

## ARTICOLE ORIGINALE



DOI: 10.5281/zenodo.4744388

UDC: 616.32/.35-006.4

# TUMORILE NEUROENDOCRINE GASTRO-INTESTINALE

## THE GASTROINTESTINAL NEUROENDOCRIN TUMORS

E. Târcoveanu<sup>1</sup>, C. Lupașcu<sup>1</sup>, A. Vasilescu<sup>1</sup>, N. Vlad<sup>1</sup>, Delia Ciobanu<sup>1</sup>, C. Volovăț<sup>1</sup>, Ludmila Lozneau<sup>1</sup>, Valeria Bătrineac<sup>1</sup>, C. Bradea<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinica I Chirurgie „I. Tănăsescu – Vl. Buțureanu”, Spitalul Clinic de Urgențe “Sf. Spiridon”, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România

### Rezumat

**Obiective.** Tumorile neuroendocrine gastrointestinale sunt evenimente rare, cu o prezentare clinică variabilă și un management chirurgical care este adesea provocator.

**Material și metode.** Am efectuat un studiu retrospectiv în Clinica I Chirurgie, Spitalul Universitar „Sf. Spiridon”, Universitatea de Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa”, Iași, România, în perioada anilor 2005-2019, care a inclus toți pacienții diagnosticați cu tumori neuroendocrine gastrointestinale prin imunohistochimie.

**Rezultate.** Au fost 37 cazuri diagnosticate cu tumori neuroendocrine gastrointestinale. Raportul bărbați/femei a fost de 15/22 și vârsta medie a fost de 42±4,365 ani (interval 27-79 ani). Tumori neuroendocrine gastrointestinale au fost: 13 cazuri de – gastrice, unul – duodenal, 10 cazuri – ale intestinului subțire, 10 cazuri – apendiculare, 7 cazuri – ale intestinului gros și metastaze hepatice 4 cazuri. Sindromul carcinoid a fost prezent în 7 cazuri. Diagnosticul biologic a inclus markeri biologici (spre exemplu, serotonina, 5-HIAA). Diagnosticul local și dimensiunii tumorii a fost realizat prin examen ultrasonografic, scanare cu tomografie computerizată scanare cu tomografie cu emisii de pozitroni octreoscan și ultrasunografie intraoperatorie. Procedurile chirurgicale pentru tumori neuroendocrine gastrice au fost: rezecția tumorii în pană – un caz; gastrectomie subtotală – un caz, gastrectomii totale – 3 cazuri. Pentru tumori neuroendocrine ale intestinului subțire am efectuat 6 enterectomii și 4 ileocelectomii cu limfadenectomie. De asemenea, am efectuat 7 apendectomii și 3 colectomii drepte pentru carcinoidii apendiculari. Am efectuat 4 colectomii drepte, 2 colectomii stânga și o rezecție anterioară redusă a rectului pentru tumoare neuroendocrină colorectală. Pentru tumori neuroendocrine cu metastaze hepatice am efectuat o hepatectomie și 3 termoablații.

**Concluzii.** Tumori neuroendocrine gastrointestinale sunt tumori rare, iar gestionarea lor este întotdeauna dificilă. Imunohistochimia este obligatorie pentru confirmarea, aprecierea proliferării și a comportamentului biologic, și este permisă utilizarea terapiei specifice. Este indicat un tratament chirurgical agresiv, chiar și în stadii avansate. Tratamentul la pacienții cu tumori neuroendocrine gastrointestinale avansate, cu boală metastatică, include chimioterapie, terapii biologice și terapie cu radionuclizi ai receptorilor peptidici.

**Cuvinte cheie:** tumorile neuroendocrine gastrointestinale (GI-NET), tumorile neuroendocrine (NET), imunohistochimie, sindrom carcinoid, management chirurgical

### Summary

**Objectives.** The gastrointestinal neuroendocrin tumors are rare events with clinical presentation widely variable and surgical management that is often challenging.

**Material and methods.** We performed a retrospective study in the First Surgical Clinic, St Spiridon University Hospital, “Grigore T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iași, Romania, in the 2005-2019 period, which included all the patients diagnosed with gastrointestinal neuroendocrin tumors by immunohistochemistry.

**Results.** There were 37 cases diagnosed with gastrointestinal neuroendocrin tumors. The ratio male/female was 15/22 and mean age was de 42±4.365 years old (range 27-79 years). The gastrointestinal neuroendocrin tumors were: 13 – gastric, one – duodenal, 10 cases – small intestine, 10 cases – appendicular, 7 cases – large intestine and hepatic metastases – 4 cases. The carcinoid syndrome was present in 7 cases. The biological diagnosis included biological markers (e.g. serotonin, 5-HIAA). Diagnosis of the tumor site and dimension was done by ultrasound exam, Computed Tomography scan, Positron Emission Tomography scan, Octreoscan and intraoperative ultrasonography. Surgical procedures for gastric neuroendocrin tumors were: wedge tumor resection – one case; subtotal gastrectomy – one case, total gastrectomies – 3 cases. For neuroendocrin tumors of small bowel we performed 6 enterectomies and 4 ileocelectomies with lymphadenectomy. We also performed 7 appendectomies and 3 right colectomies for appendicular carcinoids. We performed 4 right colectomies, 2 left colectomies and one low anterior resection of the rectum for colorectal neuroendocrin tumors. For neuroendocrin tumors with hepatic metastases disease we performed one hepatectomy and 3 thermoablations.

**Conclusions.** The gastrointestinal neuroendocrin tumors are rare tumors, and their management is always challenging. Immunohistochemistry is mandatory for confirmation, appreciation of the proliferation and biological behavior, and permissible to use specific therapy. Aggressive surgical treatment is indicated, even in advanced stages. The treatment in patients with advanced gastrointestinal neuroendocrin tumors with metastatic disease include chemotherapy, biological therapies, and peptide receptor radionuclide therapy.

**Keywords:** the gastrointestinal neuroendocrin tumors (GI-NET), neuroendocrin tumors (NET), immunohistochemistry, carcinoid syndrome, surgical management.

## Introducere

Neoplazmele neuroendocrine ale tractului digestiv sunt tumori rare, care ridică probleme de diagnostic și tratament [1]. Tumorile neuroendocrine gastrointestinale (GI-NET) (cunoscute în trecut drept carcinoide) fac parte din tumorile neuroendocrine gastro-entero-pancreatice (GEP-NETs), grup heterogen de neoplazii cu origine din celulele neuroendocrine (CNE) răspândite în întregul tract digestiv [2].

În 2010, Organizația Mondială a Sănătății (O.M.S.) introduce termenul de neuroendocrin și simplifică clasificarea acestor tumori, folosind criteriile histologice (numărul de mitoze / 10 hpf) și imunohistochimice (indexul Ki-67) [3]. Datorită creșterii numărului cazurilor bine diferențiate cu indicele Ki-67 ridicat (> 20%), clasificarea OMS din 2017 a fost actualizată prin introducerea unei noi categorii de tumori neuroendocrine de gradul 3, bine diferențiate (NET G-3) [3, 4].

Se consideră clasic că CNE au origine neuroectodermică, din creștele neurale, constituind un sistem difuz de secreție de hormoni și amine biogene – APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxilation*). Astăzi este documentată și originea endodermică, din celulele stem multipotente [5].

Majoritatea tumorilor neuroendocrine (TNE) (peste 90%) sunt reprezentate de GEP-NETs. Dintre acestea, cele mai frecvente sunt GI-NET ale intestinului subțire (43%), colorectale (27%) și pancreatice (PNET) – 28% [6]. Aparent există o creștere a incidenței generale, în ultimii ani, datorită progreselor în diagnostic (imagistice, imunohistochimice, genetice, biologie moleculară).

Deoarece există o preocupare mai veche a Clinicii I Chirurgie din Iași, privind studiul tumorilor neuroendocrine, am revizuit cazuistica clinică referitoare la cazurile cu tumori neuroendocrine ale tubului digestiv subdiafragmatic.

## Material și metode

Am realizat un studiu retrospectiv în Clinica I Chirurgie, Spitalul Universitar „Sf. Spiridon”, Universitatea de Medicină și Farmacie “Grigore.T. Popa”, Iași, România, în perioada anilor 2005-2019. Datele clinice, de laborator, intraoperatorii, histopatologice și de urmărire postoperatorie au fost incluse într-o bază de date MS Access Office XP database. Analiza statistică a fost realizată cu programul SPSS ver. 15.0 for Windows (*Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois*).

Am inclus în studiu toți bolnavii cu tumori ale tubului digestiv subdiafragmatic și cei cu metastaze hepatice de la tumori digestive, confirmate imunohistochimic. Au fost excluși bolnavii cu date incomplete și metastaze hepatice endocrine pancreatice sau localizări extradigestive. O echipă multidisciplinară a evaluat caracteristicile acestor tumori: origine, caracteristicile histopatologice și imunohistochimice, tratamentul chirurgical și oncologic, *follow-up*.

Toți bolnavii au semnat un consimțământ informat la internare că datele lor și piesele extirpate să fie analizate imunohistochimic și să constituie un material de cercetare pentru lucrări științifice.

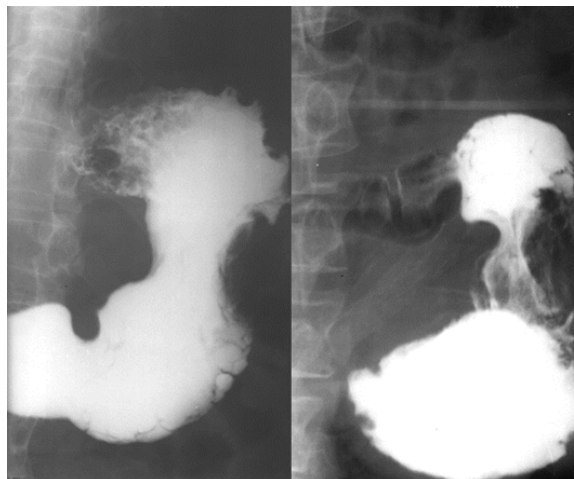
## Rezultate

În intervalul 2005-2019 am tratat 63 cazuri cu GEP-NET, dintre care 26 pancreatice (PNET) și 37 gastrointestinale (GI-NET), localizate astfel: gastric – 5 cazuri, duoden – 1 caz, intestin subțire – 10 cazuri, apendice – 10 cazuri, colo-rectal – 7

cazuri, metastaze hepatice – 4 cazuri de la GI-NET primitive operate în alte servicii.

În continuare ne vom referi numai la GI-NET. La cele 37 cazuri de GI-NET repartiția pe sexe a fost 15 bărbați și 22 femei, cu vârste cuprinse între 20-79 ani, vârsta medie de  $42 \pm 4,365$  ani. Bolnavii au prezentat un sindrom carcinoid în 7 cazuri. În 10 cazuri bolnavii au fost asimptomatici, descoperiți întâmplător, cu ocazia explorărilor imagistice sau chirurgicale. În rest, a predominat sindromul tumoral. Confirmarea diagnosticului s-a făcut prin examen imunohistochimic.

**GI-NET gastrice** au prezentat 5 bolnavi (2 bărbați și 3 femei), cu vârste între 51 și 79 ani (vârsta medie  $55 \pm 10,03$  ani). Doar 3 bolnavi erau simptomatici: semne de stenoză antrală – 1 caz, hematemeză – un caz și tulburări dispeptice nesistematizate. Tranzitul baritat eso-gastric și endoscopia digestivă superioară au confirmat tumora gastrică cu localizare antrală – un caz, corp (Figura 1) și fornix – 4 cazuri, cu dimensiuni între 1 și 7 cm (diametru mediu  $4,04 \pm 2,43$  cm). În 2 cazuri leziunea neuroendocrină s-a asociat cu ulcerul duodenal și într-un caz – cu adenocarcinom gastric.

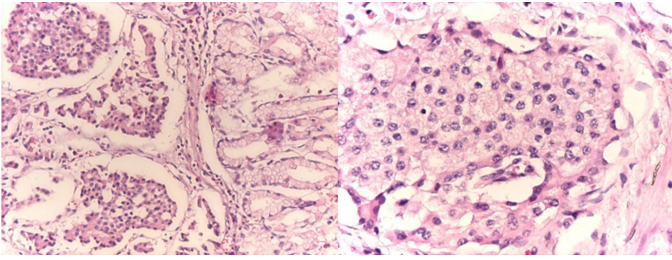


**Figura 1.** Radiografie gastroduodenală – formațiune vegetantă, bine delimitată, situată pe fața posterioară gastrică. Examenul histopatologic postoperator a fost de tumoră neuroendocrină gastrică pT3 N1, G2L1V1Pn1.

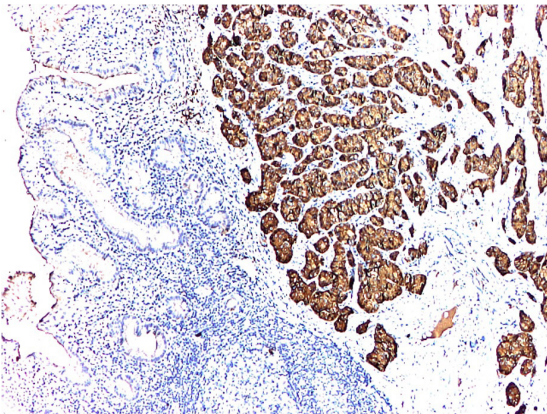
S-a practicat *wedge resection* într-un caz, gastrectomie subtotală – un caz, gaastrectomie totală – 3 cazuri. Limfadenectomia s-a practicat sistematic în gastrectomii: s-au excizat în medie 24 limfonoduli (extreme 13-42), ganglionii limfatici fiind invadați la 4 cazuri, la aceștia fiind interesați în medie 8 limfonoduli  $\pm 6$  (extreme 0-36).

Diagnosticul a fost suspectat histopatologic (Figura 2) și precizat imunohistochimic: cromogranină prezentă moderat – 3 cazuri și intens într-un caz (Figura 3), sinaptofizină – intensă în 4 cazuri. Acest examen a mai evidențiat prezența leziunilor multicentrice – 3 cazuri, prezența necrozei tumorale nonischemice – 2 cazuri (50% citată în literatură), a invaziei vasculare – 2 cazuri (50% citată în literatură), a invaziei perineurale – 2 cazuri (50% citată în literatură), prezența unor componente nonneuroendocrine – 1 caz. În funcție de indexul Ki-67 s-a identificat: grad scăzut (< 3%) – 2 cazuri, grad înalt (>20%) – 3 cazuri. Gradul de diferențiere celulară a fost G1 – 2 cazuri, G3 – 3 cazuri. Stadiul tumoral postoperatorie a fost: stadiul I – 1 caz, stadiul II – 1 caz, stadiul III – 3 cazuri. După gradul de diferențiere am întâlnit Tipul I asociat cu gastrita cronică atrofică – 2 cazuri (*wedge resection*), Tipul III

– 3 cazuri (2 gastrectomii totale și una subtotală) și Tipul IV nediferențiat – un caz (gastrectomie totală).

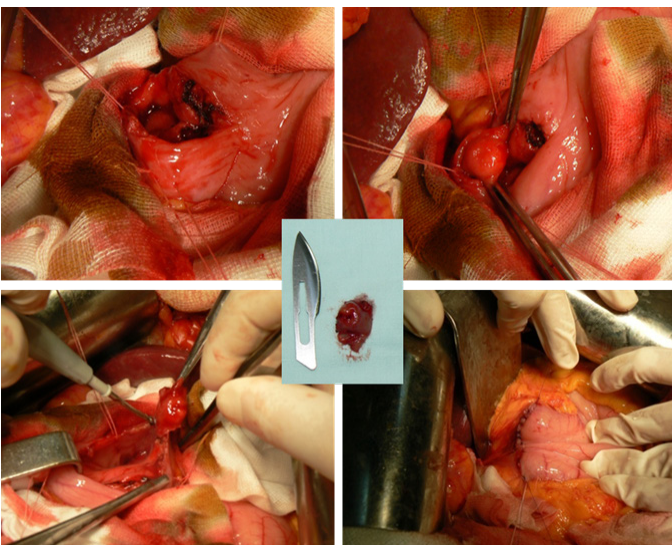


**Figura 2.** Tumoră neuroendocrină gastrică: zonă cu aspect de carcinoid cu invazia submucoasei și metastază ganglionară de carcinom neuro-endocrin (colorație Hematoxilină-Eozină).



**Figura 3.** GI-NET gastric examen imunohistochimic cromogranină intens pozitivă asociată cu gastrită în mucoasa adiacentă.

Într-un caz am operat (excizie chirurgicală după duodenotomie) o formațiune polipoidă a primei porțiuni a duodenului descoperită endoscopic (Figura 4), cu rezultat foarte bun la 5 ani. Diagnosticul imunohistochimic a fost de tumoră neuroendocrină G1.



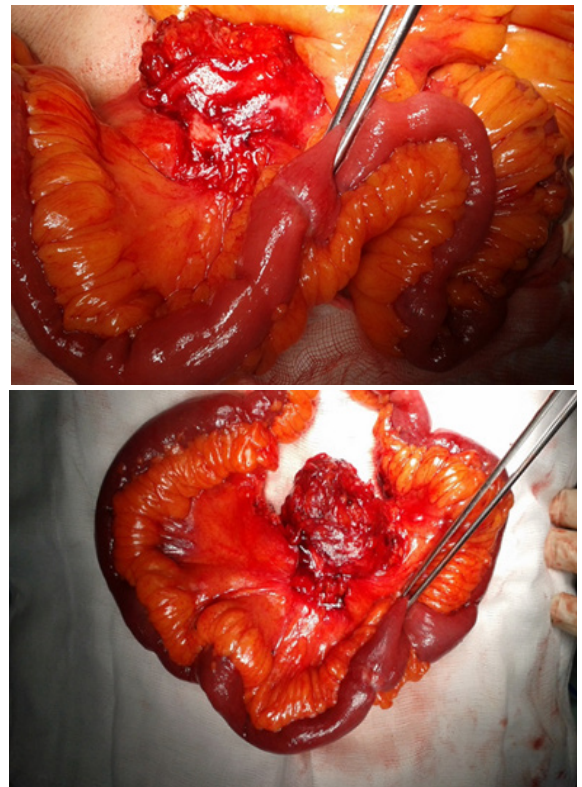
**Figura 4.** Tumoră neuroendocrină duodenală: duodenotomie, excizie, piloroduodenoplastie.

GI-NET ale intestinului subțire au fost întâlnite la 10 bolnavi (5 bărbați și 5 femei) cu vârsta medie de  $52 \pm 4,08$  ani (extreme 49-75 ani). Doar jumătate din cazuri prezentau tulburări de tranzit, în special diaree, în celelalte cazuri descoperirea fiind

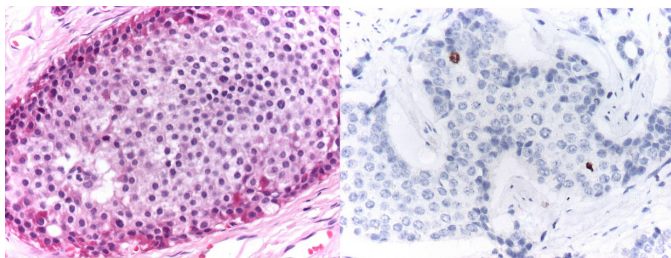
întâmplătoare. S-au asociat ulcerul peptic duodenal în 2 cazuri, colecistita acută – un caz și cronică – 2 cazuri. Localizarea tumorii a fost pe jejun în 2 cazuri și pe ileon – în 8 cazuri. Localizări multicentrice au fost în 3 cazuri. Dimensiunile tumorilor au variat între 1 cm și 6 cm (medie  $3,12 \pm 1,84$  cm). Diagnosticul a fost bănuțit după examenul computertomografic (CT) (Figura 5). S-au practicat 6 enterectomii largi (Figura 6) și 4 ileohemicolectomii cu limadenectomie mezenterică. Constatările histopatologice și imunohistochimice (Figura 7) au arătat prezența cromograninei: moderat – 3 cazuri, intensă – în 6 cazuri, sinaptofizina – intens în 9 cazuri. Indicele Ki-67 a fost: grad scăzut ( $< 3\%$ ) – 4 cazuri, grad intermediar ( $3-20\%$ ) – 4 cazuri, grad înalt ( $> 20\%$ ) – 2 cazuri. Stadializarea postoperatorie a fost: II – 2 cazuri, III – 5 cazuri, IV – 3 cazuri. Gradul de diferențiere a fost G1 – 5 cazuri, G2 – 2 cazuri, G3 – 3 cazuri. Cu excepția cazurilor în stadiul IV (supraviețuire medie 18 luni), celelalte sunt în viață după 5 ani, cu tratament adjuvant.



**Figura 5.** Examen CT abdominal cu substanță de contrast: formațiune expansivă infiltrativă ileală cu adenopatie mezenterică retractilă.



**Figura 6.** Piesă de enterctomie cu limfadenectomie mezenterică: tumoră desmoplazică cu adenopatie voluminoasă și retecție mezenterică. GI-NET intestin subțire.

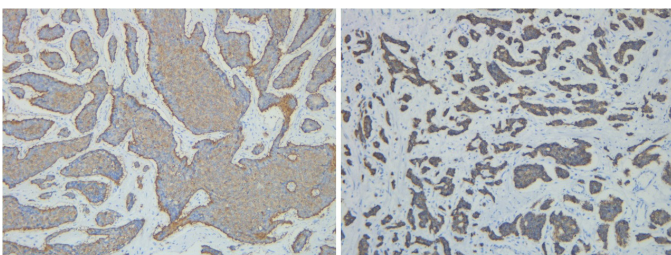


**Figura 7.** Examen microscopic: GI-NET intestin subțire, infiltrație parietală până la subseroasă, infiltrație perineurală, insule tumorale monomorfe, Ki-67 pozitiv în celule izolate.

**GI-NET apendiculare** s-au întâlnit la 10 bolnavi (3 bărbați și 7 femei) cu vârsta medie de  $42 \pm 4.36$  ani (extreme 20-58). Un singur bolnav prezenta un sindrom carcinoid. Semnele clinice au fost de apendicită acută în 6 cazuri și de tumoră ileocecală într-un caz. Tratamentul a constat în apendicectomie în 7 cazuri, apendicectomie urmată de hemicolecctomie dreaptă – în 2 cazuri și ileo-hemicolecctomie dreaptă de la început – într-un caz. Diagnosticul a fost o surpriză histopatologică în 7 cazuri, confirmate imunohistochimic.

**GI-NET colorectale** au fost descoperite la 7 bolnavi (4 bărbați și 3 femei) cu vârsta medie de  $57,5 \pm 10,34$  ani (extreme 44-67 ani) cu tumori de aspect malign cu localizare colică în 6 cazuri (valvulă ileocecală – 2, colon drept – 2 cazuri, colon sigmoid – 2 cazuri) și o localizare rectală. S-au practicat 4 hemicolecctomii drepte, 2 colectomii segmentare și o rezecție anterioară de rect, cu limfadenectomii (jumătate aveau interesare limfonodulară). Stadiul postoperatorie a fost stadiul II – 3 cazuri, stadiul III – 3 cazuri). Dimensiunea tumorilor a fost  $3,5 \pm 3,1$  cm (extreme 2-5 cm), iar gradul de diferențiere a fost: G1 – 1 caz; G2 – 2 cazuri; G3 – 2 cazuri. Diagnosticul a fost precizat imunohistochimic prin prezența cromograninei – intens în 5 cazuri și a sinaptofizinei – intens în 6 cazuri (Figura 8). Indicele Ki-67 a fost: grad scăzut (< 3%) – 1 caz, grad intermediar (3-20%) – 1 caz, grad înalt (>20%) – 4 cazuri.

Am tratat și 4 **metastaze hepatice cu origine de la GI-NET** ileocecale (3 cazuri) și rect (un caz), operate în alte servicii, întâlnite la 2 bărbați și 2 femei cu vârsta medie  $60,6 \pm 17,01$  ani (extreme 44-78 ani). Într-un singur caz metastaza a fost unică și a beneficiat de hepatectomie, în rest am înregistrat metastaze multiple la care s-a practicat termoablație cu radiofrecvență în 1-3 ședințe succesive și tratament adjuvant (cisplatin, etoposid, octeotrid) cu o supraviețuire medie de 18 luni. Diagnosticul a fost precizat histopatologic și imunohistochimic din biopsia hepatică.



**Figura 8.** GI-NET colon drept, stadiu pT3N1 – G2L1V1Pn1. Examen imunohistochimic: Celule tumorale pozitive pentru Sinaptofizină (x10) (stânga), pozitiv difuz pentru CK AE1/3 (x10) (dreapta).

## Discuții

Tumorile neuroendocrine digestive au o incidență în

creștere, de 2-3/100.000 de locuitori, reprezentând 0,5% din totalul neoplaziilor. Incidența anuală ar fi de 3-6/1.000.000 [2].

GI-NET sunt tumori rare, derivate din sistemul endocrin difuz al tubului digestiv, sporadice sau rar familiale, funcționale sau nefuncționale, cu semne clinice diverse, dar biologice specifice și cu semne imagistice particulare. Ele au fost asociate cu sindromul carcinoid ("karzinoid") și denumite de Oberndorfer (1907) tumori carcinoidice, termen ce a fost părăsit. În 1963, Williams și Sandler clasifică TNE în funcție de localizare și embriogeneză, în tumori ale intestinului primitiv anterior (*foregut*) (stomac, pancreas, duoden, primele anse jejunale), ale intestinului primitiv mijlociu (*midgut*) (ultimele anse jejunale, ileon, apendice, colon drept) și ale intestinului primitiv posterior (*hindgut*) (colon stâng și rect). După ce Pearse descrie sistemul APUD în 1966, s-a folosit termenul de APUD-oame, indiferent de localizarea digestivă sau extradigestivă.

În 1980, O.M.S. reintroduce termenul de „carcinoid” pentru toate GEP-NETs, cu excepția insulinoamelor.

În 2000, O.M.S. revizuieste clasificarea lor, înlocuind termenul de carcinoid cu cel de tumori endocrine și clasifică tumorile în funcție de gradul de diferențiere. Astfel, O.M.S. împarte aceste tumori (GEP-NETs) pe baza criteriilor anatomo-clinice, a diferențierii histomorfogenetice, a indexului Ki-67 în 5 categorii: tumori endocrine bine diferențiate, carcinom endocrin bine diferențiat, carcinom endocrin slab diferențiat, carcinom mixt exocrin-endocrin și leziuni pseudotumorale [3].

În 2010, O.M.S. certifică termenul de neuroendocrin și simplifică clasificarea, folosind aceleași criterii histologice (numărul de mitoze / 10 hpf) și imunohistochimice (indexul Ki-67). Clasificarea din 2010, revizuită și simplificată, are doar patru categorii de tumori, în funcție de *grading-ul* tumoral (grade, G): tumori neuroendocrine, carcinoame neuroendocrine, carcinoame mixte adenoneuroendocrine și leziuni hiperplazice și preneoplazice. Aceste tumori au ca produs de secreție un neurotransmițător, neuromodulator sau hormon neuropetidic; GI-NET prezintă în citoplasmă granule secretorii dense, care pot elibera produsul de secreție prin exocitoză; nu au axoni sau sinapse [4].

Înainte de 2017, toate leziunile neuroendocrine G-3 erau considerate ca o entitate numită carcinoame neuroendocrine (NEC), tumori slab diferențiate, cu un indice Ki-67 ridicat, cu prognostic nefavorabil. Tratamentul principal în NEC este chimioterapia pe bază de platină ca linie standard. Este bine documentat că NEC bine diferențiate au un prognostic mai bun, chiar și pentru leziunile G-3. NET G-3 ar trebui să beneficieze de o abordare terapeutică diferită [5].

Au fost identificate în tractul digestiv 8 tipuri de CNE ce exprimă markeri specifici: sinaptofizina, enolaza neuron specifică, cromograninele A, B și C, protein convertazele PC2 și PC3, CD56, specifice pentru diagnosticul imunohistochimic al GI-NET.

Trei bolnavi din 10 cu GI-NET prezintă simptome ca diaree, durere abdominală, *flush* prin creșterea producției de serotonină în cadrul sindromului carcinoid [1].

**GI-NET gastrice** sunt rare, 1% din neoplaziile gastrice și 8% din GI-NET, provenind din celule enterocromafine din corpul și fundusul gastric. Se descriu 4 tipuri:

- Tipul I apare secundar hipergastrinemiei, se asociază cu gastrita cronică atrofică (70-80%), sunt mici, descoperite endoscopic, au crescute gastrinemia și cromogranina A, rar dau metastaze și răspund la tratamentul chirurgical.

- Tipul 2 (2-6%) se asociază cu sindromul Zollinger-Ellison, în cadrul MEN 1 au prognostic bun, rareori fiind agresive (2-5%).

- Tipul 3 este carcinoidul sporadic (15-20%), are dimensiuni mai mari, dă metastaze ganglionare (70%) și se pretează la gastrectomii oncologice cu limfadenectomii și tratament cu octeotrid.

- Tipul 4 este un carcinom endocrin slab diferențiat, aspect ulcero-vegetant, agresiv, și are metastaze ganglionare și la distanță în momentul diagnosticului [2].

**GI-NET duodenale** reprezintă 1-3% din tumorile duodenului și 2-3% din GI-NET, și sunt de 5 tipuri: gastrinoame (50%), somatostatinoame (20%), tumori nonfuncționale (20%), paragangliome și carcinoame endocrine slab diferențiate, rare.

**GI-NET jejuno-ileale** reprezintă 23% din GI-NET. În 30% din cazuri leziunile sunt multicentrice. Sindromul carcinoid apare în 20-30% din cazuri. Tumora de mici dimensiuni (1-2 cm) este localizată în submucoasă și, în general, nu sângerează. Când invadează musculara are deja metastaze mari în limfonoduli și dă o reacție desmoplastică a mezenterului (determinată de excesul de serotonină și factor de creștere), caracteristică și vizibilă pe CT, așa cum am întâlnit în ultimul caz, diagnosticul fiind bănuț preoperator. În 20% din cazuri GI-NET provoacă diaree [7].

Tumorile asimptomatice sunt descoperite incidental, iar cele simptomatice (*flush*, bronhospasm, disconfort abdominal, diaree, tulburări de tranzit) prin examene de laborator (creșterea cromograninei A în ser și 5-HIAA – metabolitul serotoninei în urină) și imagistice (ecografie, CT, imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), scintigrafie cu receptori de somatostatina). Cele mai bune rezultate le înregistrează tomografia computerizată cu emisie de pozitroni (PET-CT) cu analogi de somatostatina. Localizările pe ileonul terminal pot fi identificate prin colonoscopie, enteroscopie, videocapsulă.

Tratamentul chirurgical oncologic constă în enterectomie largă cu limfadenectomie și, eventual, rezecția metastazelor hepatice. Acest tratament este posibil doar la un sfert din cazuri (atenție la sindromul carcinoid). Deși tumori bine diferențiate, GI-NET ale intestinului subțire au prognostic nefavorabil datorită precocității invaziei limfoganglionare și a metastazelor. Prezența metastazelor extrahepatice și a carcinomatozei peritoneale înrăutățesc mai mult prognosticul. Chirurgia citoreductivă este licită dacă putem exciza cel puțin 90% din leziunile tumorale. Tratamentul adjuvant, în cazurile avansate, include chimioterapia sistemică (streptozocin, doxorubicin, etc.), terapiile biologice, radionucleotide de receptor peptidic, care au îmbunătățit calitatea vieții. Cu aceste terapii inovatoare rata de supraviețuire la 5 ani a ajuns la 65% în tumorile localizate și 36% pentru cazurile cu metastaze la distanță.

**Apendicele** este sediul cel mai frecvent al tumorilor neuroendocrine gastrointestinale (60%), urmat de intestinul subțire, stomac și rect. Sunt, de obicei, tumori mici, bine circumscrise, situate în segmentul distal al apendicelui; mai frecvente la copii și adultul tânăr, GI-NET se dezvoltă din celulele argentafine descrise de Kulchitsky din baza criptelor Lieberkühn și invadează treptat peretele, peritoneul mezoul și limfonodulii. În 15% din cazuri tumorile carcinoide apendiculare au și alte localizări sincrone. Comportamentul biologic al tumorilor carcinoide este foarte variabil, mărimea tumorii definind comportamentul malign, potențialul metastatic și prezența sindromului carcinoid, provocat de secreția de serotonină.

Descoperirea unei tumori solide gălbui-cenușie pe secțiune, de dimensiuni mici (media 2,5 cm), situate spre vârful apendicelui, ar trebui să ridice suspiciunea unei tumori neuroendocrine. Diagnosticul este bănuț histopatologic (invazia limfovaculară, prezența metastazelor, limfoganglionare și hepatice) și este precizat imunohistochimic (Ki-67 este factorul de prognostic evolutiv). Tumorile mai mici de 1 cm se consideră, de obicei, benigne.

GI-NET apendiculare mai mari de 2 cm și tumorile situate la baza apendicelui sau extinse în mezoapendice trebuie tratate mai agresiv, impunându-se hemicolectomia dreaptă cu limfadenectomie regională. Tumora poate obstrucționa ocazional lumenul apendiceal ca un stercolit și poate duce la apendicită acută. În 64% din cazuri tumorile neuroendocrine rămân cantonate doar la nivelul apendicelui. Sindromul carcinoid este rar întâlnit (în 2,9% din cazuri), cu excepția cazurilor în care există metastaze la distanță, de obicei hepatice. Sindromul carcinoid cuprinde manifestări cutanate (placarde roșii-vioace pe față și gât), manifestări cardiace (semne de insuficiență cardiacă dreaptă), semne abdominale (colici și diaree), tulburări respiratorii (bronhospasm).

Biologic se poate determina concentrația serotoninei în sângele venos și a acidului 5-hidroxiindolacetic în urină, produsul de degradare a serotoninei.

Potențialul malign este dependent de mărime (tumorile <1 cm rareori depășesc peretele apendicular și invadează limfonodulii din mezoapendice).

Atitudinea terapeutică este dictată de mărimea și sediul tumorii. Pentru tumorile ≤1 cm, situate spre vârful apendicelui, este indicată apendicectomia. Pentru tumorile mai mari de 1 până la 2 cm, situate la bază, și pentru cele mai mari de 2 cm care invadează mezoapendicele, cu metastaze în ganglionii limfatici, se recomandă hemicolectomia dreaptă.

În cel puțin 28% din cazuri nu se efectuează o intervenție chirurgicală adecvată pentru carcinoidul apendicular la prima operație. Supraviețuirea la 5 ani este de 94% pentru tumorile localizate, de 84% pentru cele cu invazie regională și 34% pentru boala metastatică (tratament multimodal, inclusiv octeotrid). Urmărirea bolnavilor operați este obligatorie, deoarece evoluția acestor tumori este imprevizibilă pe termen lung [2].

**GI-NET colo-rectale** reprezintă 8% din GI-NET. Leziunile sunt mai frecvente la nivelul cecului (în 5% din cazuri se însoțesc de sindrom carcinoid), pe valva ileocecală și, mai ales, pe rect. Sunt descoperite incidental, în timpul rectocolonoscopiilor. Leziunile sub 1 cm dau metastaze în ganglionii limfatici doar în 2% din cazuri și pot fi excizate. Leziunile între 1 și 2 cm dau metastaze limfonodulare în 4% din cazuri și la distanță în 30-40% din cazuri dacă musculara este invadată [8, 9]. Tumorile peste 2 cm dau metastaze aproape în 95% din cazuri, deci prognosticul este rezervat. Pentru tumorile cu invazie limfonodulară sunt necesare rezecții oncologice de rect cu ablația mezorectului completată de tratament cu octeotrid sau terapii biologice. Supraviețuirea la 5 ani nu depășește 30% [10, 11].

Combi-nația bevacizumab și capecitabină a dat rezultate bune pe cazuri selecționate.

**Metastazele hepatice de la GI-NET** sunt prezente la 50% din cazuri la bolnavii cu tumori primare nesecretante; în 5-10% din cazuri sediul primar nu este cunoscut. Spre deosebire de tumorile pancreatice endocrine, metastazele hepatice de origine GI-NET tratate complex, în echipă multidisciplinară, pot avea supraviețuiri de 70%. Factorii de prognostic sunt: sediul

tumorii primare, *grading-ul* tumoral, extensia la nivelul ficatului, prezența metastazelor extrahepatice. Diagnosticul este imunohistochimic (cromogranina A, serotonina, sinaptofizina, CDX2) și mai ales imagistic: CT, IRM, PET-CT scan, Octreoscan). Tratamentul constă în rezecții hepatice, posibile doar la 25% din cazuri. În rest, se poate apela la termoablație prin radiofrecvență, crioablație, chemoembolizare, analogi de somatostatina, chimioterapie sistemică, terapie țintită pe receptori I131, MIPG, Y – 90, terapie cu radionuclizi a receptorilor peptidici (PRRT) cu analogi de somatostatina.

Tratamentul chirurgical este singurul curativ pentru GI-NET și poate fi efectuat atunci când tumorile sunt localizate și rezecabile. Majoritatea pacienților cu GI-NET, totuși, sunt diagnosticați cu boli metastatice care necesită tratament sistemic, inclusiv chimioterapie (capecitabina, streptozotocin,

cisplatin), terapii biologice, PRRT, imunoterapie [12, 13]. Aceste opțiuni terapeutice pe termen lung oferă ameliorare simptomatică și pot încetini sau stabiliza progresia bolii, dar nu sunt curative. Rata de supraviețuire la 5 ani, pentru pacienții cu GI-NET metastatice, este de aproximativ 75%. Timpul mediu de supraviețuire, de la data diagnosticării bolii metastatice, a fost raportat a fi de 103 luni (8,5 ani) [14, 15].

### Concluzii

Tumorile neuroendocrine ale tubului digestiv sunt tumori rare, cu o incidență în creștere datorită îmbunătățirii diagnosticului. Progresul în diagnosticul imunohistochimic a dus la o mai bună identificare și clasificare a acestor tumori, fapt ce permite un tratament personalizat pentru fiecare caz, în echipă multidisciplinară.

### Bibliografie

1. Watson C, Tallentire CW, Ramage JK, Srirajakanthan R, Leeuwenkamp OR, Fountain D. Quality of life in patients with gastroenteropancreatic tumours: A systematic literature review. *World J Gastroenterol.* 2020;26(25):3686-3711.
2. Tomulescu V, Popescu I. Diagnosis and surgical management in gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Chirurgia.* 2011;106(2):151-61.
3. Rindi G, Petrone G, Inzani F. The 2010 WHO classification of digestive neuroendocrine neoplasms: a critical appraisal four years after its introduction. *Endocr Pathol.* 2014;25:186-192.
4. Turaga KK, Kvols LK. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:113-132.
5. Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Pathology: Diagnosis and prognostic stratification. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):196-200. doi: 10.1159/000457956.
6. Klöppel G. Neuroendocrine neoplasms: Dichotomy, origin and classifications. *Visc Med.* 2017;33:324-330. doi: 10.1159/000481390.
7. Khan MS, Walter T, Buchanan-Hughes A, et al. Differential diagnosis of diarrhoea in patients with neuroendocrine tumours: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2020;26(30):4537-4556.
8. Zhang Y, Xie J, Wang J, Yang D, Jiang Z, Han G, et al. Clinicopathological and Prognostic Analysis of Neuroendocrine Carcinoma of the Colorectum. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(4):719-24.
9. Yangong H, Shi C, Shahbaz M, Zhengchuan N, Wang J, Liang B, et al. Diagnosis and treatment experience of rectal carcinoid (a report of 312 cases). *Int J Surg.* 2014;12(5):408-11.
10. Shen C, Yin Y, Chen H, Tang S, Yin X, Zhou Z, et al. Neuroendocrine tumors of colon and rectum: validation of clinical and prognostic values of the World Health Organization 2010 grading classifications and European Neuroendocrine Tumor Society staging systems. *Oncotarget.* 2017;8(13):22123-34.
11. Chablaney S, Zator ZA, Kumta NA. Diagnosis and Management of Rectal Neuroendocrine Tumors. *Clin Endosc.* 2017;50(6):530-36.
12. Pellat A, Coriat R. Well Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors of the Digestive Tract: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2020;9(6):1677. Published 2020 Jun 1. doi: 10.3390/jcm9061677
13. Martini C, Buxbaum S, Rodrigues M, et al. Quality of Life in Patients with Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors Receiving Peptide Receptor Radionuclide Therapy: Information from a Monitoring Program in Clinical Routine. *J Nucl Med.* 2018 Oct;59(10):1566-1573.
14. Rinke A, Neary MP, Eriksson J, et al. Health-Related Quality of Life for Long-Acting Octreotide versus Placebo in Patients with Metastatic Midgut Neuroendocrine Tumors in the Phase 3 PROMID Trial. *Neuroendocrinology.* 2019;109(2):141-151.
15. Das S, Al-Toubah T, El-Haddad G, Strosberg J. 177Lu-DOTATATE for the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(11):1023-1031. doi: 10.1080/17474124.2019.1685381.

Recepționat – 09.02.2021, acceptat pentru publicare – 28.04.2021

**Autor corespondent:** Alin Mihai Vasilescu, e-mail: vasilescu.alin@gmail.com

**Declarația de conflict de interese:** Autorii declară lipsa conflictului de interese.

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Târcoveanu E, Lupașcu C, Vasilescu A, Vlad N, Ciobanu D, Volovăț C, Lozneau L, Bătrineac V, Bradea C. Tumorile neuroendocrine gastro-intestinale [The gastrointestinal neuroendocrine tumors]. *Arta Medica.* 2021;78(1):10-15.