

# Učestalost sinkronih i metakronih neoplazija kod bolesnika s neuroendokrinim tumorom

---

Racetin, Andrea

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:765661>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-03**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Andrea Racetin**

**Učestalost sinkronih i metakronih neoplazija kod bolesnika s  
neuroendokrinim tumorom**



**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad je izrađen na Klinici za patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Borislava Beleva, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS KRATICA

ACTH – adrenokortikotropni hormon

APUD – eng. Amine Precursor Uptake and Decarboxilation

CCK – kolecistokinin

CgA – kromogranin

CTC – cirkulirajuće tumorske stanice

CT – kompjutorizirana tomografija

DOTATATE – DOTAO Phe1, Tyr 3-oktreotat

ECL – stanice nalik enterokromafinim (eng. enterochromaffin – like cells)

ENETS – The European Neuroendocrine Tumor Society

FGF – faktor rasta fibroblasta

FOLFIRI – folna kiselina + 5 – fluorouracil + irinotekan

FOLFIRINOX - folna kiselina + 5 – fluorouracil + irinotekan + oksalplatina

GEP – NET – gastroenteropankreatični neuroendokrini tumor

GHRH – hormon koji otpušta hormon rasta

5 – HIAA – 5 – hidroksi – indol – octena kiselina

HIF – hipoksijom induciran faktor

IPP – inhibitor protonske pumpe

MEN -1 – multipla endokrina neoplazija 1

MR – magnetska rezonancija

mTOR – eng. mammalian target of rapamycine

NEC – neuroendokrini karcinom

NEN – neuroendokrine neoplazme

NET – neuroendokrini tumor

NF1 – neurofibromatoza 1

NSE – neuron specifična enolaza

OS – eng. overall survival; ukupno preživljenje

PDGF – trombocitni faktor rasta

PFS – eng. progression free survival; preživljenje bez napredovanja bolesi

pNET – neuroendokrini tumor gušterače

PP – pankreatični polipeptid

Ppom – gušteračin polipeptidno secernirajući tumor

Pro – GRP – progastrin otpuštajući peptid

PRRT – radiopeptidna terapija analogima somatostatina

PTH – paratiroidni hormon

RTG – rendgenogram

SEER – Surveillance Epidemiology and End Results

SPM – second primary malignancy; drugi primarni tumor

SSA – sintetički analogi somatostatina

SSTR – somatostatinski receptori

TGF – beta – transformirajući čimbenik rasta beta

TSC-1 – tuberozna skleroza 1

VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta

VHL – Von Hippel-Lindauov sindrom

VIP – vazoaktivni intestinalni polipeptid

ZES – Zollinger – Ellisonov sindrom

# SADRŽAJ

## 1. Sažetak

## 2. Summary

<b>3. Uvod.....</b>	<b>1</b>
<b>3.1. Etiologija.....</b>	<b>1</b>
<b>3.2. Epidemiologija.....</b>	<b>2</b>
<b>3.3. Klasifikacija.....</b>	<b>5</b>
<b>3.4. Klinička slika.....</b>	<b>6</b>
3.4.1 NET želuca.....	7
3.4.2. NET tankog crijeva.....	8
3.4.3. NET crvuljka.....	10
3.4.4. NET debelog crijeva.....	11
3.4.5. NET rektuma.....	11
3.4.6. NET gušterače.....	12
<b>3.5. Dijagnoza.....</b>	<b>14</b>
3.5.1. Tumorski markeri.....	14
3.5.2. Slikovne metode.....	17
<b>3.6. Liječenje.....</b>	<b>18</b>
3.6.1. Kirurško liječenje.....	18
3.6.2. Analози somatostatina.....	21
3.6.3. Kemoterapija.....	22
3.6.3. Radiopeptidna terapija analozima somatostatina.....	23

<b>3.7. NET i sinkrone ili metakrone neoplazije.....</b>	<b>24</b>
<b>4. Cilj rada.....</b>	<b>28</b>
<b>5. Materijali i metode.....</b>	<b>29</b>
<b>6. Rezultati .....</b>	<b>30</b>
<b>7. Rasprava.....</b>	<b>36</b>
<b>8. Zaključak.....</b>	<b>39</b>
<b>9. Zahvale.....</b>	<b>40</b>
<b>10. Popis literature.....</b>	<b>41</b>
<b>11. Životopis.....</b>	<b>50</b>



## 1. Sažetak

Učestalost sinkronih i metakronih neoplazija kod bolesnika s neuroendokrinim tumorima; Andrea Racetin

Neuroendokrini tumori (NET) su tumori koji nastaju iz neuroendokrinih stanica koje čine tzv. difuzni neuroendokrini sustav smješten u sluznici različitih organa. Najčešće su lokalizirani u probavnom i bronhopulmonalnom sustavu te se češće pojavljuju sporadično.

NET-ovi se povezuju s povećanom učestalošću razvoja drugih primarnih tumora (eng. second primary malignancy ili SPM) koji se s obzirom na vrijeme nastanka mogu podijeliti u sinkrone ili metakrone. Sinkroni tumori su oni koji nastaju unutar 6 mjeseci od dijagnoze NET-a, a metakroni oni koji nastaju > 6 mjeseci prije ili nakon dijagnoze NET-a. U ovom radu pretražili smo arhivu Kliničkog bolničkog centra Zagreb u razdoblju od 2000. do 2021. godine i zabilježili sve bolesnike s NET-om. Analizom dokumentacije pronašli smo 201 bolesnika s NET-om. Pronađena su 41 dodatna tumora kod 37 (od ukupno 201) bolesnika s NET-om. U 12 (29.3%) slučajeva radilo se o sinkronim, a u 29 (70.7%) slučajeva o metakronim neoplazijama. Najzastupljenije su bile neoplazije probavnog sustava (21 slučaj, 51.2%) i mokraćno – spolnog sustava (9 slučajeva, 21.9%). Zaključno, u skupini od 201 bolesnika s NET-om pronađena je prevalencija sinkronih i metakronih tumora od 17.9%, što ukazuje na to da prisutnost dodatnih primarnih tumora kod bolesnika s NET-om nije rijetkost i to treba imati u vidu tijekom dijagnostike, terapije i praćenja bolesnika.

**Ključne riječi:** neuroendokrini tumori, drugi primarni tumori, sinkroni tumori, metakroni tumori

## 2. SUMMARY

Frequency of synchronous and metachronous neoplasia in patients with neuroendocrine tumors; Andrea Racetin

Neuroendocrine tumors (NET) are tumors arising from neuroendocrine cells that form so-called diffuse neuroendocrine system located in the mucosa of various organs. They are mostly localized in the digestive and bronchopulmonary tracts and more often appear sporadically. NETs are associated with an increased incidence of developing other primary tumors (second primary malignancy or SPM), which can be divided, depending on the time of onset, into synchronous or metachronous. By definition, synchronous tumors develop within 6 months of NET diagnosis and metachronous tumors are those that arise > 6 months before or after NET diagnosis. In this thesis, we analyzed the archives of University Hospital Centre Zagreb in the period from 2000. to 2021., and recorded all patients with NET diagnosis. By analyzing the documentation, 201 patients with NET were found. Also, 41 second primary tumors were found in 37 (out of a total of 201) patients with NET. In 12 (29.3%) cases they were synchronous and in 29 (70.7%) cases metachronous. The most common localization of SPM were digestive (21 cases, 51.2%) and urogenital system (9 cases, 21.9%). To conclude, in a group of 201 patients with NET, the prevalence of synchronous and metachronous tumors was 17.9%, which indicates that the presence of SPM in patients with NET is not rare and should be taken into consideration during diagnosis, therapy and follow up.

Key words: neuroendocrine tumors, second primary malignancy, synchronous tumors, metachronous tumors

### **3. UVOD**

#### **3.1. Etiologija**

Neuroendokrini tumori (NET) su tumori koji nastaju iz endokrinih stanica s određenim obilježjima neurona, koje čine tzv. difuzni neuroendokrini sustav smješten u sluznici različitih organa. Upravo je difuzna raspršenost stanica ovog sustava specifično obilježje NET-a, a sama lokalizacija primarnog sijela značajno određuje biološku narav stanica odnosno tumora. (1)

Neuroendokrine stanice prvi je prepoznao i opisao Nicholas Kultschitsky istaknuvši njihov afinitet za kromove i soli srebra (enterokromafilne i argentofilne stanice) te njemu u čast nazvane su Kultschitskyjeve stanice. Stanice difuznog neuroendokrinog sustava mogu se podijeliti u dvije glavne kategorije: one koje izlučuju svoje produkte putem vezikula u krv s učinkom na cijelo tijelo tzv. „prave“ neuroendokrine stanice i one koje imaju ograničeni dijametar učinaka na okolno tkivo, ostvarujući svoj učinak parakrino putem izdanaka nalik na dendrite. (2) Ovi tumori nazivaju se i tumorima tzv. APUD stanica (eng. Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) jer sadržavaju granule i imaju sposobnost lučenja neurotransmitera. Mreža neuroendokrinih stanica najgušća je unutar sluznice gastrointestinalnog i bronhopulmonalnog sustava što je u korelaciji učestalošću pojavnosti s obzirom na sijelo. (3)

Značajniji napredak u razumijevanju NET-ova pripisujemo Siegfriedu Oberdorferu koji je 1907. godine uveo termin „Karzinoid Tumoren“ odnosno nalik karcinomu (eng. carcinoid like tumor) za morfološki različite vrste intestinalnih neoplazmi koji se ponašaju kao benigni tumori iako mikroskopski podsjećaju na maligne tumore. (4)

Poveznica između znanja o strukturi i funkciji neuroendokrinih stanica i tumora nalik karcinomima koje je opisao Oberdorfer nastupila je tek 1948. izolacijom serotonina (5-HT) i potom godinu kasnije identifikacijom ovog biogenog amina unutar ilealnog karcinoida čime je potvrđeno da je serotonin odgovoran za nastanak simptoma tzv. karcinoidnog sindroma.(5,6) S obzirom na mogućnost lučenja peptidnih hormona i biogenih amina razlikujemo nefunkcionalne i funkcionalne tumore.

Funkcionalni tumori sintetiziraju i luče prekomjernu količinu serotonina i drugih biološki aktivnih tvari (bradikinin, histamin, prostaglandine i različite peptidne tvari kao npr. tvar P). Učinak tih tvari očituje se kao karcinoidni sindrom, a bolesnici u mokraći izlučuju povišenu količinu 5 – hidroksi – indol – octene kiseline, produkta metabolizma serotonina.

NET-ovi su najčešće dobro diferencirani sporo rastući tumori benignog ponašanja, a rjeđe je riječ o neuroendokrinim karcinomima (NEC, eng. neuroendocrine carcinoma) koje prati invazivni rast, češća učestalost metastaza i lošija prognoza.

Povijesno gledano dobro diferencirani NET-ovi nazivali su se karcinoidima što je dovelo do brojnih zabuna između kliničara i patologa. Danas je termin karcinoid rezerviran isključivo za funkcionalne tumore koji zbog lučenja svojih produkata uzrokuju hipersekrecijske sindrome, a prema stupnju tumora radi se o gradusu I-tumorima.

### **3.2. Epidemiologija**

Neuroendokrini tumori (NET) su heterogena, relativno rijetka skupina tumora koja čini oko 0.5% svih malignih tumora s incidencijom od 5.86 na 100 000 ljudi godišnje s nešto višom učestalošću u žena od 2.5:1.(7,8) Iako većinu ovih tumora karakterizira spori rast

i indolentni tijek bolesti, 10 – 20 % slučajeva čine neuroendokrini karcinomi (NEC) za koje je tipičan visok stupanj proliferacije i brzo napredovanje bolesti.(9) Stoga je najispravnije govoriti o NEN-u (neuroendokrine neoplazme), kao sveukupnoj grupi neuroendokrinih tumora.

Učestalost NET-ova je u stalnom porastu što je vjerojatno posljedica demografskog starenja stanovništva ali i razvoja endoskopskih i radioloških metoda dijagnostike te posljedično, otkrivanja manjih tumora relativno indolentnog kliničkog tijeka koji često ne uzrokuju smetnje kroz duži niz godina.

Prema podacima SEER-a (eng. Surveillance Epidemiology and End Results) dobivenih na temelju 22,744 registrirana gastroenteropankreatična NET-a (GEP NET ) u razdoblju između 1975. i 2012., bilježi se porast učestalosti u svim dobnim skupinama, ali i razlike u porastu učestalosti među pojedinim dobnim skupinama. Najveći porast stope incidencije uočen je kod pacijenata koji pripadaju dobnoj skupini > 70 godina, gdje stope incidencije dosežu 16 – 17 slučajeva na 100 000 ljudi. (10)

NET- ovi su najčešće lokalizirani unutar gastrointestinalnog (55%) i bronhopulmonalnog trakta (30%), ali u literaturi su opisane i neke rjeđe lokalizacije kao što su NET-ovi dojke, grkljana, timusa i mokraćnog mjehura. (11) S obzirom na primarno sjelo, NET-ovi gastrointestinalnog sustava najčešće su lokalizirani u tankom crijevu (30.8%), rektumu (26.3%), kolonu (17.6%), gušterači (12.1%) i crvuljku (5.7%). (12) U trenutku dijagnoze 12-22% pacijenata ima metastatsku bolest. (7)

Žene su podložnije razvoju NET-a lokaliziranog u želucu, crvuljku i cekumu, dok su tumori lokalizirani u duodenumu, jejunumu, ileumu i rektumu češći kod muškaraca.(13) Također, uočena je i etnička varijabilnost, pa se tako NET-ovi tankog crijeva, crvuljka i

kolona najčešće javljaju u bijelaca, a NET-ovi rektuma su češći kod crnaca i pripadnika žute rase.

Predominantno se pojavljuju sporadično, a bolesnici s pozitivnom obiteljskom anamnezom srodnika u prvom koljenu imaju 3.6 puta povećan rizik za razvoj NET-a (14) Također, opisana je pojava NET-ova u sklopu različitih sindroma kao što su sindrom multiple endokrine neoplazije 1 (MEN1), Von Hippel – Lindauov sindrom (VHL), u sklopu tuberozne skleroze i neurofibromatoze 1 (NF1).

Hereditarni oblici NET-a

MEN-1 sindrom je autosomno dominantni nasljedni sindrom koji nastaje kao posljedica mutacije MEN-1 gena koji kodira nuklearni protein menin zaslužan za regulaciju transkripcije prilikom remodeliranja kromatina. Klinički, ovaj se sindrom očituje pojavom neuroendokrinih tumora adenohipofize, paratiroidnih žlijezda i gušterače. NET-ovi gušterače koji nastaju u sklopu MEN-1 sindroma najčešće su multicentrični gastrinomi.

(15)

VHL sindrom je autosomno dominantan nasljedni sindrom uzrokovan mutacijom VHL gena koji kodira protein uključen u razgradnju alfa podjedinice hipoksijom induciranoog faktora (HIF). Manjak razgradnje alfa podjedinice HIF-a rezultira nekontroliranom proizvodnjom citokina kao što su vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) i trombocitni faktor rasta (PDGF). Bolesnici s ovom mutacijom imaju predispoziciju za razvoj različitih tumora kao što su tumor svijetlih stanica bubrega (eng. clear cell), feokromocitom,

hemangioblastom, paragangliom i NET-ovi gušterače koji se javljaju u oko 10% bolesnika. (16)

Tuberozna skleroza je autosomno dominantni nasljedni poremećaj uzrokovan mutacijom TSC 1 ili TSC 2 gena, koji kodiraju proteine hamartin i tuberin. Udruženi, navedeni proteini inhibiraju pojedine kontrolne točke mTOR signalnog puta (eng. mammalian target of rapamycin), pa u prisutnosti mutacije dolazi do dezinhibicije, nestabilnosti genoma i razvoja tumora. Dolazi do razvoja tumora niskog gradusa i hamatoma u brojnim organima uključujući mozak, srce, kožu, oči, bubreg, pluća i jetru. NET-ovi gušterače u sklopu ovog sindroma opisani su samo u oko 1-5% slučajeva.(17)

NF1 ili von Recklinghausenova bolest je autosomno dominantni nasljedni neurokutani sindrom uzrokovan mutacijom istoimenog gena koji kodira protein, neurofibromin, uključen u regulaciju mTOR signalnog puta. Klinički se manifestira pojavom ubikvitarnih neurofibroma, multipli mrlja kože boje bijele kave tzv. cafe-au-lait te povećanom sklonošću razvoju glioma, mijeloidnih leukemija, feokromocitoma i NET-ova gušterače. (18)

### **3.3. Klasifikacija**

NEN-ovi su se tradicionalno dijelili na tumore prednjeg (jednjak, želudac, proksimalni duodenum, jetra i gušterača), srednjeg (distalni duodenum, jejunum, ileum, uzlazni kolon i proksimalne 2/3 poprečnog kolona) i stražnjeg crijeva (distalna trećina poprečnog kolona, silazni kolon, sigmoidni kolon i rektum).

Također, NET-ovi se mogu podijeliti u dobro diferencirane i slabo diferencirane tumore na temelju morfologije stanica iz kojih su nastali te markera na njihovoj površini kao što je Ki-67 i mitotičkog indeksa. Tumore G1 karakterizira broj mitozu  $<2$  i Ki-67  $<2\%$ , tumore G2 broj mitozu između 2 i 5 te Ki-67 između 2-20%, a tumore G3 broj mitozu  $>5$  i Ki-67  $>20\%$ . Najnepovoljniji oblik neuroendokrinih neoplazmi su neuroendokrini karcinomi, skraćeno NEC, koji obuhvaćaju skupinu slabo diferenciranih NET-ova koje prati brže napredovanje bolesti i lošija prognoza, a morfološki se dalje mogu podijeliti na 2 skupine: „large cell“ (velikostanični) i „small cell“ (malostanični) NEC.

NEN-ovi se zavisno o sposobnosti lučenja različitih neuropeptida i hormona mogu podijeliti u nefunkcionalne i funkcionalne. Većina NET-ova su nefunkcionalni tj. nemaju sekretornu sposobnost te su najčešće slučajem nalaz prilikom endoskopskih pretraga zbog drugih indikacija ili se očituju učinkom mase te kompresijom okolnih struktura. S druge strane, funkcionalni NET-ovi imaju sposobnost sinteze i izlučivanja različitih neuropeptida te posljedično dovode do različitih sindroma prepoznatljive kliničke slike.

### **3.4. Klinička slika**

Neuroendokrini tumori opisani su u velikom broju organa, međutim najčešće se javljaju unutar gastrointestinalnog i bronhopulmonalnog trakta.



### 3.4.1. NET želudca

Neuroendokrini tumori želudca nastaju iz subepitelnih ECL stanica tj. stanica nalik enterokromafinim (eng. enterochromaffin – like cells) koje luče histamin. Na temelju kliničkih i histoloških karakteristika mogu se podijeliti u tri skupine.

Tip 1 češće se javlja kod bolesnika s kroničnim atrofičnim gastritisom te čini oko 80% NET-ova želudca.(19) Patofiziološki, kronični manjak želučane klorovodične kiseline prisutan u kroničnom atrofičnom gastritisu potiče antralne G stanice na hipersekreciju gastrina što rezultira hiperplazijom neuroendokrinih stanica želudca i posljedično pojavi multifokalnih polipoidnih NET-ova želudca. Ovi tumori su uglavnom benigni, indolentnog tijeka bolesti, nefunkcionalni i asimptomatski. Liječenje uključuje polipektomiju i redovite endoskopske kontrole svakih 12 do 24 mjeseci, a u fazi istraživanja je i konzervativno liječenje pomoću netazepida, oralnog antagonista gastrinskih i kolecistokininskih receptora (CCK) (20)

Tip 2 čini 5% želučanih NET-ova i povezuje se sa hipergastrinemijom u podlozi koje se najčešće nalazi gastrinom u sklopu sindroma multiple endokrine neoplazije 1 (MEN1).(21) Patofiziološki, hipergastrinemija stimulira ECL stanice što rezultira razvojem ovog tipa tumora, a zbog istodobne stimulacije parijatalnih stanica želudca dolazi do hiperprodukcije klorovodične kiseline i pojave multiplih peptički ulkusa. Posljedično, ovi bolesnici se obično prezentiraju simptomima Zollinger – Ellisonovog sindroma kao što su proljev, žgaravica i bol u truhu. Tumori su uglavnom malih dimenzija, multifokalni, neagresivnog tijeka te uglavnom spontano regresiraju liječenjem gastrinoma.(22)

Tip 3 tumori pojavljuju se u manje od 15% slučajeva i imaju veći maligni potencijal od prethodna dva tipa tumora.(23) Pojavljuju se sporadično, najčešće solitarno, većih su dimenzija i nisu posljedica gastrinske hiperprodukcije. Za razliku od tipa 1 i 2 koji proizvode serotonin, ovi tumori zbog manjka enzima koji konvertira 5-hidroksitriptofan (5-HTP) u serotonin (5-HT) skloni su razvoju atipičnog karcinoidnog sindroma. Atipični karcinoidni sindrom klinički se očituje hipotenzijom, suženjem očiju, edemom, bronhokonstrikcijom te pojavom crvenog, pjegavog izrazito pruritičnog osipa za razliku od difuznog osipa koji se javlja kod tipičnog karcinoidnog sindroma.

#### 3.4.2. NET tankog crijeva

NET-ovi tankog crijeva najčešći su NET-ovi (45%) te potječu iz intraepidermalnih neuroendokrinih stanica koje čine difuzni neuroendokrini sustav crijeva.(24)

Najčešće primarno sijelo NET-ova tankog crijeva je terminalni ileum.(25) U trenutku postavljanja dijagnoze oko 25% bolesnika ima multifokalne tumore, obično lokalizirani na manjoj međusobnoj udaljenosti.(26) Klinički se mogu prezentirati kao bol u abdomenu koja može biti udružena s intestinalnom opstrukcijom i razvojem znakova akutnog abdomena. Također, mogu biti i slučajan nalaz prilikom radiografskih ili endoskopskih dijagnostičkih postupaka kojima je pacijent podvrgnut zbog drugih indikacija.

Iako je učestalost pojave metastaza u korelaciji s veličinom tumora, pojedina istraživanja pokazuju da i tumori manji od 1 cm u promjeru pokazuju tendenciju metastaziranja. Jetra, mezenterij i peritoneum česta su sijela metastaza. Od kliničke važnosti potrebno je istaknuti metastaze u limfne čvorove smještene u korijenu

mezenterija koji mogu dovesti do razvoja fibroze te posljedičnog savijanja crijeva i crijevne ishemije. NET-ovi srednjeg crijeva (jejunuma i ileuma) češće su funkcionalni u odnosu na NET-ove duodenuma. Uznapredovali funkcionalni tumori proizvode serotonin i druge vazoaktivne tvari uzrokujući karcinoidni sindrom. Primarni tumori crijeva svoje produkte luče u portalnu cirkulaciju te oni dolaskom u jetru bivaju inaktivirani jetrenim enzimima. Međutim, u prisutnosti jetrenih metastaza funkcionalnih tumora, serotonin se luči u sistemsku cirkulaciju te dovodi do razvoja kliničke slike karcinoidnog sindroma. Učestalost karcinoidnog sindroma je 5-7% bolesnika te je praćen lošijom prognozom.(27, 28) Istraživanje koje je uključivalo 91 pacijenta za tipičnim karcinoidnim sindromom pokazalo je da se proljev javlja u 73% slučajeva, crvenilo u 65%, a bronhospazam u 8 % slučajeva.(29) Proljev nastaje kao posljedica hipersekrecije serotonina i stimulacija serotonininskih 2A receptora, a crvenilo se primarno prepisuje djelovanju prostaglandina i tahikinina uključujući tvar P i kalikrein, tipično se javlja na licu, vratu i gornjem dijelu toraksa i može biti inducirano konzumacijom alkohola, stresom, izrazito začinjenom i hranom bogatom tiraminom. Serotoninški receptori su također eksprimirani na subendokardijalnim stanicama srčanih zalistaka što može rezultirati razvojem karcinoidne bolesti srca. Tipično se javlja kod bolesnika s povišenim serumskim razinama serotonina koji dovode do fibroze desnostranih srčanih zalistaka dovodeći do trikuspidalne regurgitacija i pulmonalne stenoze. Zahvaćenost lijeve strane srca nije tipična budući da se većina serotonina metabolizira prolaskom kroz pluća. Također se može javiti hipoproteinemija zbog nedostatka triptofana koji se troši za tumorsku sintezu serotonina, a budući da je sinteza

niacina također ovisna o triptofanu, mogu se pojaviti i simptomi nalik pelagri kao što su dermatitis i demencija.

Učestalost karcinoidne bolesti srca je u padu što se prepisuje sve češćoj uporabi inhibitora serotoninskih receptora u terapiji.

### 3.4.3. NET crvuljka

Smatra se da NET-ovi crvuljka potječu od subepitelnih endokrinih stanica lamine propriae mukoze i submukoze. Najčešća su vrsta tumora crvuljka s vrhuncem incidencije između 4. i 5. desetljeća života.(30) Češće se dijagnosticiraju u žena što se objašnjava većom učestalošću dijagnostičkih laparoskopija zbog šarolike diferencijalne dijagnoze boli u abdomenu kod premenopausalnih žena koja uključuje čitav niz ginekoloških i neginekoloških stanja.

Dijagnoza NET-ova crvuljka se uglavnom postavlja postoperativno tj. najčešće su slučajni nalazi tijekom apendektomije. Pojedina istraživanja govore o učestalosti NET-a crvuljka u 1/300 apendektomiranih uzoraka.(31) Najčešće su lokalizirani u distalnoj trećini crvuljka (75%), potom u srednjoj, a manje od 10% je lokalizirano na bazi crvuljka. Većinom su benigni, a karcinoidni sindrom se javlja veoma rijetko (<1%).(32)

Maligni potencijal ovih tumora povezan je s veličinom, smatralo se da tumori manji od 2 cm ne metastaziraju pa se apendektomija smatrala i definitivnom terapijom, dok se kod tumora većih od 2 cm predlaže uz apendektomiju napraviti i desnu hemikolektomiju.

Ipak, novija istraživanja opisuju lokoregionalne i udaljene metastaze i kod pacijenata s tumorom promjera 1-2 cm.(33) Naime, uočeno je da na sklonost metastaziranju osim

veličine značajnu ulogu ima lokalizacija tumora (tumori lokalizirani na bazi crvuljka češće metastaziraju), limfovaskularna i ekstenzivna invazija mezoappendiksa.

#### 3.4.4. NET debelog crijeva

Smatra se da potječu iz epitelnih endokrinih stanica difuznog neuroendokrinog sustava crijeva. Prema učestalosti riječ je o rijetkim tumorima koji čine <11% svih NET-ova te <1% svih tumora debelog crijeva.(34,35) Najčešće se javljaju između 5. i 6. desetljeća života.(36) Klinički su nespecifični, očituju se simptomima kao što su abdominalna bol, anoreksija i gubitak na tjelesnoj masi. Podaci iz višestrukih studija ukazuju na prosječno zakašnjelo postavljanje dijagnoze s veličinom tumora oko 5 cm u trenutku otkrivanja. Također, u trenutku dijagnoze 2/3 bolesnika ima lokalne (nodalne) ili udaljene metastaze rezultirajući ukupnim petogodišnjim preživljenjem od 25 do 41%.(37)

#### 3.4.5. NET rektuma

Kao i NET-ovi tankog i debelog crijeva i ovi tumori potječu iz endokrinih stanica difuznog neuroendokrinog sustava crijeva. Međutim, za razliku od tumora tankog i debelog crijeva koji češće luče serotonin, tumori rektuma izlučuju glukagon i glicetin stoga se ne prezentiraju simptomima karcinoidnog sindroma. Većinom su asimptomatski i slučajan nalaz prilikom endoskopije, često su manjih dimenzija i submukozno smješteni. Pacijenti sa simptomima tipično se prezentiraju rektalnom boli, krvarenjem ili konstipacijom. Metastatski potencijal usko je povezan s veličinom tumora pa tako tumori manji od 1 cm rijetko metastaziraju dok su metastaze limfnih čvorova i jetra prisutne u oko 70% slučajeva s tumorom većim od 2 cm.(38)

### 3.4.6. NET gušterače

NET-ovi gušterače (pNET) su tumori koji nastaju iz otočastih stanica gušterače a mogu biti funkcionalni i nefunkcionalni. Većina tj. 90% pNET-ova nisu hormonski aktivni.(39) Istraživanja pokazuju da su nefunkcionalni tumori povezani s lošijom prognozom u odnosu na funkcionalne, što je vjerojatno rezultat kasnije dijagnoze. Funkcionalni tumori gušterače uključuju:

#### Inzulinom

Najčešći podtip funkcionalnog pNET-a, s godišnjom učestalošću od 0.5 / 100 000 stanovnika.(40) Inzulinomi nastaju iz beta stanica gušteričnih otočića, uglavnom su manji od 2 cm, solitarni i pokazuju niski maligni potencijal. Mogu se pojaviti sporadično ili u sklopu sindroma MEN1. Zbog sekrecije inzulina klinički se prezentiraju tipičnom „Whipple trijadom“ koja uključuje simptomatsku hipoglikemiju, nalaz niske razine glukoze u krvi i poboljšanje stanja nakon primjene glukoze.

#### Gastrinom

Drugi po učestalosti funkcionalni pNET nakon inzulinoma, najčešće se javljaju u starijih muškaraca, maligni su te uzrokuju nastanak Zollinger – Ellisonovog sindroma (ZES) kojeg karakteriziraju multipli peptički ulkusi i proljev. Hipergastrinemija stimulira parijetalne stanice na proizvodnju klorovodične kiseline, a prelijevanjem viška kiseline iz

želudca u tanko crijevo može dovesti do razvoja proljeva. U 25 % slučajeva javlja se u sklopu MEN 1 sindroma. (41,42)

Ppom (gušteračin polipeptidno secernirajući tumor)

Treći po učestalosti pNET. Za razliku od gastrinoma, glukagonoma ili vipoma ovi tumori nisu povezani s razvojem kliničkih sindroma. Pacijente s ovim tumorom karakterizira veliki gubitak na težini, žutica i abdominalna bol.

Vipom

Ove tumore karakterizira lučenje vazoaktivnog intestinalnog polipeptida (VIP) koji stimulira intestinalnu sekreciju i inhibira apsorpciju vode i elektrolita. Posljedično, Vipomi su povezani s profuznim, vodenastim proljevom i elektrolitskim disbalansom koju uključuje hipokalemiju i aklorhidriju (Verner – Morrison sindrom). Također se može javiti u sklopu MEN1 sindroma.

Glukagonom

Zbog proizvodnje glukagona ovi se tumori klinički očituju tzv. „glukagonom sindromom“ kojeg karakterizira prisutnost simptoma opisanih kao 4D: dijabetes, dermatitis (nekrolitički migrirajući eritem), duboka venska tromboza i depresija.

Somatostatinom

Ovi tumori čine najrjeđi podtip pNET-a. Karakterizira ih hipersekrecije somatostaina, inhibitornog hormona koji suprimira sekreciju gušterače, žuči, želuca i crijeva. Kliničku sliku obilježava trijas simptoma: kolelitijaza, hiperglikemija i steatoreja.

Rjeđe, pNET-ovi mogu izlučivati i druge hormone kao što su adrenokortikotropni (ACTH), paratiroidni (PTH), hormon koji otpušta hormon rasta (GHRH), CCK i serotonin uzrokujući ostale kliničke sindrome.

### **3.5. Dijagnostika**

Dijagnoza neuroendokrinih tumora je multimodalna i temelji se na kliničkoj slici, laboratorijskim mjerenjima prisutnosti i razine tumorskih biomarkera u serumu i/ili urinu, slikovnim metodama kako konvencionalnim tako i funkcionalnim, ali u konačnici se potvrđuje patohistološkom analizom tumorskog tkiva.

#### **3.5.1. Tumorski markeri**

Tumorski biomarkeri su molekule koje proizvode tumorske ili druge stanice organizam kao odgovor na stanice tumora ili druga ne tumorska stanja, a detekcija ovih molekula ili porast njihove koncentracije može biti povezan uz pojavu i rast tumora. Neki biokemijski markeri identificirani u serumu specifični su za pojedini tumor dok su drugi nespecifični i mogu se identificirati u više različitih vrsta tumora.



## Nespecifični tumorski biomarkeri

Kromogranin A (CgA) je sekretorni glikoprotein koji luče neuroni i neuroendokrine stanice, a različite smjernice ga predlažu kao glavni marker za praćenje bolesnika s nefunkcionalnim NET-om. Plazmatske vrijednosti CgA koreliraju sa veličinom tumorske mase, diferencijacijom tumora i sekretornom aktivnošću tumora, a određivanje razine CgA nakon primijenjene specifične terapije može služiti za procjenu terapijskog odgovora i prognoze. Istraživanja su pokazala da povišene vrijednosti CgA nakon terapije ukazuju na lošu prognozu i smanjenje ukupnog preživljenja (OS).(43)

Povišene razine CgA prisutne su kod 60-80% GEP NETova a, lažno pozitivni rezultati javljaju se kod niza ne-tumorskih stanja kao što su upalne bolesti crijeva, pankreatitis, kronični atrofični gastritis te bubrežno i jetreno zatajenje. Povišena razina CgA može biti posljedica terapije inhibitornima protonske pumpe (IPP), kortikosteroidima i analozima serotonina.(44,45,46) Budući da serumske vrijednosti CgA ne ovise o sekreciji serotonina, određivanje ovog biomarkera ima prednost u slučaju rektalnih i bronhalnih NET-ova koji uglavnom ne luče serotonin.

Neuron specifična enolaza (NSE) je glikolitički enzim eksprimiran u neuronima i neuroendokrinim stanicama. Zbog niske osjetljivosti od 31% ne koristi se često u kliničkoj praksi za dijagnozu i praćenje bolesnika s NET-om. Ipak, povišene vrijednosti NSE povezane su sa slabo diferenciranim tumorima i kraćim preživljenjem bez napredovanja bolesti (PFS). (47,48)

Progastrin otpuštajući peptid (ProGRP) je prekursor neuropeptidnog hormona GRP, a često se koristi kao marker za dijagnozu i praćenje bolesnika sa sitno staničnim

karcinomom pluća. ProGRP je biološki aktivan protein koji stimulira proliferaciju stanica te je posljedično povezan sa agresivnijim ponašanjem tumora i lošijom prognozom.

Pankreatični polipeptid (PP) je proteinski biomarker kojeg tipično proizvode normalne stanice otočića gušterače ali i GEP-NET-ovi. Povišen je u oko 40-80% pNET-ova ali i kod tjelovježbe i hipoglikemije. (49,50)

Specifični tumorski biomarkeri

5 – hidroksi-indol-octena kiselina (5-HIAA) je produkt razgradnje serotonina i određuje se u 24 satnom urinu. Budući da se tipično javlja kod tumora koji luče serotonin, mjerenje ovog metabolita indicirano je kod bolesnika sa funkcionalnim tumorom tankog crijeva i simptomima karcinoidnog sindroma.

Ostali specifični tumorski biomarkeri

Funkcionalni NET gušterače koji dovode do razvoja pojedinih kliničkih sindroma povezani su s lučenjem specifičnih biomarkera npr. inzulinom - inzulin i C-peptid, gastrinom – gastrin itd.

Novi tumorski biomarkeri

Zbog limitacija prethodno navedenih tumorskih markera u smislu njihove osjetljivosti i specifičnosti svakodnevno se radi na razvoju novih biomarkera koji bi omogućili otkrivanje tumora u što ranijoj fazi bolesti.

Cirkulirajuće tumorske stanice (CTC) su naziv za tumorske stanice u perifernoj krvi.

Pojedina istraživanja ukazuju da je prisutnost ovih stanica povezana s višim gradusom tumora i većom tumorskom masom. Također, određivanje razine CTC-a nakon provedene terapije usko je povezana s OS, a najbolji prognostički ishod su imali

pacijenti bez detektabilnih CTC nakon terapije. Potencijal ovih stanica za procjenu prognoze još je u fazi istraživanja.

### 3.5.2. Slikovne metode

Slikovne metode koje se koriste u dijagnostici NET-a mogu se podijeliti u konvencionalne i funkcionalne.

Konvencionalne slikovne metode osnova su za određivanje primarne lokalizacije i proširenosti NET-ova.

Metoda prvog izbora za bolesnike sa suspektnim NET-om bronhalnog sustava je rendgenogram (RTG) prsišta s patološkim nalazom u 90% bolesnika. Najčešće je riječ o ograničenoj, centralno lokaliziranoj tvorbi često praćenom post opstrukcijskom pneumonijom.

Zlatni standard za dijagnozu rektalnih, duodenalnih, gastričnih i NET-ova kolona su endoskopske metode tj. gastrokopija i kolonoskopija.

Pri sumnji na pNET indicirani su kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR). Također, MR je pokazao veću osjetljivost za detekciju jetrenih presadnica u odnosu na CT. (51)

Funkcionalne slikovne metode temelje se na tumorskoj sposobnosti da eksprimira somatostatinske receptore (SSTR) te vezanju radioaktivno označenog somatostatinskog analoga oktreetida. Navedena pretraga se naziva SSTR scintigrafija ili Octreoscan, a kao radionuklidi najčešće se koriste jod (I-123) i indij (In-111).

Zadnjih godina u uporabi je i Galij-68-DOTATATE PET/CT zbog veće osjetljivosti, manje ekspozicije radioaktivnom zračenju i kraćeg trajanja pretrage. U studiji koja je

uključivala 131 pacijenta sa suspektnom dijagnozom NET-a, Ga-68-DOTATATE PET/CT je detektirao 95% tumorskih lezija u usporedni s 45% detektiranih konvencionalnim slikovnim metodama i 31% detektiranih Octreoscanom.(52) Bitno je istaknuti da su visoke razine vezanja galija osim kod NET-ova uočene i u slučaju meningeoma, non-Hodgkinovog limfoma, karcinoma dojke, papilarnog karcinoma i adenoma štitnjače.

### **3.6. Liječenje**

Zbog izrazite heterogenosti u morfološkim obilježjima i biološkom ponašanju ove skupine tumora samim time i prognozi bolesti, potreban je multidisciplinarni pristup u liječenju ovih bolesnika. Terapijski protokoli ovise o tome jeli riječ o lokaliziranoj ili metastatskoj bolesti, a budući da je riječ o tumorima indolentnog tijeka koji se u trenutku postavljanja dijagnoze većinom prezentiraju prisutnim metastazama, nerijetko su uz kiruršku resekciju indicirani i drugi modaliteti liječenja kao npr. biološka terapija, kemoterapija, radioterapija ili neke od metoda interventne radiologije kao npr. kemoembolizacija.

#### **3.6.1. Kirurško liječenje**

Metoda izbora za lokalizirane tumore je kirurška resekcija tvorbe u cijelosti, a opseg resekcije ovisi o veličini i lokalizaciji tumora.

Tip 1 NET-a želuca većinom su asimptomatski i otkriveni slučajno prilikom endoskopskih pretraga zbog drugih indikacija. Za tumore veličine između 1 i 2 cm

indicirano je praćenje ili u slučaju pojave simptoma endoskopska resekcija. Kod velikih, multiplih ili rekurentnih tumora indicirana je antrektomija želuca kako bi se eliminirao trofički učinak gastrina.(53,54,55) Liječenje tipa 2 NET-a želuca kompleksnije je zbog veće učestalosti multicentričnih tumorskih lezija i veće stope metastaziranja. Tumori veći od 2 cm u svom najvećem promjeru liječe se gastektomijom.(56,54) Tip 3 NET-ovi želuca agresivnijeg su tijeka i lošije prognoze u odnosu na tip 1 i 2, stoga je kod njih indicirana radikalna gastrektomija kao metoda izbora.(54,57)

NET-ovi tankog crijeva često se prezentiraju metastazama u lokalne limfne čvorove ili mezenterij rezultirajući mezenterijalnom dezmozoplastičnom reakcijom i posljedično fibrozom, ishemijom i crijevnom opstrukcijom. Kao i kod drugih lokalizacija, opseg kirurškog zahvata prvenstveno ovisi o veličini primarnog tumora, lokalizaciji i stadiju bolesti. Za tumore manje od 1 cm bez prisutnosti metastaza u regionalnim limfnim čvorovima, metoda izbora je segmentalna resekcija tankog crijeva u kombinaciji sa pomnim postoperativnom praćenjem bolesnika. Zbog velike učestalosti multifokalnih tumora (oko 25%) obavezno je za vrijeme operacije napraviti palpaciju cijelog tankog crijeva. Ekstenzivniji kirurški zahvat indiciran je kod bolesnika s tumorom većim od 1 cm te u prisutnosti lokoregionalnog širenja u limfne čvorove i mezenterij te uključuje resekciju primarnog tumora s pripadajućim mezenterijem i mezenterijalnim limfnim čvorovima.(58) Kod bolesnika sa karcinoidnim, funkcionalnim tumorom tankog crijeva s prisutnim metastazama također se pristupa resekciji primarnog tumora budući da je dokazan bolji ishod takvih bolesnika u odnosu na bolesnike s metastatskom bolešću bez resekcije primarnog tumora.

Kod bolesnika sa NET-om crvuljka najbolji pokazatelj prognoze je upravo veličina tumora, pa tako i opseg kirurškog liječenja uvelike ovisi o veličini ali i lokalizaciji tumora. Prema dosadašnjim smjernicama, apendektomija je zlatni standard za tumore malih dimenzija (<1 cm). Indikacije za prošireni kirurški zahvat su tumori veličine > 2cm, dokazana invazija limfnih žila, zahvaćenost limfnih čvorova, širenje tumora u mezoapendiks te tumori s izraženim pleomorfizmom stanica i visokim mitotičkim indeksom. Brojna istraživanja ukazuju na činjenicu da 1/3 bolesnika sa tumorom većim od 2 cm u promjeru ima ne zanemariv potencijal za lokoregionalno ili udaljeno širenje bolesti, stoga kod takvih bolesnika desna hemikolektomija predstavlja adekvatnu terapijsku opciju. Glavne rasprave se vode u slučaju tumora dimenzija između 1 i 2 cm. Hemikolektomija bi se trebala razmatrati kao terapijska opcija kod bolesnika koji imaju tumor dimenzije između 1 i 2 cm, a lokaliziran je na bazi crvuljka i pokazuje znakove mezoapendikalne invazije. (59,60,61,62)

Čak 55% bolesnika sa NET-om kolona ima metastatsku bolest u trenutku dijagnoze. Posljedično, metoda izbora kod takvih bolesnika je hemikolektomija udružena s mezenterijalnom resekcijom. U slučaju rektalnih NET-ova manjih od 2 cm koji rijetko metastaziraju dostatna je endoskopska resekcija ili transanalna ekscizija, dok je za tumore veće od 2 cm uz uvjet da nisu prisutne udaljene metastaze indicirana niska anteriorna resekcija ili abdominoperinalna resekcija.(62,63)

Bolesnici sa funkcionalnim pNET-om srednjeg ili visokog gradusa imaju indicaciju za Whipple resekciju ili distalnu pankreatektomiju i splenektomiju ovisno o lokalizaciji tumora. Enukeacija predstavlja alternativnu opciju za male, lokalizirane funkcionalne pNET-ove, a kod bolesnika s malim nefunkcionalnim tumorima gušterače ENETS (The

European Neuroendocrine Tumor Society) smjernice predlažu obrazac „watch and wait“.

Bolesnici s NET-ovima bronhopulmonalnog sustava te održanom rezervnom plućnom funkcijom kandidati su za kiruršku resekciju. Tumori < 2 cm lokalizirani periferno uklanjaju se klinastom ili segmentnom resekcijom plućnog parenhima dok tumori smješteni centralno i >2cm zahtijevaju opsežniji kirurški zahvat kao što je lobektomija ili pneumonektomija.(53)

Kirurška resekcija čini osnovu liječenja bolesnika s lokaliziranim tumorima, međutim osim u kurativne svrhe, kirurško liječenje indicirano je u kod bolesnika sa metastatskom bolešću kao citoreduktivni zahvati koji služe smanjenju tumorske mase. Cilj takvih zahvata nije izlječenje, već kontrola simptoma, smanjenje prekomjerne proizvodnje hormona i poboljšanje kvalitete života bolesnika. Istraživanja su pokazala značajan benefit kod bolesnika s jetrenom metastatskom bolešću, kod kojih su citoreduktivne kirurške metode rezultirale produljenjem 5 godišnjeg preživljenja u oko 70% bolesnika i potpunim nestankom simptoma karcinoidnog sindroma u oko 86% bolesnika. (64)

### 3.6.2. Analizi somatostatina

Somatostatin je peptid koji djeluje kao negativni regulator niza različitih tipova stanica, blokirajući procese kao što su sekrecija hormona, stanični rast i kontrakcija glatkog mišićja. Svoju funkciju, somatostatin ostvaruje vežući se za receptore na površini stanice – somatostatinski receptori 1-5 (SSTR 1-5) i aktivirajući jedan ili više intracelularnih G proteina preko kojih djeluje na nizvodne signalne puteve. Taj potencijal je prepoznat i u liječenju NET-ova, međutim zbog izrazitog kratkog poluvijeka života od

samo 2 minute, somatostatin je zamijenjen sintetičkim analogima somatostatina (SSA) – oktreotidom i lanreotidom. Iako oba SSA pokazuju afinitet za SSTR 2, 3 i 5, terapijski učinak dominantno se odvija aktivacijom SSTR2. Terapijski učinak SSA primarno uključuje smanjenje proizvodnje hormona i posljedično redukciju simptoma funkcionalnih tumora, a proučavan je i njihov učinak na supresiju tumorskog rasta. Brojna istraživanja ukazuju da je regresija tumorske mase dokazana objektivnim slikovnim metodama postignuta u samo 4-5% bolesnika međutim dokazana je značajna stabilizacija rasta tumora u 60% bolesnika. (65)

Nuspojave se pripisuju fiziološkom učinku somatostatina koji uključuje smanjenje kontrakciju žučnog mjehura, stoga je učestalost žučnih kamenaca u bolesnika na terapiji SSA oko 50% što je značajno više u odnosu na opću populaciju. Unatoč visokoj učestalosti, profilaktička kolecistektomija nije indicirana kao samostalan kirurški zahvat, a preporuča se ukoliko je bolesnik podvrgnut kirurškom zahvatu zbog druge indikacije npr. resekcije primarnog tumora ili metastazektomije.

### 3.6.3. Kemoterapija

Primjena kemoterapije u svrhu liječenja NET-ova ovisi primarno o gradusu tumora tj. stupnju diferenciranosti tumorskih stanica i stadiju bolesti. Za razliku od bolesnika sa dobro diferenciranim NET-ova kod kojih se primjena kemoterapije može razmatrati u slučaju brze progresije bolesti, kod slabo diferenciranih tumora ona predstavlja prvu liniju liječenja. Također, dokazano je da dobro diferencirane tumorske stanice slabije reaguju na kemoterapeutike u usporedbi sa stanicama nižeg stupnja diferenciranosti koje brzo proliferiraju.



Kemoterapijski protokoli za liječenje gastrointestinalnih NEC-ova zasniiva se na primjeni etoposida i kemoterapeutika na bazi platine, pri čemu je karboplatinu karakterizira jednaka učinkovitost, međutim manja toksičnost u usporedbi sa cisplatinom. Također, bitno je istaknuti da unatoč dobrom odgovoru na terapiju platinom, bolesnici s NEC-om obično imaju kratko vrijeme remisije. Drugu liniju liječenja za GI NEC-ove predstavljaju protokoli FOLFIRI (folna kiselina + 5-fluorouracil i irinotekan) i FOLFIRINOX (FOLFIRI + oksalplatina).

Među dobro diferenciranim tumorima, pNET-ovi su se pokazali osjetljivima na terapiju streptozocinom i temozolomidom samostalno ili u kombinaciji sa capecitabinom.

Istraživanje koje je provedeno na 144 bolesnika sa G1/G2 pNET-om pokazuje da je kombinacija temozolomida i capecitabana povezana sa značajnim produljenjem PFS od 22.7 mjeseca u odnosu na monoterapiju temozolomidom gdje je postignut PFS od 14.4 mjeseca.

Iako je kemoterapija uglavnom rezervirana za bolesnike bez drugih terapijskih opcija postoje iznimke kao što je metastatski tumor vrčastih stanica crvuljka koji eksprimira na svojoj površini markere tipične za kolorektalni adenokarcinom i stoga se mogu liječiti prema FOLOFOX režimu kemoterapije koji je primarno indiciran za liječenje kolorektalnih karcinoma.

#### 3.6.4. Radiopeptidna terapija analogima somatostatina (PRRT)

Budući da većina GEP-NET-ova na svojoj površini eksprimira somatostatinske receptore koji se mogu vizualizirati različitim funkcionalnim slikovnim metoda u dijagnostičke svrhe, razvojem radionuklidno označenih analoga somatostatina otkriven

je njihov potencijal i u liječenju NET-ova. Osnovna ideja iza ove vrste terapije je vezanje radionuklidno označenog SSA na receptore te selektivno uništavanje tumorskih stanica. Razvijeno je nekoliko radiofarmaka kao što su  $^{90}$  – Yttrium,  $^{111}$ -Indij, ali potrebno je istaknuti  $^{177}$  – Lutetium tzv.  $^{177}$ -Lu-DOTATATE (Lutathera) koja je u kombinaciji sa SSA oktreotidom pokazala značajan klinički ali i statistički napredak u PFS-u i OS-u kod bolesnika sa inoperabilnim somatostatin receptor pozitivnim tumorom srednjeg crijeva (jejunum, ileum, crvuljak i proksimalni kolon) u odnosu na monoterapiju SSA oktreotidom. (66)

### **3.7. NET i sinkrone ili metakrone neoplazije**

Pojavnost višestrukih primarnih tumora kod istog pacijenta nije nepoznanica.

Višestruke primarne tumore možemo s obzirom na vrijeme pojave podijeliti na sinkrone i metakrone. Sinkronim tumorima se smatraju oni koji su dijagnosticirani istovremeno ili unutar 6 mjeseci u odnosu na primarni tumor, dok metakronim tumorom smatramo onaj koji je dijagnosticiran više od 6 mjeseci prije ili nakon dijagnoze primarnog tumora.

Također, višestruki primarni tumori mogu se javiti u istim ili različitim organskim sustavima te biti istog ili različitog histološkog podrijetla.

Na pojavu drugih primarnih tumora (eng. second primary malignancies ili SPM) u bolesnika sa dijagnozom NET-a prvi su ukazali Pearson i Fitzgerald opisujući taj fenomen kod nekoliko obduciranih bolesnika. Od njihovog slučajnog opažanja, ideja o povećanoj učestalosti SPM-a kod bolesnika sa NET-om zaintrigirala je brojne znanstvenike i kliničare. Brojna istraživanja potvrđuju inicijalnu ideju Perasona i Fitzgeralda, navodeći pojavnost SPM-a u 15% pa do čak 55% bolesnika sa NET-om.

Meta analiza koja je obuhvaćala 13 neovisnih istraživanja i 5 280 bolesnika s NET-om govori o učestalosti SPM-a od 17% kod bolesnika s NET-om, što je dvostruko više u odnosu na pojavnost SPM-a kod bolesnika koji boluju od nekih drugih tumora koji nemaju neuroendokrinu osnovu.(67) Također, Tichansky je napravio usporedbu između incidencije SPM kod bolesnika s NET-om i druge skupine bolesnika koji su bolovali od drugih tumora te su predstavljali kontrolnu skupinu. Učestalost SPM-a bila je viša u skupini bolesnika s NET-om u odnosu na kontrolnu skupinu i iznosila je 46%. (68)

Prema podacima Tsai et al. oko 18% svih tumora u USA razvija se kod bolesnika koji su već prethodno imali dijagnozu malignoma, a uočeni trend porasta učestalosti višestrukih tumora kod istog bolesnika vjerojatno je posljedica razvoja dijagnostičkih i sve učinkovitijih terapijskih protokola kojima se produljuje životni vijek onkoloških bolesnika. SPM-ovi su najčešće lokalizirani u GI sustavu (80%) i to najčešće u želucu 36%, a potom u kolonu 27% i 11.2% u tankom crijevu.(69) Osim u probavnom sustavu opisana je pojava i u drugim organskim sustavima, gdje po učestalosti prednjače urogenitalni i bronhopulmonalni sustav. SPM lokalizirani u probavnom sustavu češće su sinkroni dok oni lokalizirani izvan GI sustava češće se javljaju metakrono. Bolesnici s dobro diferenciranim NET-ovima uglavnom imaju očekivano trajanje života kao i opća populacija pa su šanse za razvoj SPM-a veće u odnosu na bolesnike s tumorima većeg gradusa koje prati lošija prognoza.

Kako bi se objasnio fenomen povećane učestalosti SPM-a kod bolesnika s NET-om predloženo je više neovisnih teorija, međutim točan mehanizam nastanka ostaje i dalje nepoznanica.

Prva teorija kojom se pokušao objasniti ovi fenomen je teorija „efekta polja“ (eng. field effect theory) prema kojoj neki, zasad nepoznati, kancerogeni čimbenik stimulira razvoja NET-a ali i drugih tumora u njegovoj okolini. Također, pojedini znanstvenici nadopunjuju ovu teoriju s idejom da su NET-ovi i SPM-ovi probavnog sustava, tumori koji nastaju iz zajedničke prekursorske matične stanice koja mutira, ali ima potencijal razvoja različitih vrsta tumora. U korist ovoj teoriji ide činjenica da je najčešća lokalizacija i NET-ova i SPM-ova ista tj. gastrointestinalni sustav. Međutim, ova teorija ne može u potpunosti razjasniti mehanizam nastanka SPM-a budući da se nerijetko kod bolesnika s GEP-NET-om javljaju SPM-vi lokaliziranih izvan gastrointestinalnog sustava, najčešće unutar urogenitalnog i bronhopulmonarnog sustava.

Kod bolesnika koji imaju gensku osnovu za razvoj NET-a kao što je to slučaj kod bolesnika sa MEN1 i MEN2 sindromom, pojava višestrukih tumora nije rijetkost. Tako na primjer kod bolesnika sa funkcionalnim pNET-om gastrinomom zbog hipersekrecije gastrina i stimulacije ECL stanica želuca dolazi do razvoja multiplih NET-ova želuca tipa 2. Istom analogijom pokušao se objasniti nastanak SPM-a kod bolesnika sa sporadičnom vrstom NET-a. Osnova ove teorije leži u činjenici da NET-ovi sintetiziraju i izlučuju brojne neuropeptide koji mogu poticati bujanje okolnih ali i udaljenih stanica te pridonijeti malignoj transformaciji. U korist ovoj teoriji ide i činjenica da SPM-ovi pokazuju hiperekspresiju receptora za pojedine vrste neuropeptida koje izlučuju NET-ovi. Neuropeptidi kao što su gastrin i kolekistokinin (CCK) stimuliraju rast stanica želučane sluznice i stanica gušterače, a dokazana je prisutnost njihovih receptora na brojnim tkivima kao npr. plućima, jajnicima, tkivu štitnjače i tumorima središnjeg živčanog sustava. Neuropeptid bombesin dokazano potiče in vitro rast stanica

karcinoma dojke te je potentni autokrini stimulator rasta u sitno staničnom karcinomu pluća.(70,71)

Osim neuroendokrinih peptida, NET-ovi stvaraju i izlučuju i brojne druge čimbenike rasta kao što su trombocitni faktor rasta (PDGF), faktor rasta fibroblasta (FGF) i transformirajući čimbenik rasta – beta (TGF-beta) koji također imaju određenu ulogu u onkogenezi i angiogenezi.

Iako je prisutnost SPM-a dokazana u čak 55% bolesnika s NET-om, neće svi bolesnici sa NET-om razviti SPM. Također kod bolesnika s MEN1 sindromom, hipersekrecija gastrina od strane funkcionalnog pNET-a i posljedični razvoj NET-a želuca javlja se u samo 13% bolesnika.(72) Stoga se pretpostavlja da je mehanizam nastanka SPM-a mnogo kompleksniji i najvjerojatnije posljedica utjecaja više različitih faktora.

Povećana učestalost SPM-a uočena je i kod bolesnika koji su prethodno bili podvrgnuti onkološkom liječenju, kemoterapiji ili radioterapiji. Iako ne postoji jasnih dokaza da su SPM kod bolesnika s NET-om posljedica prethodnog onkološkog liječenja, prvenstveno zbog malog uzorka bolesnika, pojedini lijekovi se ipak povezuju s razvojem malignoma kao što je doxorubicin i temozolomid, koji se povezuju s razvojem leukemija i limfoma nakon provedene terapije. Također, u literaturi se navodi da i streptozotocin korišten u liječenju NET-ova ima potencijal za indukciju onkogeneze, ali njegova uloga u razvoju SPM ostaje dvojben.

Zbog spoznaje o povećanom riziku za razvoj drugih primarnih tumora, kod bolesnika s NET-om mnogi autori predlažu praćenje i aktivno traganje za eventualnim drugim tumorima pomoću detaljnog endoskopskog pregleda GI traka, a budući da postoji mogućnost razvoja SPM-a i drugih lokalizacija, indiciran je CT cijelog tijela.

#### **4. CILJ RADA**

U skupini bolesnika s NET-om iz arhive Zavoda za Onkologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb u periodu između 2000. i 2021. godine utvrditi učestalost sinkronih ili metakronih neoplazmi. Također, dobivene rezultate usporediti s podacima iz literature.

## 5. MATERIJALI I METODE

Pregledana je arhiva Zavoda za Onkologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb u razdoblju između 2000. i 2021. godine. Nađeno je 201 bolesnika s dijagnozom NET-a koja je potvrđena patohistološkom analizom uzorka tumorskog tkiva.

Za navedene bolesnike pregledana je povijest bolesti te su zabilježeni: dob, spol, primarno sijelo te gradus tumora i stadij bolesti. Također, za svaki tumor utvrđen je broj mitozna te broj Ki67 pozitivnih stanica. Prosječno vrijeme praćenja iznosi 6.73 godine s rasponom od 1 mjesec do 21 godinu ovisno o vremenu postavljanja dijagnoze.

Također iz dostupne dokumentacije zabilježeni su podaci o sinkronim ili metakronim tumorima. Sinkronim tumorima smatrani su tumori koji su nastali unutar 6 mjeseci od dijagnoze primarnog tumora, a metakronim oni koji nastaju više od 6 mjeseci prije ili nakon dijagnoze primarnog tumora. Uključeni su isključivo maligni tumori, a od tumora kože samo melanomi. Bolesnici koji su imali dijagnozu MEN1 i VHL sindroma isključeni su budući da se kod njih zbog genske osnove i specifičnih mutacija očekuje povećana učestalost pojave drugih tumora.

Bolesnici kod kojih su pronađene druge sinkrone ili metakrone neoplazme uz NET, izdvojeni su kao posebna skupina i uspoređena su važna obilježja (dobno – spolna struktura bolesnika, sijelo i gradus tumora te stadij bolesti) između ove skupine bolesnika i bolesnika bez dodatnih primarnih tumora.

## 6. REZULTATI

U razdoblju između 2000. i 2021. godine u KBC-u Zagreb je patohistološki potvrđena dijagnoza NET-a u 201 bolesnika, od toga 111 muškaraca (55%) i 90 žena (45%), što čini omjer između muškaraca i žena približno 1,2 : 1. Dob bolesnika kreće se u rasponu od 19 do 84 godina, s prosječnom dobi od 57,3 godina.

Najčešće sjelo NET-a je bila gušterača, s ukupno 76 slučajeva (37.8%), a na drugom mjestu po učestalosti je tanko crijevo s 40 slučajeva (19.9%).

S obzirom na dob u trenutku postavljanja dijagnoze, bolesnici su podijeljeni u skupine: < 50 godina bilo je 53 pacijenta (26.3%), između 50 i 69 godina bilo je 105 pacijenata (52.2%), a > 70 godine života bilo je 40 pacijenata (19.9%).

Prema stupnju diferenciranosti tumorskih stanica, NET-ove smo podijelili u tumore G1 (49 bolesnika tj. 24.3%), G2 (87 bolesnika tj. 43.2%), G3 (34 bolesnika ili 16.9%) i neuroendokrine karcinome ili NEC-ove (4 bolesnika ili 1.9%). Pregledom arhive za 27 bolesnika tj. 13.4% gradus tumora je ostao nepoznat.

Prema stadiju bolesti, 57 bolesnika tj. 28.3% je imalo lokalnu bolest, 18 bolesnika tj. 8.9% lokoregionalnu, a čak 123 bolesnika tj. 61.1 % je imalo metastatsku bolest. Stadij bolesti u 3 bolesnika ostaje nepoznat.

Navedeni podaci detaljnije su prikazani u tablici 1.



**Tablica 1. Karakteristike bolesnika s neuroendokrinim tumorom; dijagnosticirani u razdoblju između 2000. i 2021.; Klinika za onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb**

---

<b>Karakteristike</b>	<b>N (%)</b>
<b>Broj bolesnika</b>	201 (100)
<b>Spol</b>	
Muškarci	111 (55)
Žene	90 (45)
<b>Dob kod dijagnoze NET-a (godine)</b>	
<50	53 (26.3)
50-69	105 (52.2)
>70	40 (19.9)
nepoznato	3 (1.5)
<b>Sijelo NET-a</b>	
Jednjak	1 (0.5)
Želudac	10 (4.9)
Duodenum	4 (1.9)
Tanko crijevo	40 (19.9)
Crvuljak	13 (6.5)
Kolarektum	24 (11.9)
Gušterača	76 (37.8)
Mezenterij	2 (0.9)

	Pluća	1 (0.5)
	Nepoznato	23 (11.4)
	Ostalo <sup>a</sup>	7 (3.4)
<b>Gradus</b>		
	G1	49 (24.3)
	G2	87 (43.2)
	G3	34 (16.9)
	NEC (small cell)	3 (1.4)
	NEC (long cell)	1 (0.5)
	Nepoznato	27 (13.4)
<b>Stadij</b>		
	Lokalno	57 (28.3)
	Lokoregionalno	18 (8.9)
	Metastatski	123 (61.1)
	Nepoznato	3 (1.5)

a - ostalo uključuje: dojku, maternicu, žilnicu oka, retroperitoneum (2), gastroezofagealni prijelaz, frontalni sinus

Kod 17.9% bolesnika pronađeni su dodatni maligni primarni tumori uz NET. Ukupno su pronađena 41 dodatna tumora kod 37 bolesnika s NET-om. Tumori kože, uz iznimku melanoma, nisu uključeni. Kod 4 bolesnika pronađene su 2 dodatne neoplazme uz NET. Od ukupno 41 neoplazme, njih 12 (29.3%) dijagnosticirano je istovremeno ili u razmaku manjem od 6 mjeseci u odnosu na NET (sinkrono). Ostalih 29 neoplazmi (70.7%) dijagnosticirane su više od 6 mjeseci prije ili poslije NET-a (metakrono). Najzastupljenije su bile neoplazme probavnog sustava (21 slučajeva, 51.2%). Unutar ove skupine najveći broj čine tumori kolona i rektuma (12 slučajeva). Tumori mokraćno – spolnog sustava na drugom su mjestu po učestalosti (9 slučajeva, 21.9%). Ostali tumori su: karcinomi dojke (4 slučaja, 9.7%), limfomi (2 slučaja, 4.9%), melanomi (2 slučaja, 4.9%) te po jedan slučaj karcinoma štitnjače i glioma mozga. Navedeni podaci detaljnije su prikazani u tablici 2.

**Tablica 2. Karakteristike bolesnika s neuroendokrinim tumorom i drugim primarnim tumorima; dijagnosticirani u razdoblju između 2000. i 2021.; Klinika za onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb**

<b>Spol</b>	<b>Dob</b>	<b>Lokalizacija NET-a</b>	<b>Drugi primarni tumor</b>	<b>Vrijeme<sup>a</sup></b>
Ž	63	tanko crijevo	adenokarcinom kolona	M
Ž	79	gušterača	karinom dojke	M
M	72	nepoznato	adenokarcinom kolona	M
M	74	tanko crijevo	adenokarcinom prostate	S
M	78	nepoznato	non-Hodgkinov limfom	S
M	76	nepoznato	adenokarcinom prostate	M
Ž	70	gušterača	adenokarcinom kolona	S
M	74	kolorektum	adenokarcinom kolona	S
Ž	69	želudac	adenokarcinom maternice	M
Ž	67	gušterača	adenokarcinom kolona	M
Ž	67	gušterača	melanom kože	M
M	69	pluća	adenokarcinom kolona	M
M	69	pluća	adenokarcinom prostate	M
Ž	69	gušterača	GIST tankog crijeva	S
Ž	69	gastroezofagealni prijelaz	NET želudca	M
M	63	tanko crijevo	NET kolona	M
M	65	nepoznato	adenokarcinom kolona	S
Ž	N	tanko crijevo	karcinom dojke	M
M	66	tanko crijevo	adenokarcinom prostate	M
Ž	66	uterus	NEC pankreasa	S
M	61	kolorektum	planocelularni karcinom pluća	M
M	65	gušterača	Non-Hodgkinov limfom	M
Ž	65	nepoznato	karcinom dojke	M
M	63	tanko crijevo	hepatocelularni karcinom jetre	M
Ž	61	duodenum	GIST duodenuma	S
Ž	52	gušterača	gliom visokog gradusa	M
Ž	58	gušterača	karcinom dojke	M
M	56	tanko crijevo	GIST želudca	S
M	60	kolorektum	adenokarcinom kolona	S
M	60	kolorektum	planocelularni karcinom rektuma	S
M	56	gušterača	karcinom bubrega	M
M	56	gušterača	adenokarcinom gušterače	M
M	56	gušterača	adenokarcinom kolona	M
M	54	tanko crijevo	melanom oka	M
Ž	47	nepoznato	karcinom kolona	M
M	55	gušterača	seminom testisa	M
M	46	tanko crijevo	adenokarcinom pankreasa	M

Ž	43	gušterača	adenokarcinom endometrija	M
M	41	kolorektum	karinom štitnjače	M
Ž	29	kolorektum	karcinom jajnika	M
M	81	nepoznato	paragangliom jetre	S

a- S - sinkrono – drugi primarni tumor je dijagnosticiran 6 mjeseci prije ili poslije dijagnoze NET-a

M – metakrono – drugi primarni tumor je dijagnosticiran > 6 mjeseci prije ili poslije dijagnoze NET-a

## 7. RASPRAVA

Povećana učestalost SPM-a, kod bolesnika s prethodno dijagnosticiranim NET-om, fenomen je kojeg prati sve veći interes. Mnogobrojni izvori iz literature navode različite učestalosti SPM-a koja varira između 15% pa do čak 55% bolesnika s NET-om.

U našoj studiji, učestalost SPM-a kod bolesnika sa NET-om iznosi 17.9%.

Drugi primarni tumori najčešće su lokalizirani unutar GI trakta, zatim po učestalosti slijedi urogenitalni trakt, što smo i mi potvrdili unutar našeg istraživanja s učestalošću SPM-a GI trakta od 51.2%, te urogenitalnog od 21.9%.

Prvu ideju o povećanoj učestalosti SPM-a daju Pearson i Fitzgerald nalazom drugih tumora prilikom obdukcije bolesnika s dijagnozom NET-a. Nakon njih, istraživanje ove tematike nastavljaju brojni znanstvenici i kliničari.

Kamp et al. na uzorku od 459 pacijenata s GEP-NET-om govore o učestalosti od 13.7%, predominantno sinkronih neoplazmi s najvećom učestalošću karcinoma dojke, kolorektuma i prostate.

Kauffmann et al. također uočavaju porast incidencije SPM-a od otprilike 26% na uzorku bolesnika s NET-om probavnog sustava.

Tichansky et al su evaluirali uzorak od 2 086 bolesnika sa kolorektalnim NET-om te pronašli povećanu incidenciju od 14.3%, a najčešće opisivani SPM-ovi bili su karcinomi kolona/rektuma, urogenitalnog trakta, tankog crijeva, jednjaka/želudca, pluća/bronha i prostate. Također, utvrdili su da su SPM-ovi lokalizirani unutar GI trakta češće bili sinkroni dok su se oni lokalizirani izvan GI trakta češće pojavljivali metakrono.

Naši rezultati također potvrđuju činjenicu da se SPM-ovi GI sustava češće javljaju sinkrono nego metakrono. Čak 83% SPM-ova lokaliziranih u GI javili su se sinkrono u odnosu na 37.9% njih koji su se javili metakrono.

Tsai et al utvrdili su povišen rizik za razvoj drugih primarnih tumora kod bolesnika s NET-om, pogotovo kod bolesnika starijih od 70 godina, naglašavajući važnost praćenja bolesnika i aktivnog traganja za drugim primarnim tumorima nakon dijagnoze NET-a. Opisuju povećan rizik za razvoj tumora urogenitalnog trakta uključujući tumore mjehura, bubrega te mokraćne cijevi, a u usporedbi s općom populacijom taj rizik je bio znatno viši. Također, upozoravaju na povećan rizik za razvoj karcinoma dojke kod muškaraca u odnosu na rizik opće populacije.

Habel et al. provode meta analizu koja je se sastojala od 13 neovisnih studija te uzorka od 5 280 bolesnika te dokazuju da je 17% NET-ova povezano s razvojem SPM-a.

Reina et al. također navode slične rezultate od 18.9%, najčešće sjelo SPM-a bio je GI trakt (52.4%) uz predominantno metakrone neoplazme (64.3%). Njihovi rezultati su također u skladu s drugim nalazima iz literature po kojoj je drugo najčešće sjelo SPM-a urogenitalni, a zatim bronhopulmonalni sustav.

Pregled navedenih istraživanja, njihovih rezultata te usporedba s našim rezultatima prikazana je u tablici 3.

Tablica 3. Usporedba studija koje ukazuju na povezanost NET-a i pojave SPM-a

<b>Prvi autor</b>	<b>Bolesnici s NET-om, <i>n</i></b>	<b>SMP, %</b>
Kauffmann	3,086	25.8
Tichansky	2,086	14.3
Kamp	459	13.7
Tsai	1,350	3.63
Habal	5,280	17
Reina	111	18.9
Person	140	23
Racetin	201	17.9

Unatoč određenim ograničenjima provedenog istraživanja, poput duljine praćenja oboljelih od NET-a te broja ispitanika, vrlo je razvidno da je fenomen pojavnosti drugih tumora uz NEN očito vrlo značajan i da je potrebno takve bolesnike pratiti pomnije, a možda i dulje nego kod nekih drugih entiteta.

Nije definiran zajednički nazivnik, barem ne u genetskom smislu, te se moguće radi o epigenetskim promjenama koje općenito dovode do pojave tumora, potrebno je daljnje istraživanje i analiza prikupljenih podataka u budućnosti.



## 8. ZAKLJUČAK

Bolesnici s NET-om imaju predispoziciju za razvoj drugih primarnih tumora, sinkronih ili metakronih. Literatura navodi različite učestalosti SPM-a, između 15 i 55% ovisno o veličini ispitivanog uzorka, dobi bolesnika, sijelu NET-a i drugim čimbenicima.

Najčešća lokalizacija drugih primarnih tumora je gastrointestinalni, a potom urogenitalni i bronhopulmonalni sustav, međutim, također je opisana pojava u brojnim drugim tkivima i organima.

Predložene su različite teorije kojima se pokušao objasniti mehanizam nastanka SPM-a kod bolesnika s NET-om, međutim do danas nije usvojena jedinstvena teorija koja bi u cijelosti objasnila etiopatogenezu ovog fenomena.

Najvjerojatnije je pojava ovog fenomena posljedica različitih mehanizam kao što su predispozicija za razvoj mutacija kod osoba koje su prethodno već razvile neku malignu bolest u ovom slučaju NET, međutim ne treba zanemariti ni učinak neuropeptida i drugih faktora rasta izlučenih iz neuroendokrinih stanica, koji mogu imati pro - onkogeni potencijal. Boljim prepoznavanjem čimbenika koji doprinose nastanku NEN-a i drugih sinkronih tumora u budućnosti bi se moglo pomnije pratiti pojedince sa povećanim rizikom obolijevanja.

## **9. ZAHVALE**

Zahvaljujem se svom mentoru, prof. Borislavu Belevu na pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada te svim drugim prilikama i znanju koje mi je prenio kako u znanstvenom tako i u kliničkom smislu.

Također, zahvaljujem se Tamari Poljičanin dr.med. na pomoći oko obrade statističkih podataka.

## 10. POPIS LITERATURE

1. Kaltsas GA, Besser GM, and Grossman AB (2004). The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 25, 458–511.
2. Feyrter F. Uber diffuse endokrine epitheliale Organe. *Zentralbl Innere Med* 1938;545:31–41.
3. Anaizi A, Rizvi-Toner A, Valestin J, and Schey R (2015). Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung presenting as pseudoachalasia: a case report. *J Med Case Reports* 9, 56.
4. Obendorfer S. Karzinoide tumoren des dunndarms. *Frankf Zschr Pathol* 1907;1:426–430.
5. Rapport MM, Green AA, Page IH. Serum vasoconstrictor, serotonin; isolation and characterization. *J Biol Chem* 1948;176:1243–1251. [PubMed: 18100415]
6. Sippel RS, Chen H. Carcinoid Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15:463–478. [PubMed: 16882492]
7. Taal BG and Visser O (2004). Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 80(Suppl 1), 3–7.
8. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, and Solcia E (1996). Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 20(2), 168–172.
9. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra D, Yao J. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer*. 2014;120(18):2814–23. [PubMed: 24771552]

10. Lee M, Harris C, Baeg K, Aronson A, Wisnivesky J, Kim M. Incidence trends of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(11): 2212–7. [PubMed: 30580091]
11. Maggard MA, O’Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *AnnSurg* 2004;240:117–122. [PubMed: 15213627]
12. Frilling A, Akerstrom G, Falconi M, et al. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. *Endocr Relat Cancer.* 2012;19:R163-R185.
13. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after “carcinoid”: ep-idemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.*2008;26:3063-3072.
14. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer.* 2001;92:2204-2210.
15. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol.* 2014;386:2-15.
16. Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O<sub>2</sub> sensing and cancer. *Nat Rev Cancer.*2008;8:865-873.
17. Dworakowska D, Grossman AB. Are neuroendocrine tumours a feature of tuberous sclerosis? A systematic review. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16:45-58.
18. Rogers A, Wang LM, Karavitaki N, Grossman AB. Neurofibromatosis type 1 and pancreatic islet cell tumours: an association which should be recognized. *QJM.* 2015;108:573-576.

19. Borch K, Ahrén B, Ahlman H, et al. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg* 2005;242:64–73. [PubMed: 15973103]
20. Delle Fave G, O’Toole D, Sundin A, et al. Vienna Consensus Conference Participants. ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103:119-124.
21. Kulke M, Mayer R. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999;340:858–868. [PubMed: 10080850]
22. Delle Fave G, Capurso G, Milione M, Panzuto F. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:659-673.
23. Ahlman H. Surgical treatment of carcinoid tumors of the stomach and small intestine. *Ital J Gastroenterol Hepat* 1999;31 Suppl 2:S198–S201
24. Sippel RS, Chen H. Carcinoid Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15:463–478. [PubMed: 16882492]
25. Moertel CG. Karnofsky Memorial Lecture. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol*. 1987;5:1502-1522.
26. Strosberg JR, Weber JM, Feldman M, Coppola D, Meredith K, Kvols LK. Prognostic validity of the American Joint Committee on Cancer staging classification for midgut neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2013;31:420-425.
27. Sippel RS, Chen H. Carcinoid Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15:463–478. [PubMed: 16882492]

28. Yantiss RK, Odze RD, Farraye FA, et al. Solitary versus multiple carcinoid tumors of the ileum: a clinical and pathologic review of 68 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:811–817. [PubMed: 12766586]
29. Davis Z, Moertel CG, McIlrath DC. The malignant carcinoid syndrome. *Surg Gynecol Obstet.* 1973;137:637-644.
30. Kulke M, Mayer R. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999;340:858–868. [PubMed: 10080850]
31. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med.* 1987;317:1699-1701.
32. Kulke M, Mayer R. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999;340:858–868. [PubMed: 10080850]
33. Grozinsky-Glasberg S, Alexandraki KI, Barak D, et al. Current size criteria for the management of neuroendocrine tumors of the appendix: are they valid? Clinical experience and review of the literature. *Neuroendocrinology.* 2013;98:31-37.
34. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997;79:813–829. [PubMed: 9024720]
35. Spread C, Berkel H, Jewell L, et al. Colon carcinoid tumors: a population-based study. *Dis ColonRectum* 1994;37:482–491. [PubMed: 8181412]
36. Rosenberg JM, Welch JP. Carcinoid tumors of the colon: a study of 72 patients. *Am J Surg* 1985;149:775–779. [PubMed: 2409828]
37. Sippel RS, Chen H. Carcinoid Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15:463–478. [PubMed: 16882492]

38. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934–959. [PubMed: 12569593]
39. Gorelik M, Ahmad M, Grossman D, Grossman M, Cooperman AM. Nonfunctioning incidental pancreatic neuroendocrine tumors: who, when, and how to treat? *Surg Clin North Am.*2018;98:157-167.
40. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma-incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc.* 1991;66:711-719.
41. Yang R-H and Chu Y-K (2015). Zollinger-Ellison syndrome: revelation of the gastrinoma triangle. *Radiol Case Rep*10(1), 827. <https://doi.org/10.2484/rcr.v10i1.827>.
42. Nikou GC, Toubanakis C, Nikolaou P, Giannatou E, Marinou K, Safioleas M, and Karamanolis D (2005). Gastrinomas associated with MEN-1 syndrome: new insights for the diagnosis and management in a series of 11 patients. *Hepatogastroenterology*52(66), 1668–1676.
43. Seregni E, Ferrari L, Bajetta E, Martinetti A, and Bombardieri E (2001). Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. *Ann Oncol*12(Suppl 2), S69–72.
44. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25: 458–511.
45. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 (suppl 1): 33–38

46. Stridsberg M, Oberg K, Li Q, et al. Measurement of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. *J Endocrinol* 1995; 144: 49–59.
47. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, De Herder WW, Krenning EP, Bouillon R, Lamberts SW. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2622-2628 [PMID: 9253344 DOI: 10.1210/jcem.82.8.4145]
48. Appetecchia M, Laretta R, Rota F, Carlini M, Massimo C. Massimo C. Neuroendocrine Tumors Biomarkers. In: Massimo C. *Abdominal Neuroendocrine Tumors*. Springer: Milano, 2018: 65-78 [DOI:10.1007/978-88-470-3955-1\_5]
49. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25: 458–511.
50. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 (suppl 1): 33–38
51. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2005;23:70-78.
52. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, et al. Prospective study of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE positron emission tomography/computed tomography for



detecting gas-tro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors and unknown primary sites. *J Clin Oncol*. 2016;34:588-696.

53. Kulke M, Mayer R. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999;340:858–868.  
[PubMed: 10080850]
54. Ahlman H. Surgical treatment of carcinoid tumors of the stomach and small intestine. *Ital J Gastroenterol Hepat* 1999;31 Suppl 2:S198–S201.
55. Hou W, Schubert ML. Treatment of gastric carcinoids. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;10:123–133. [PubMed: 17391627]
56. Sippel RS, Chen H. Carcinoid Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15:463–478.  
[PubMed: 16882492]
57. Rindi G, Bordi C, Rappel S, et al. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 1996;20:168–172. [PubMed: 8661813]
58. Lal A, Chen H. Treatment of advanced carcinoid tumors. *Curr Opin Oncol* 2006;18:9–15. [PubMed: 16357558]
59. Fornaro R, Frascio M, Sticchi C, et al. Appendectomy or right hemicolectomy in the treatment of appendiceal carcinoid tumors? *Tumori* 2007;93:587–590.  
[PubMed: 18338494]
60. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, et al. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1987;317:1699–1701. [PubMed: 3696178]
61. McGory ML, Maggard MA, Kang H, et al. Malignancies of the appendix: Beyond case series reports. *Dis Colon Rectum* 2005;48:2264–2271. [PubMed: 16258711]

62. Shebani KO, Souba WW, Finkelstein DM, et al. Prognosis and survival in patients withgastrointestinal tract tumors. *Ann Surg* 1999;229:815–821. [PubMed: 10363895]
63. Stinner B, Kisker O, Zielke A, et al. Surgical management for carcinoid tumors of the small bowel, appendix, colon, and rectum. *World J Surg* 1996;20:183–188. [PubMed: 8661815]
64. Que FG, Sarmiento JM, Nagorney DM, et al. Hepatic surgery for metastatic gastrointestinal carcinoidtumors. *Cancer Control* 2002;9:67–79. [PubMed: 11907468]
65. Aparicio T, Ducreux M, Baudin E, et al. Antitumor activity of somatostatin analogues in progressivemetastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Gut* 1996;38:430–438. [PubMed:8675099]
66. Lopera Sierra M, Kwekkeboom D, Mariani MF, Bodei L, Santoro P, and KrenningEP (2014). 1165TiP NETTER-1: first pivotal phase III study evaluating177lu-dotatate in midgutneuroendocrine tumours.*Ann Oncol*25(Suppl. 4),iv405.<https://doi.org/10.1093/annonc/mdu345.34>
67. Habal N, Sims C, Bilchik AJ. Gastrointestinal carcinoid tumors and secondprimary malignancies. *J Surg Oncol.* 2000;75:310–6
68. Tichansky DS, Cagir B, Borrazzo E, Topham A, Palazzo J, WeaverEJ, Lange A and Fry RD: Risk of second cancers in patients withcolorectal carcinoids. *Dis Colon Rectum* 45: 91-7, 2002.
69. Travis LB, Demark Wahnefried W, Allan JM, Wood ME, Ng AK (2013)Aetiology, genetics and prevention of secondary neoplasms in adultcancer survivors.

Nat Rev Clin Oncol 10: 289-301. doi:10.1038/nrclinonc.2013.41. PubMed:  
23529000.

70. Bold RJ, Ishizuka J, Yao CZ et al: Bombesin stimulates in vitro growth of human breast cancer independent of estrogen receptor status. Anticancer Res 18: 4051-56, 1998

71. Cuttita F, Carney DN, Mulshine J et al: Bombesin-like peptides can function as autocrine growth factors in human small-cell-lung cancers. Nature 316: 823-5, 1985.

72. Habal N, Sims C and Bilchik AJ: Gastrointestinal carcinoid tumors and second primary malignancies. J Surg Oncol 75: 301-6, 2000.

## **11. ŽIVOTOPIS**

Rođena u Splitu, gdje završavam Prirodoslovno – matematičku gimnaziju.

Od 2016. do 2022. studiram na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme fakulteta volontirala sam na Zavodu za internističku onkologiju KBC-a Zagreb i Zavodu za hitnu medicinu Krapinsko – zagorske županije.