noviji kemoterapeutici poput temozolamida, oksaliplatin, kapecitabina i taksana pokazali su također određenu učinkovitost u kliničkim studijama, ali ne postoje

još standardni protokoli za njihovu primjenu, te neće biti prikazani u ovim smjernicama.<sup>24</sup>

#### *Kemoterapijski protokoli u bolesnika s neuroendokrinim tumorima gušterače*

Uznapredovali slabo diferencirani neuroendokrini tumori/karcinomi:

##### *Etopozid+cisplatin / ponajprije u prvoj liniji*

Etopozid 130 mg/m<sup>2</sup>/dan iv. tijekom 3 dana kao jednosatna infuzija / ili kontinuirana infuzija/

Cisplatin 45 mg/m<sup>2</sup>/dan iv. 2. i 3. dan

Ciklus se ponavlja svaka 4 tjedna

Uznapredovali neuroendokrini tumori gušterače s niskom ili umjerenom proliferacijom, nakon primjene bioterapije / somatostatina/

##### *1. Streptozotocin+5-fluorouracil (5-FU)*

5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>/dan iv. 1–5. dan

Streptozotocin 500 mg/m<sup>2</sup>/dan iv. 1–5. dan

Ciklus se ponavlja svakih 6 tjedana

5-FU može se aplicirati kao infuzija s folnom kiselinom

##### *1. Doksorubicin+streptozotocin*

Adriamicin 50 mg/m<sup>2</sup> 1. i 22. dan

Streptozotocin 500 mg/m<sup>2</sup>/dan iv. 1–5. dan

Ciklus se ponavlja svakih 6 tjedana

Doksorubicin se može primijentiti i kao monoterapija u navedenoj dozi svaka 3 tjedna.

##### *2. 5-FU+dakarbazin+epirubicin*

5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>/dan iv. 1–3. dan

Dakarbazin 200 mg/m<sup>2</sup> iv. /30-minutna infuzija/ 1–3. dan

Epirubicin 30 mg/m<sup>2</sup> iv. 1–3. dan

Ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna.

Terapijski odgovor u navedenim kemoterapijskim protokolima kreće se od 7 do 66% ovisno o stupnju diferencijacije (niži je u dobro diferenciranih tumorima niskoga stupnja proliferacije). Bolesnici se prate u tromjesečnim intervalima tijekom terapije. Praćenje uključuje specifične i nespecifične biokemijske markere (standardne biokemijske pretrage, CgA, drugi specifični markeri) te slikovne radiološke pretrage (UZ svaka tri mjeseca, a CT ili MR svakih 6 mjeseci). Treba napomenuti da se kemoterapija treba provoditi samo u ustanovama koje imaju iskustvo u liječenju neuroendokrinih tumora.

### **Kirurško liječenje**

Definitivna terapija za inzulinom gušterače je kirurška resekcija. Manje tumore koji ne zahvaćaju gušteračni vod moguće je enukleirati, dok je kod većih tumora potrebno učiniti cefaličnu duodenopankreatektomiju po Whippleu. Druge su opcije resekcija glave gušterače po Begeru uz očuvanje duodenuma ako je tumor smješten u glavi gušterače. Centralna resekcija gušterače ili distalna pankreatektomija uz očuvanje slezene moguće su opcije kada se radi o tumorima trupa i repa. Intraoperativni ultrazvuk pomaže u lociranju manjih i multilokularnih tumora gušterače. Danas su, uz uporabu intraoperativnog ultrazvuka<sup>25</sup> moguće i laparoskopске resekcije gušterače. Postupak je isti i kod ostalih sekretornih (glukagonoma, somatostatina, vipoma) i nesekretornih neuroendokrinih tumora gušterače, kod kojih uvijek trebamo inzistirati na radikalnom operativnom pristupu.

Klasični kirurški postupak kod Zollinger-Ellisonova sindroma je totalna gastrektomija kojom se uklanja acidosekretorno tkivo želuca. Nakon uvođenja u terapiju potentne an-

tisekretorne terapije (inhibitori protonске pumpe), rijetko je indicirana totalna gastrektomija kao kontrola želučane hipersekrecije.<sup>26,27</sup>

Radikalna kirurška resekcija gušterače (uz obaveznu limfadenektomiju) jedina je šansa za kompletno izlječenje bolesnika s gastrinomom. Resekcijom manjih tumora gušterače kod bolesnika koji nemaju metastaze eliminira se potreba za antisekretornom terapijom i prevenira se metastaziranje tumora.<sup>28</sup> Kod metastaza u jetri indicirana je kirurška resekcija primarnog tumora gušterače i resekcija jetre (desna ili lijeva hepatektomija, segmentektomije, metastazektomije) s ciljem odstranjenja >90% tumorske mase. Uvjet za resekciju jetre ostatak je najmanje 30% zdravoga jetrenog parenhima. Moguće su i opetovane resekcije jetre nakon regeneracije ili nakon ligiranja (embolizacije) portalne vene, kojom se izaziva atrofija jetre na strani ligiranja i hipertrofija jetrenog parenhima na drugoj strani. Kod difuznih metastaza u jetri koje zauzimaju >50% volumena jetre indicirana je transplantacija jetre, ako nema recidiva primarnog tumora gušterače ili ekstrahepatičnih metastaza.

U bolesnika s neuroendokrinim tumorima gušterače potrebna je priprema prije invazivnih dijagnostičkih i terapijskih zahvata. U oboljelih od gastrinoma potrebno je liječenje visokim dozama IPP-e, a u oboljelih od inzulinoma potrebna je stroga kontrola glikemije. Perioperativna primjena diazoksida se izbjegava, s obzirom na moguću retenciju tekućine, a ako je potrebno, u takvih se pacijenata glikemija dan pred kirurški zahvat održava u normalnim vrijednostima uz primjenu glukoze. Tijekom kirurškog zahvata poželjno je infuziju glukoze isključiti, s obzirom na to da je porast glikemije indikator uspješnosti zahvata. Ako je riječ o pacijentima s glukagonomom, važno je liječenje analogima somatostatina te adekvatnom nutritivnom potporom preoperativno (uz dodatak aminokiselina i antibiotika po potrebi), odnosno antikoagulansima postoperativno kako bi se spriječili tromboembolijski incidenti. Slično je i s oboljelim od vipoma, u kojih je uz somatostatinske analoge, važna i primjena rehidracijskih otopina, uz kontrolu elektrolita, posebno kalijemije. Važnost primjene somatostatinskih analoga pokazala se prije svega u redukciji broja fistula nakon pankreatektomija, kao i kod primjene lokalne ablacijske terapije metastaza u jetri (perkutana etanolna injekcijska terapija). U tu svrhu primjenjuje se supkutani somatostatin u dozi od 300 do 800 µg na dan tijekom 6–8 dana prije kirurškog zahvata. Važno je imati na umu da su nakon prestanka aplikacija somatostatina moguće tzv. »rebound« reakcije te je preporuka da se doza postepeno snižava do potpunog prestanka.

### **Smjernice**

Hrvatski postupnik za dijagnostiku, liječenje i praćenje oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače izradila je radna skupina liječnika, različitih specijalnosti, involviranih u ovu problematiku, uz potporu svojih društava Hrvatskoga liječničkog zbora. Preporuke su donesene na osnovi suvremenih znanstvenih spoznaja i velikoga kliničkog iskustva članova radne skupine, s idejom djelotvornijeg i bržeg dijagnosticiranja PET u svim dijelovima Republike Hrvatske i šire regije.

### **LITERATURA**

1. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:1–18.
2. Zjajić-Rotkvić V, Vrbanec D, Cigrovski Berković M i sur. Smjernice za dijagnostiku i liječenje neuroendokrinih tumora probavnog sustava i

- gušterače. Klinika za unutrašnje bolesti KB Sestre milosrdnice, Zagreb, 2009.
3. Pape UF, Bohmig M, Berndt U i sur. Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a German referral center. *Ann NY Acad Sci* 2004;1014:222–33.
  4. Corleto VD, Panzuto F, Falconi M i sur. Digestive neuroendocrine tumors: diagnosis and treatment in Italy. A survey by the Oncology Study Section of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Dig Liver Dis* 2001;33:217–21.
  5. Peracchi M, Conte D, Gebbia C i sur. 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.
  6. Eriksson B, Oberg K, Siridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000;62(Suppl 1):33–8.
  7. Cigrovski Berković M, Altas V, Herman D i sur. A Single-Centre Experience with Octreotide in the Treatment of Different Hypersecretory Syndromes in Patients with Functional Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Coll Anthropol* 2007;31:531–4.
  8. Frucht H, Howard JM, Slaff JI i sur. Secretin and calcium provocative tests in the Zollinger-Ellison syndrome. A prospective study. *Ann Intern Med* 1989;111:713–22.
  9. Rustemović N, Opačić M, Čuković Čavka S. Endoscopic ultrasonography elastography in gastroenterology. *Acta Med Croat* 2009;63(Supl. 3): 49–50.
  10. Rustemović N, Hrštic I, Opačić M i sur. EUS elastography in the diagnosis of focal liver lesions. *Gastrointest Endosc* 2007;66(4):823–4; discussion 824.
  11. De Angelis C, Carucci P, Repici A, Rizzetto M. Endosonography in decision-making and management of gastrointestinal endocrine tumors. *Eur J Ultrasound* 1999;10:139–50.
  12. Stark DD, Moss AA, Goldberg HI, Deveney CW. CT of pancreatic islet cell tumors. *Radiology* 1984;150:491–4.
  13. Fidler JL, Fletcher JG, Reading CC i sur. Preoperative detection of pancreatic insulinomas on multiphasic helical CT. *Am J Roentgenol* 2003;181:775–80.
  14. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plockinger U. ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Radiological Examinations. *Neuroendocrinology* 2009;90:167–83.
  15. Semelka RC, Custodio CM, Cern Balci N, Woosley JT. Neuroendocrine tumors of the pancreas: spectrum of appearances on MRI. *J Magn Reson Imag* 2000;11:141–8.
  16. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K i sur. Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with (111)In-pentetreotide. *Neuroendocrinology* 2009;90(2):184–9.
  17. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP i sur. 111In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2003;30(12):BP140–7.
  18. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. *Histological typing of endocrine tumours*, 2. izd. Berlin: Springer; 2000.
  19. Oberg K, Jelic S. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(Suppl 4):iv150–iv153.
  20. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C i sur. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group *J Clin Oncol* 2009;27(28):4656–63.
  21. Oberg K, Ferone D, Kaltsas G i sur. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of care in Neuroendocrine Tumors: Biotherapy. *Neuroendocrinology* 2009;90:209–13.
  22. Ebehalt F, Saeger HD, Schmidt i sur. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Oncologist* 2009;14:456–67.
  23. Raymond E, Niccoli-Sire P, Bang Y i sur. Updated results of the phase III trial of sunitinib versus placebo for treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *ASCOI gastrointestinal Cancer Symposium* 2010, Abstract 127.
  24. Eriksson B, Annibale B, Bajetta E i sur. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of care in Neuroendocrine Tumors: Chemotherapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2009;90: 214–9.
  25. Jaroszewski DE, Schlinkert RT, Thompson GB, Schlinkert DK. Laparoscopic localisation and resection of insulinomas. *Arch Surg* 2004; 139:270–274.
  26. Corleto VD, Annibale B, Gibril F i sur. Does the widespread use of proton pump mask, complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome? *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1555–61.
  27. Ellison EC, Sparks J. Zollinger-Ellison syndrome in the era of effective acid suppression: are we unknowingly growing tumors? *Am J Surg* 2003; 186:245–248.
  28. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR i sur. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999;341:635–44.



## Vijesti News

Glavni odbor Hrvatskoga liječničkog zbora  
Povjerenstvo za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora

*raspisuje*

### NATJEČAJ

**za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2010. godini**

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, prihvaćenog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvo za odličja i priznanja najkasnije do 31. listopada 2010. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganje odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 119. redovitoj godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2011. godine.

Upitnici za predlaganje odličja mogu se podići u Tajništvu HLZ-a u Zagrebu i na web-stranici HLZ-a: [www.hlz.hr](http://www.hlz.hr).