

Nevroendokrini tumorji slepiča pri otrocih in mladostnikih

Izvirni znanstveni članek /
Original scientific article

Neuroendocrine tumours of the appendix in children and adolescents

Neža Salobir, Janez Jazbec,
Jože Maučec

Izvleček

Nevroendokrini tumorji slepiča (aNET) so počasi rastoči, indolentni tumorji z odlično napovedjo izida, ki imajo redko lokalne zasevke v bezgavkah. Predstavljajo 0,1 % malignomov v otroški dobi. Obravnava aNET pri otrocih ni standardizirana. Apendektomija večino bolnikov ozdravi. Obsežnejši kirurški poseg je potreben po nepopolni resekciji in pri tumorjih velikosti več kot 2 cm. Pri otrocih in mladostnikih smo v Sloveniji v obdobju 11,5 let zabeležili 23 primerov.

Ključne besede: slepič, nevroendokrini tumor, karcinoid, otrok.

Abstract

Neuroendocrine tumours of the appendix (aNET) are slow-growing, indolent tumours that have an excellent prognosis and rarely show regional nodal metastases. They account for 0.1% of malignant tumours in children. The treatment and follow-up of aNET in children is not standardised. Appendectomy alone is considered curative in most patients, while a more aggressive surgical approach is warranted for incompletely removed tumours or tumours larger than 2 cm. In the last 11.5 years, 23 children and adolescents were diagnosed with aNET in Slovenia.

Keywords: appendix, neuroendocrine tumour, carcinoid, child.

Uvod

Nevroendokrini tumorji (NET) so redki tumorji, ki zvirajo iz nevroendokrinih celic in lahko vzniknejo v različnih organih (1, 2). Glede na primarno umeštevitev imajo raznolike histopatološke značilnosti in hormonsko aktivnost (2). Pri odraslih se najpogosteje nahajajo v pljučih, rektumu in tankem črevesju. Pri otrocih se pojavljajo izjemno redko in jih v več kot 80 % najdemo v slepiču (1–3).

Nevroendokrini tumorji slepiča (aNET) predstavljajo 0,1 % malignomov v otroški dobi (3, 4). Za limfomi so druga najpogostejša neoplazma prebavil v otroštvu. V pediatrični populaciji so opisani primeri v starosti 4,5–18 let (3). Pojavljajo se sporadično. Večina se naključno odkrijejo ob histološki preiskavi po apendektomiji zaradi vnetja slepiča (3,5–9). Ocenjena letna incidenca v splošni populaciji je 0,1–1,4/100.000 (6, 9, 10). Ker gre za incidentalome, dejanska incidenca ni znana (11). Incidentalom se odkrije pri 0,08–0,9 % apendektomij pri otrocih in mladostnikih (2, 4, 12–15). Kljub naključnosti najdb, se praviloma odkrijejo v zgodnjem stadiju bolezni (3). aNET so počasi rastoči in indolentni tumorji (3, 5, 6, 16). Imajo odlično napoved izida in imajo redko lokalne zasevke v bezgavkah ali v jetrih (5, 16).

Patohistološka klasifikacija

Nevroendokrini tumorji slepiča so večinoma dobro diferencirani tumorji (5, 16), ki so ob postavitvi diagnoze nizkega gradusa (9). Najpogosteje se nahajajo na apeksu slepiča, so manjši od 1 cm ter niso vidni med operacijo samo (2, 3, 6, 9). Pri otrocih je le 4 % tumorjev večjih od 2 cm (2, 17). Metastatski potencial aNET je nizek in korelira z velikostjo tumorja. Najpogosteje pa so zasevki omejeni na področne bezgavke (4). Pri aNET velikosti do 2 cm se pojavi zasevki le redko (3). Tveganje je višje pri aNET velikosti ≥ 2 cm (3), ki so tudi pogosteje lokalno invazivni (7). Zasev-

ki v bezgavke so za otroke opisani pri 4–5 % primerov (7). Pri približno 20 % odraslih in 40 % otroških aNET je prisotna invazija tumorskih celic v mezoapendiks. Povezana naj bi bila z večjo pogostnostjo limfovaskularne invazije in naj bi bila pri globini invazije > 3 mm povezana z večjo agresivnostjo bolezni (3). Pri patohistološki klasifikaciji je pomembna tudi ocena prizadetosti seroze in opredelitev morebitne perforacije tumorja čez serozo. Pri aNET je ocena tumorske perforacije težja, saj lahko pride do perforacije tudi zaradi vnetja slepiča (9).

Klinična slika

Nevroendokrini tumorji slepiča potekajo večinoma brez simptomov kot lokalno ali regionalno omejeni tumorji (3, 6). Ker se najpogosteje nahajajo na vrhu slepiča, se predpostavlja, da niso vzrok za razvoj vnetja slepiča, ob katerem jih naključno odkrijejo (3, 18). S kliničnim pregledom vnetja slepiča ob sočasnem aNET ne moremo ločiti od običajnega vnetja slepiča (3). Tako kot drugi NET so aNET lahko hormonsko aktivni. Ker aNET drenirajo v portalni obtok se karcinoidni sindrom razvije redko, večinoma le pri napredovali bolezni z oddaljenimi zasevki (4–6, 19). V literaturi je zabeležen 1 sam primer otroka s karcinoidnim sindromom (13).

Zdravljenje

Zdravljenje aNET je kirurško z apendektomijo (9). Pri lokalno napredovali bolezni ali dejavniki tveganja za napredovalo bolezen je potrebna desna hemikolektomija z limfadenektomijo (3, 5, 9). Trenutno veljavne smernice za obravnavo aNET, smernice European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) iz leta 2023 in smernice North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) iz leta 2010, ki so bile revidirane leta 2022, se nanašajo le na obravnavo odraslih bolni-

kov (6, 9). Patohistološka klasifikacija tumorja (morfološka analiza, barvanje z nevroendokrinimi označevalci, umeštevitev, velikost, diferenciranost, gradus, invazivnost, uspešnost resekcije in prisotnost distalnih zasevkov) je ključnega pomena za odločitve o nadaljnjem zdravljenju, spremljanju in napovedi izida (3, 9, 19).

Smernice ENETS in NANETS soglašajo, da se z apendektomijo bolezen ozdravi pri dobro diferenciranih aNET nizkega gradusa (G1), velikosti ≤ 2 cm, kolikor je dosežena resekcija v zdravo. Obsežnejše kirurško zdravljenje pride v poštev pri tumorjih ≤ 2 cm v primeru nepopolne resekcije ali ob prisotnosti dejavnikov tveganja za napredovalo bolezen (6, 9). Po smernicah ENETS je najpomembnejši izmed dejavnikov tveganja prisotnost srednjega ali visokega gradusa (G2/G3) (9). Po NANETS pa je poleg srednjega ali visokega gradusa tveganja tudi invazija v bazo slepiča, invazija v mezoapendiks > 3 mm, limfovaskularna invazija, nedoločljiva velikost in tumorji mešane histologije (6). Sekundarno operacijo z desno hemikolektomijo svetujejo zaradi višjega tveganja nodalnih zasevkov, ne glede na prisotnost dejavnikov tveganja, pri vseh tumorjih velikosti > 2 cm ali po nepopolni resekciji (6, 9).

Dodatne preiskave

V primeru, da se je postavila diagnoza aNET po apendektomiji smiselnost nadaljnjih preiskav za opredelitev morebitnega ostanka ali ponovitve bolezni ni jasno opredeljena. Po smernicah ENETS se v primeru tumorja velikosti > 2 cm, srednjega gradusa (G2) ali visokega gradusa (G3) svetujeta morfološki slikovni preiskavi z MRI ali CT (9). Funkcionalne slikovne preiskave pridejo v poštev, če gre za najdbe pri morfoloških slikovnih preiskavah. Metoda izbire je PET-CT s somatostatinskimi analogi, označeni z galijem-68 (9, 20). Smernice NANETS predvidevajo odvzem kromogranina A (CgA) in

5-HIAA (5-hidroksiindolacetna kislina) iz urina ob postavitvi diagnoze in presečne slikovne preiskave trebuha in medenice s CT ali MRI tudi po popolni resekciji (6).

MRI je bolj specifičen pri prepoznavi majhnih metastaz v jetrih, vendar pa CT bolj zanesljivo opredeli peritonealno in mezenterialno bolezen (6). Abnormalni izvidi CT so se večkrat izkazali za lažno pozitivne (10). UZ je visoko specifičen za metastaze v jetrih (10, 21). V primerjavi s prej uveljavljeno scintigrafijo z indijem-111 označenim oktreotidom se somatostatinski analogi, označeni z galijem-68, raje vežejo na somatostatinske receptorje, PET-CT pa ima večjo resolucijo, občutljivost in manjši odmerek sevanja (20). Vloga tumorskih označevalcev, kot sta CgA in 5-HIAA pri sledenju aNET, ni jasno opredeljena (21). CgA je poveden predvsem pri napredovalem metastatskem aNET, sicer pri pri diagnosticiranju in spremljanju bolnikov nima prave vloge, saj je njegova raven pri tumorjih z nizkim proliferativnim potencialom običajno normalna (2, 3, 16). Preiskava 5-HIAA v 24- urah zbranem urinu je smiselna ob sumu na karcinoidni sindrom (6, 16, 19).

Spremljanje

Pri aNET velikosti < 1 cm, ki so bili uspešno zdravljeni z apendektomijo v zdravju, in po sekundarni operaciji tumorja brez znakov rezidualne bolezni, nadaljnje spremljanje zdaj veljavne smernice ENETS za odrasle ni predvidevajo. Dolgotrajno sledenje pride v poštev pri vseh tumorjih > 2 cm in tumorjih s srednjim ali visokim gradusom. V teh primerih so predvidene tudi slikovne preiskave z MRI ali CT za oceno obsega bolezni (9). Ob sumu na ostanek bolezni je predviden še PET-CT s somatostatinskimi analogi, označenimi z galijem-68 (9, 20). Ob suma na distalne zasevke ali razvoju karcinoidnega sindroma pridejo v poštev tudi laboratorijske preiskave s CgA in 5-HIAA (9). Smernice NANETS predvidevajo spremljanje na 3–6 mese-

cev vsaj 7 let za vse, v primeru resekcije v zdravo se lahko po prvem pregledu interval podaljša na 6–12 mesecev. Svetujejo spremljanje, oprto na slikovne preiskave z MRI ali CT. Odvzem CgA in 5-HIAA je predviden le v primeru odstopov ob postavitvi diagnoze (6). Zaradi kumulativnega bremena slikovnih preiskav se svetuje spremljanje z MRI predvsem pri mladih (3).

Napoved izida

Pri nevroendokrih tumorjih slepiča velikosti < 1 cm z nizkim ali srednjim gradusom dolgoročno preživetje v otroški in odrasli populaciji skoraj v 100 % (3, 7). Pri otrocih z aNET je napredovala bolezen z lokalnimi ali oddaljenimi zasevki redka, celokupno preživetje je blizu 100 % (1, 7, 17). V odrasli populaciji je 5-letno preživetje pri tumorjih napredovelega stadija z oddaljenimi zasevki 12–28 % (2, 3, 6, 19). Novejše raziskave bolje ocenjujejo preživetje v odrasli populaciji, saj so bili v kohortah zgodnjih raziskav zajeti tumorji s slabšo napovedjo izida, kot so karcinoidi čašastih celic in mešani adenonevroidni tumorji (9). Glede na raziskave pri odraslih je preživetje pomembno odvisno od velikosti in umeščenosti tumorja (1, 19). Tveganje za ponovitev bolezni pri tumorjih, pri katerih ni bila dosežena resekcija v zdravo, je ocenjeno na 5 % (7).

Material, preiskovanci in metode

Zbrali smo podatke vseh otrok, starih 0–18 let, ki so bili zaradi aNET obravnavani na Pediatrični kliniki v Ljubljani v obdobju od avgusta 2011 do junija 2023. Podatke o obravnavi otrok smo pridobili iz popisov, hranjenih na Pediatrični kliniki, in iz dokumentacije bolnic, kjer so bili otroci operirani (Kirurška klinika UKC Ljubljana, Splošna bolnišnica Novo mesto, Splošna bolnišnica Jesenice, Splošna bolni-

šnica Celje). Iz ambulantnih popisov, odpustnih pisem, operacijskih zapisnikov in histopatoloških izvidov smo zbrali podatke o demografiji, klinični prezentaciji, zdravljenju, diagnosticiranju in spremljanju.

Raziskava je bila izvedena v skladu z etičnimi načeli Helsinške deklaracije o biomedicinskih raziskavah na človeku. Izvedbo raziskave je odobrila Komisija za strokovnoetična vprašanja UKC LJ (sklep št. KSEV-2-190324:).

Rezultati

V raziskavo smo vključili 23 bolnikov, 13 deklic (57 %) in 10 dečkov (43 %). Povprečna starost ob predstavitvi je bila 12 let (SD 3, 18). Pri nikomur v anamnezi ni bilo nobenega predhodnega tumorja. Vse aNET so naključno odkrili ob apendektomiji zaradi suma na vnetje slepiča. Iz operativnih zapisnikov je razvidno, da je bil pri 2 bolnikih tumor viden med primarnim kirurškim posegom. Ostalih 21 aNET smo naključno odkritli ob histopatološki preiskavi.

Patohistološka analiza je pri vseh 23 bolnikih opredelila dobro diferenciran aNET. Tumor je bil na vrhu slepiča pri 13, v srednjem delu pri 4 in na bazi pri 2 bolnikih. Pri 4 bolnikih umestitve tumorja nso natančno opredelili. Povprečna velikost tumorja je bila 7 mm (SD 3,8), največji pa je meril 15 mm. Pri dveh velikosti siso opredelili. Invazija kirurškega roba je bila prisotna pri dveh bolnikih, eden od njiju je tudi imel edini tumor srednjega gradusa (G2). Za 2 bolnika nimamo podatka o mitotski aktivnosti, preostalih 21 tumorjev pa je imelo nizek gradus (G1). Pri 12 bolnikih je bil v zdravo odstranjen tumor velikosti < 2 cm brez opredeljenih dodatnih dejavnikov tveganja. 4 vzorci so imeli prisotno invazijo v mezoapendiks, 3 vaskularno infiltracijo in 4 perinevralno infiltracijo. Sočasno vnetje slepiča je bilo prisotno pri vseh bolnikih, noben zapisnik operacije pa ni navedel perforacije slepiča.

Nihče od 23 bolnikov ni imel tumorja velikosti > 2 cm. Dodatni dejavniki tveganja so bili po smernicah ENETS prisotni pri 2 bolnikih: tumor z invazijo kirurškega roba in mezoapendiksa in tumor z invazijo kirurškega roba in s srednjim gradusom (G2). Dodatnih 6 bolnikov je imelo dejavnike tveganja, ki so opredeljeni tudi po smernicah NANETS: 3 bolniki z invazijo mezoapendiksa in 3 z limfovaskularno invazijo. Multidisciplinarnemu konziliju je bilo predstavljenih 14 bolnikov: 3 bolniki z dodatnimi dejavniki tveganja so imeli sekundarno desno hemikolektomijo. Sekundarna operacija je bila potrebna za oba bolnika z invazijo kirurškega roba (1 od njiju je imel tudi invazijo v mezoapendiks, 1 pa tumor srednjega gradusa, G2). Tretji bolnik s sekundarno operacijo je imel od dejavnikov tveganja le invazijo v mezoapendiks. Za nobenega od bolnikov z invazijo mezoapendiksa nismo našli podatka o globini invazije. Pri bolniku po nepopolni resekciji, ki pa je imel tumor srednjega gradusa (G2), je bil ob sekundarni operaciji odkrit zasevek v področni bezgavki. Pri 22 bolnikih je zdravljenje po operaciji potekalo brez posebnosti. Samo pri 1 bolniku se je po desni hemikolektomiji pojavilo vnetje kirurške rane.

Vsi so imeli opravili dodatne preiskave po operaciji in so se povprečno spremljali 3 leta (SD 2,4; najmanj 5 mesecev in najdlje 7,4 let). Po zaključku kirurškega zdravljenja so vsi bolniki opravili naslednje slikovne preiskave: vsi UZ trebuha, 11 PET-CT s somatostatinskimi analogi, označenimi z galijem-68, 9 scintigrafijo z označenim oktreotidom in 1 MRI trebuha. Pri vseh je bil izvid slikovnih preiskav negativen za ostanek bolezni. V času nadaljnjega spremljanja 22 bolnikov na Pediatrični kliniki nismo ugotovili ponovitve bolezni. Presledek med kontrolnimi pregledi in trajanje spremljanja sta bila zelo variabilna. Na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo Klinike za interno medicino UKC Ljubljana so spremljali 1 bolnika.

Razpravljanje

Odločitev o obsegu kirurškega zdravljenja ni enostavna (10). Uporabna vrednost obstoječih smernic v pediatrični populaciji je vprašljiva (3, 7, 10, 17, 22). Glede na izkušnje imajo aNET benigni potek z odlično napovedjo izida; pri otrocih je tveganje za napredovanje bolezni manjše kot pri odraslih (7, 13, 17, 23); morda zato, ker so tumorji odkriti zelo zgodaj, ali pa so v tej populaciji manj agresivni (23). Ne vemo pa, koliko tumorjev ni prepoznanih, kakšna je hitrost rasti in ali morebitni zasevki v bezgavkah rastejo tudi po odstranitvi primarnega tumorja. Zaradi počasne rasti tumorja je vpliv na življenjsko dobo verjetno zanemarljiv (10).

Pri otrocih so primeri napredovale bolezni ali ponovitve redki. Najpogostejše so opisani posamezni primeri, ko je bila zaradi prisotnosti dodatnih dejavnikov tveganja za napredovalo bolezen potrebna sekundarna operacija, ob kateri so bili odkriti zasevki v področnih bezgavkah (10, 17, 24–26). Opisan je primer otroka v Nemčiji z metastatsko boleznijo z razsojem v jetra, pljuča in aksilarne bezgavke. Bolezen so opredelili s CT pred operacijo. Opravili so mu desnostransko hemikolektomijo (11). Na Poljskem so obravnavali otroka z aNET velikosti > 2 cm z infiltracijo mezoapendiksa in zasevki v bezgavkah. Zaradi nepopolne resekcije je bila potrebna sekundarna desnostranska hemikolektomija, pri kateri so odkrili lokalno in regionalno ponovitev bolezni, 18 mesecev po sekundarnem posegu pa so odkrili ponovitev bolezni v rektovezikalnem žepu (4). Zasledili smo tudi opis ponovitve bolezni pri otroku 6 let po desnostranski hemikolektomiji tumorja velikosti > 2 cm, ki je bil že ob postavitvi diagnoze lokalno razširjen (18, 27, 28). V Italiji so pri 3 bolnikih z aNET med spremljanjem opredelili druge neoplastične bolezni (Hodkinov limfom, ovarijski teratom in fibroadenom dojke) (25). Ni pa podatkov o osebah z apendektomijo v otroštvu, pri katerih bi kasneje v življenju odkrili jetrne metastaze neznanega izvora (10).

Glavni napovedni dejavnik za breme bolezni je po smernicah ENETS velikost tumorja (9). V veliki ameriški raziskavi aNET pri 109 otrocih niso ugotavljali razlike v 15-letnem preživetju med tumorji velikosti < 2 cm in 2 cm ne glede na obseg zdravljenja (29). Povezanost velikosti tumorja s tveganjem za zasevke v bezgavke pri otrocih ni jasno opredeljena (12, 14, 16, 17, 21, 24, 30). Podatek o preživetju otrok z zasevki v bezgavkah, ki so imeli le apendektomijo, nasprotuje nujnosti radikalnejših posegov (4, 29). Zasevki v področne bezgavke niso povezani z večjim tveganjem za ponovitev bolezni ali s krajšim preživetjem (9). Multicentrična raziskava aNET na Nizozemskem je prikazala, da so v obdobju več kot 20 let zgolj z apendektomijo zdravili 56 otrok, ki so izpolnjevali merila za ENETS iz leta 2016 za sekundarno operacijo (nepopolna resekcija, invazija v bazo slepiča in invazija v mezoapendiks > 3 mm) (1, 3). Vsi so bili v povprečnem obdobju spremljanja 11 let brez težav (1). Spremljanje bolnikov po apendektomiji kaže, da invazija mezoapendiksa ne vpliva pomembno na izid bolezni (10, 13, 14, 17, 21, 27). V Avstraliji so z apendektomijo zdravili 5 otrok z invazijo mezoapendiksa in 6 otrok z limfovaskularno invazijo. Aktivno so jih spremljali sicer 4 tedne, vendar pa je zaradi enotnega informacijskega sistema zelo verjetno, da nihče ni imel novonastalih težav v 8 letih do izvedbe raziskave (13). V švicarski multicentrični študiji so opisali 2 primera aNET z infiltriranjem v mezoapendiks, ki sta bila zdravljena le z apendektomijo in nista imela težav v obdobju spremljanja 4,4 let (4). Tudi prognostični pomen proliferativnega indeksa ni jasen (10, 14, 17, 31). Opisan je primer 1 otroka v Ameriki, 1 otroka v Franciji in 2 otrok v Turčiji s tumorji srednjega in visokega gradusa (G2/G3), ki so imeli le apendektomijo in so bili ob spremljanju brez težav (10, 14, 17). Glede na retrospektivne raziskave perforacija pomembno ne vpliva na preživetje pri aNET in ni povezana s ponovitvijo bolezni ali z razvojem zasevkov (32).

Sekundarni kirurški poseg povzroča obsežnejše zaplete med in po operaciji kot le apendektomija (5, 29). Ileocekalna resekcija pride v poštev kot alternativna možnost pri desnostranski hemikolektomiji predvsem v pediatrični populaciji (9). Glede na rezultate multicentrične študije iz več držav po svetu ni pomembne razlike v splošni kakovosti življenja ne glede na obliko kirurškega zdravljenja aNET, čeprav so po desnostranski hemikolektomiji zaznali več težav z vključevanjem v socialno življenje, s pogosto drisko in gmotnimi težavami družine (33).

Priporočila glede zdravljenja aNET v otroški populaciji so različna. Nekateri centri menijo, da je apendektomija kurativna za vse aNET (10, 12, 29). Drugi pa vztrajajo pri smernicah za odrasle (4). Veliko se jih odloča za srednjo pot. Bolj kot na velikost tumorja se pri odločitvi o obsegu zdravljenja odločajo za t. i. resekcijo v zdravo (17, 21, 27). Nekateri centri tumorje velikosti > 2 cm, ki so bili resecirani v zdravo, zdravijo le z apendektomijo (18, 27). Nekateri so popolnoma opustili mnenje, da je invazija mezoapendiksa indikacija za desnostransko hemikolektomijo (18, 27). V Švici odločitev o obsegu zdravljenja v primeru prisotnosti dejavnikov tveganja sprejme multidisciplinarni konzilij (patolog, pediatrični onkolog in otroški kirurg) (21). Italijani kot sekundarno operacijo zagovarjajo cekotomijo in ileocekalno resekcijo (7).

Zanesljivih metod za opredelitev ostanka ali ponovitve bolezni ni (21). V praksi se protokoli spremljanja med centri po svetu zelo razlikujejo. Ker so aNET počasi rastoči tumorji in pomen dejavnikov tveganja za napredovalo bolezen ni jasno opredeljen, veliko centrov pri tumorjih velikosti > 2 cm ali ob prisotnosti dejavnikov tveganja predvideva dolgotrajno spremljanje (7, 10, 13, 15, 18, 21, 26), nekateri celo doživljenjsko (23). V Švici predlagajo spremljanje vsaj 10 let pri tumorjih velikosti > 2 cm, po nepopolni resekciji, pri zasevkih v bezgavke in tumorjih velikosti < 2 cm z infiltracijo mezoapendiksa (21). Če

bi bili bolniki med spremljanjem brez težav, bi jih opredelili kot ozdravljene (21). Po smernicah ENETS trenutno ni dovolj dokazov za nujnost desnostranske hemikolektomije v primeru perforacije seroze slepiča. V primeru, da perforacije slepiča ob vnetju ne moremo ločiti od tumorske perforacije, je pri odločitvi o nadaljnjem zdravljenju in spremljanju vendarle potrebna večja previdnost (9). Dolgotrajno spremljanje je smiselno tudi zaradi znane povezave med NET in sinhronimi ali metahronimi nekarcinoidnim malignimi neoplazmami (25). Program spremljanja se je doslej opiral predvsem na slikovne preiskave s scintigrafijo in je redko vključeval tudi laboratorijske preiskave s CgA in 5-HIAA (2, 18, 21, 23). Nekateri centri pa zagovarjajo popolno opustitev spremljanja celo pri vseh aNET (10, 12, 17).

Zaključek

Pri večini otrok z aNET je potek okrevanja ugoden in napoved izida bolezni odlična. Obravnava aNET pri otrocih je med centri po svetu zelo raznolika, predvsem ob prisotnosti dodatnih dejavnikov tveganja za napredovalo bolezen. Zdravljenje aNET je kirurško z apendektomijo. Sekundarna operacija z desno hemikolektomijo se zaradi večjega tveganja za nodalne zasevke ne glede na prisotnost dejavnikov tveganja predvideva pri vseh tumorjih velikosti > 2 cm ali pri nepopolni resekciji. Ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja za napredovalo bolezen, opredeljenih s patohistološko analizo tumorja (srednji ali visoki gradus, invazija v bazo slepiča, invazija v mezoapendiks > 3 mm, limfovaskularna invazija, nedoločljiva velikost ali tumor mešane histologije) je za odločitev o obsegu kirurškega zdravljenja smiselna obravnava na multidisciplinarnem konziliju (patolog, pediatrični onkolog in otroški kirurg). V primeru resekcije v zdravo tumorja velikosti < 1 cm ali resekciji v zdravo ob sekundarni operaciji spremljanje po najnovejših smernicah ni predvideno, če niso

prisotni dodatni dejavniki tveganja za napredovalo bolezen. Za vse ostale pa je smiselno dolgotrajno spremljanje, vsaj dokler ne bo bolj razjasnjen možni vpliv dejavnikov tveganja za napredovalo bolezen na preživetje.

Literatura

1. Diets IJ, Nagtegaal ID, Loeffen J, de Blaauw I, Waanders E, Hoogerbrugge N et al. Childhood neuroendocrine tumours: a descriptive study revealing clues for genetic predisposition. *Br J Cancer* 2017; 116(2): 163–8.
2. Abreu RPN da S. Appendiceal neuroendocrine tumors: approach and treatment. *J Coloproct* 2018; 38(04): 337–42.
3. Pape UF, Niederle B, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Kianmanesh R et al. ENETS Consensus guidelines for neuroendocrine neoplasms of the appendix (excluding goblet cell carcinomas). *Neuroendocrinol* 2016; 103(2): 144–52.
4. Panek M, Szymczak M, Stepaniuk M, Górecki W, Gawłowska-Marciniak A, Wolak P et al. Radical surgical treatment of neuroendocrine tumors of the appendix in children - a Polish multicenter study. *Arch Medical Sci* 2021; 17(4): 1128–31.
5. Andriani E, Lamberti G, Alberici L, Ricci C, Campana D. An update on appendiceal neuroendocrine tumors. *Curr Treat Opt Oncol* 2023; 24(7): 742–56.
6. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, Woltering EA, Jensen RT, Goldsmith SJ et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2010; 39(6): 753–66.
7. Pelizzo G, La Riccia A, Bouvier R, Chappuis JP, Franchella A. Carcinoid tumors of the appendix in children. *Ped Surg Int* 2001; 17(5–6): 399–402.
8. Ranaweera C, Brar A, Somers GR, Sheikh F, Pierro A, Zani A. Management of pediatric appendiceal carcinoid: a single institution experience from 5000 appendectomies. *Ped Surg Int* 2019; 35(12): 1427–30.
9. Kaltsas G, Walter T, Knigge U, Toumpanakis C, Santos AP, Begum N et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for appendiceal neuroendocrine tumours (aNET). *J Neuroendocrinol* 2023; 35(10).
10. de Lambert G, Lardy H, Martelli H, Orbach D, Gauthier F, Guérin F. Surgical management of neuroendocrine tumors of the appendix in children and adolescents: a retrospective French multicenter study of 114 cases. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63(4): 598–603.
11. Duess JW, Lange A, Zeidler J, Blaser J, Dingemann C, Ure BM et al. Appendiceal carcinoids in children - prevalence, treatment and outcome in a large nationwide pediatric cohort. *Medicina* 2022; 59(1).
12. Njere I, Smith LL, Thuraiyasa D, Malik R, Jeffrey I, Okoye B et al. Systematic review and meta-analysis of appendiceal carcinoid tumors in children. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65(8): e27069.
13. Vandevelde A, Gera P. Carcinoid tumours of the appendix in children having appendicectomies at Princess Margaret Hospital since 1995. *J Pediatr Surg* 2015; 50(9): 1595–9.
14. Sağ S, Kemal Oktan B. Management of pediatric appendiceal carcinoid tumor: a single-center experience. *Turk J Oncol* 2021.
15. Mandhan P, Ismail FAH, Ali MJ, Soofi ME. Appendicular neuroendocrine tumors in children. *Surg Sci* 2014; 05(06): 246–51.

16. Muñoz de Nova JL, Hernando J, Sampedro Núñez M, Vázquez Benítez GT, Triviño Ibáñez EM, Del Olmo García MI et al. Management of incidentally discovered appendiceal neuroendocrine tumors after an appendectomy. *World J Gastroenterol* 2022; 28(13): 1304–14.
17. Wu H, Chintagumpala M, Hicks J, Nuchtern JG, Okcu MF, Venkatramani R. Neuroendocrine tumor of the appendix in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017; 39(2): 97–102.
18. Dall'Igna P, Ferrari A, Luzzatto C, Bisogno G, Casanova M, Alaggio R et al. Carcinoid tumor of the appendix in childhood: the experience of two Italian institutions. *J Pediatric Gastroenterol Nutrition* 2005; 40(2): 216–9.
19. Mohamed A, Wu S, Hamid M, Mahipal A, Cjkrabarti S, Bajor D et al. Management of appendix neuroendocrine neoplasms: insights on the current guidelines. *Cancers* 2022; 15(1): 295.
20. Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, Graham M, Heaney AP, Herrmann K et al. Appropriate use criteria for somatostatin receptor PET imaging in neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2018; 59(1): 66–74.
21. Sommer C, Gummy Pause F, Diezi M, Rougemont AL, Wildhaber BE. A national long-term study of neuroendocrine tumors of the appendix in children: are we too aggressive? *Eu J Pediatr Surg* 2019; 29(5): 449–57.
22. Corpron CA, Black CT, Herzog CE, Sellin RV, Lally KP, Andrassy RJ. A half century of experience with carcinoid tumors in children. *Am J Surg* 1995; 170(6): 606–8.
23. Volpe A, Willert J, Ihnken K, Treyner E, Moss RL. Metastatic appendiceal carcinoid tumor in a child. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34(3): 218–20.
24. Fallon SC, Hicks MJ, Carpenter JL, Vasudevan SA, Nuchtern JG, Cass DL. Management of appendiceal carcinoid tumors in children. *J Surg Res* 2015; 198(2): 384–7.
25. Virgone C, Cecchetto G, Alaggio R, Ferrari A, Bisogno G, Conte M et al. Appendiceal neuroendocrine tumours in childhood: Italian TREP project. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58(3): 333–8.
26. Kim SS, Kays DW, Larson SD, Islam S. Appendiceal carcinoids in children--management and outcomes. *J Surg Res* 2014; 192(2): 250–3.
27. Assadi M, Kubiak R, Kaiser G. Appendiceal carcinoid tumors in children: does size matter? *Med Pediatr Oncol* 2002; 38(1): 65–6.
28. Svendsen LB, Bülow S. Carcinoid tumours of the appendix in young patients. *Acta Chir Scand* 1980; 146(2): 137–9.
29. Parikh PP, Perez EA, Neville HL, Hogan AR, Sola JE. Nationwide overview of survival and management of appendiceal tumors in children. *J Pediatr Surg* 2018; 53(6): 1175–80.
30. Cernaianu G, Tannapfel A, Nounla J, Gonzalez-Vasquez R, Wiesel T, Tröbs RB. Appendiceal carcinoid tumor with lymph node metastasis in a child: case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2010; 45(11): e1–5.
31. Boxberger N, Redlich A, Böger C, Leuschner I, von Schweinitz D, Dralle H et al. Neuroendocrine tumors of the appendix in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(1): 65–70.
32. Madani A, van der Bilt JDW, Consten ECJ, Vriens MR, Borel Rinkes IHM. Perforation in appendiceal well-differentiated carcinoid and goblet cell tumors: impact on prognosis? A systematic review. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(3): 959–65.
33. Alexandraki KI, Kaltsas G, Grozinsky-Glasberg S, Oleinikov K, Kos-Kudla B, Kogut A et al. The effect of prophylactic surgery in survival and HRQoL in appendiceal NEN. *Endocrin* 2020; 70(1): 178–86.

Neža Salobir, dr. med.

(kontaktna oseba / *contact person*)

Zdravstveni dom Ljubljana,

Ljubljana, Slovenija

neza.salobir@zd-lj.si

prof. dr. Janez Jazbec, dr. med.

Klinični oddelek za otroško

hematologijo in onkologijo, Pediatrična

klinika, Univerzitetni klinični center

Ljubljana, Ljubljana, Slovenija in

Katedra za pediatrijo, Medicinska

fakulteta, Univerza v Ljubljani,

Ljubljana, Slovenija

Jože Maučec, dr. med.

Klinični oddelek za otroško kirurgijo,

Kirurška klinika, Univerzitetni klinični

center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

prispelo / *received*: 27. 5. 2024

sprejeto / *accepted*: 5. 11. 2024

Salobir N, Jazbec J, Maučec J. Nevroendokrini tumorji slepiča pri otrocih in mladostnikih. *Slov Pediatr* 2024; 31(4): 174–179. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2024-4-01>.