

# Endokrinološki paraneoplastični sindromi u bolesnika s karcinomom pluća

---

Nikolac, Nika

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:105:177815>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Nika Nikolac**

**Endokrinološki paraneoplastični sindromi u  
bolesnika s karcinomom pluća**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plućne bolesti Jordanovac Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Marte Koršić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS OZNAKA I KRATICA

1,25(OH)<sub>2</sub>D -1,25-dihidroksivitamin

5-HIAA- (eng. 5-hydroxyindoleacetic acid)- 5-hidroksiindolocetna kiselina

5-HT- serotonin

25(OH)D -25-hidroksivitamin D

ACTH- adrenokortikotropni hormon

ADH- antidiuretски hormon

ANP- atrijski natriuretski peptid

CRH- (engl. *corticotropin-releasing hormone*)- kortikotropin-oslobađajući hormon

CS- Cushingov sindrom

CT- kompjutorizirana tomografija

DST- (engl. *dexamethasone suppression test*)- deksametazonski test supresije

ECS- ektopični Cushingov sindrom

GH- (eng. *growth hormone*)- hormon rasta

GHRH-(eng.*growth hormone releasing hormone*)- hormon koji oslobađa hormon rasta

HCM (eng. *hypercalcemia of malignancy*)- maligna hiperkalcemija

HHM( eng. *humoral hypercalcemia of malignancy*)- humoralna maligna hiperkalcemija

IGF--(eng. *insulin like growth factor*)- inzulinu sličan čimbenik rasta

IGF-1--(eng. *insulin like growth factor 1*)- inzulinu sličan čimbenik rasta 1

IGF-2-(eng. *insulin like growth factor 2*)- inzulinu sličan čimbenik rasta 2

IGFBP--(eng. *insulin like growth factor-binding protein*)- protein koji veže inzulinu sličan čimbenik rasta

MR- magnetska rezonanca

NET- neuroendokrini tumor

NICTH- (eng. *non-islet cell tumour hypoglycaemia*)- hipoglikemija koja nije uzrokovana tumorom stanica Langerhansovih otočića

PTH- paratireoidni hormon

PTH-1r (eng. *parathyroid hormone 1 receptor*)-receptor paratireoidnog hormona 1

PTHrP( eng. *parathyroid related protein*)-protein srodan paratireoidnom hormonu

RANK (eng. *receptor activator of NF- $\kappa$ B*) – receptor za aktivaciju NF- $\kappa$ B

RANKL - RANK ligand

rhGH- rekombinantni humani hormon rasta

POMC-pro-opiomelanokortin

SCLC (eng. *small cell lung cancer*)- sitnostanični rak pluća

SIADH (eng. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*)- sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretsog hormona

V2R- vazopresinski receptor 2

## SADRŽAJ

### SAŽETAK

### SUMMARY

1. UVOD .....	1
2. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI ZA ENDOKRINOLOŠKE PARANEOPLASTIČNE SINDROME .....	3
3. MALIGNNA HIPERKALCEMIJA – HCM .....	4
4. SINDROM NEPRIMJERENOG LUČENJA ANTIDIURETSKOG HORMONA .....	10
5. EKTOPIČNI CUSHINGOV SINDROM .....	14
6. HIPOGLIKEMIJA .....	24
7. KARCINOIDNI SINDROM .....	27
8. OSTALI RIJETKO OPISANI SINDROMI .....	31
9. ZAKLJUČAK .....	32
10. ZAHVALE .....	33
11. LITERATURA .....	34
12. ŽIVOTOPIS .....	40

## SAŽETAK

### Endokrinološki paraneoplastični sindromi u bolesnika s karcinomom pluća

Nika Nikolac

Paraneoplastični su sindromi skupina karakterističnih kliničkih sindroma uzrokovanih malignom bolešću. Oni su posljedica ektopičnog izlučivanja hormona, funkcionalnih peptida i citokina iz zloćudnog primarnog tumora ili križne reakcije tumorskih stanica s normalnim stanicama domaćina. Ovaj pojam ne uključuje kliničke poremećaje uzrokovane direktnim rastom i infiltracijom primarnog tumora, kao ni one uzrokovane razvojem metastaza.

Paraneoplastični sindromi najčešće su uzrokovani karcinomima pluća, posebice sitnostaničnim karcinomom pluća. U pacijenata sa zloćudnim tumorima pluća na prvom su mjestu paraneoplastični sindromi endokrinološke prirode. Simptomi ovih sindroma nerijetko prethode postavljanju dijagnoze samoga tumora, pa igraju značajnu ulogu u ranom identificiranju zloćudnih tumora pluća. Mjerenje sekretornih komponenti odgovornih za nastanak paraneoplastičnih sindroma može služiti i praćenju kliničkog tijeka bolesti te odgovora na liječenje karcinoma.

Najčešći su endokrinološki paraneoplastični poremećaji u pacijenata s karcinomom pluća maligna hiperkalcemija, sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona, ektopični Cushingov sindrom, hipoglikemija te karcinoidni sindrom. Oni se dijagnosticiraju pomoću specifičnih kriterija. Povezani su sa lošijom prognozom, povećanjem tereta bolesti te značajnim smanjenjem kvalitete života, pa ih je potrebno što ranije dijagnosticirati te adekvatno liječiti.

**Ključne riječi:** karcinom pluća, endokrinološki paraneoplastični sindromi, maligna hiperkalcemija, sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona, ektopični Cushingov sindrom, hipoglikemija, karcinoidni sindrom

## **SUMMARY**

### **Endocrine paraneoplastic syndromes in patients with lung cancer**

Nika Nikolac

Paraneoplastic syndromes are a group of characteristic clinical syndromes caused by a malignant disease. They are caused by secretion of hormones, functional peptides and cytokines by a primary malignant tumor or are secondary to cross reactivity of tumor cells with normal host cells. This term does not include clinical disorders caused by the direct growth and infiltration of the primary tumor, nor does it include those caused by the development of metastases.

Paraneoplastic syndromes are most commonly caused by lung cancer, especially small cell lung cancer. The most frequent paraneoplastic syndromes in patients with malignant lung tumors are endocrine. As the symptoms of these syndromes oftentimes precede the diagnosis of the tumor itself, they play a significant role in early identification of malignant lung tumors. Measuring of secretory components responsible for the development of paraneoplastic syndromes can be used to monitor the clinical course of the disease and the response to cancer treatment.

The most common endocrine paraneoplastic syndromes in patients with lung cancer are hypercalcemia of malignancy, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, ectopic Cushing's syndrome, hypoglycemia and carcinoid syndrome. Specific criteria are used for their diagnosis. They are associated with a poorer prognosis, increased disease burden and a significant decrease in quality of life. Thus, they need to be diagnosed as early as possible and treated adequately and swiftly.

**Key words:** lung cancer, endocrine paraneoplastic syndromes, hypercalcemia of malignancy, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, Cushing's syndrome, hypoglycemia, carcinoid syndrome



## 1. UVOD

Paraneoplastični sindromi heterogena su skupina kliničkih sindroma karakteriziranih pojavom prepoznatljivih kombinacija znakova i simptoma uzrokovanih malignom bolešću (1). Posljedica su sekrecije ektopičnih hormona, funkcionalnih peptida i citokina iz primarnog tumora (2,3). Križna reakcija tumorskih stanica s normalnim stanicama domaćina također može biti uzrok ovih sindroma (2). Paraneoplastični sindromi ne uključuju kliničke poremećaje uzrokovane direktnim rastom i infiltracijom primarnog tumora, kao ni one uzrokovane razvojem metastaza (4). Prema organskom sustavu u kojem se odvija proces bolesti, mogu se podijeliti na endokrinološke, neurološke, dermatološke, reumatološke, imunološke, hematološke te nespecifične (1). Paraneoplastični se sindromi u čak 60 % slučajeva manifestiraju prije no što je sam tumor dijagnosticiran (5). Njihova identifikacija stoga nekad omogućuje otkrivanje neprepoznatih malignosti, što pak može utjecati na ishod liječenja pacijenta. Prisutnost endokrinološkog paraneoplastičnog sindroma te mjerenje s njime povezanog produkta sekrecije može služiti i za praćenje kliničkog tijeka bolesti te odgovora na liječenje karcinoma (3).

Točna je incidencija i prevalencija nepoznata, no pretpostavlja se da 1-7.4 % bolesnika s karcinomom razvije paraneoplastični sindrom (1). Često se pojavljuju u karcinomima pluća, karcinomu dojke, hematološkim malignitetima, medularnom karcinomu štitnjače, ginekološkim karcinomima te u karcinomu prostate (6). Podjednako su učestali u pacijenata muškog i ženskog spola (6).

Najčešća bolest povezana s paraneoplastičnim sindromima je rak pluća (1). On je danas drugi najčešće dijagnosticiran rak u svijetu, čineći 11,4 % novo dijagnosticiranih malignih tumora. Još je uvijek vodeći zloćudni uzrok smrti globalno, odgovoran za čak 18% smrti uzrokovanih malignim tumorima (7). Visoka je stopa mortaliteta u pacijenata s rakom pluća velikim dijelom posljedica činjenice da se on često dijagnosticira tek u kasnijim stadijima bolesti. Rana je

dijagnoza, stoga, ključna za učinkovito liječenje raka pluća te postoji velika potreba za razvojem novih dijagnostičkih metoda (8). Prepoznavanje simptoma paraneoplastičnih sindroma nekad može voditi ka dijagnozi zloćudnog tumora pluća u ranijim stadijima (2).

Čak 10% pacijenata s rakom pluća razvije paraneoplastični sindrom (2). Oni se najčešće pojavljuju u sitnostaničnom karcinomu pluća (SCLC), koji čini oko 15% svih slučajeva raka pluća, a karakteriziraju ga agresivna proliferacija, učestale metastaze te niske stope preživljenja (1,9). Paraneoplastični sindromi u pacijenata s malignomima pluća tipično zahvaćaju endokrinološki, neurološki, dermatološki i reumatološki sustav (1). Endokrinološki sindromi najčešći su oblik paraneoplastičnih sindroma u ovih pacijenata te su povezani s histološkim tipom tumora (10). Tako je, primjerice, karcinom pločastih stanicama povezan s paraneoplastičnim endokrinološkim sindromom hiperkalcemije, dok se sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH) povezuje sa SCLC (1). Endokrinološki paraneoplastični sindromi pridonose teretu bolesti te značajno smanjuju kvalitetu života u pacijenata s karcinomom pluća, posebice stoga što je većina pacijenata simptomatska, a liječenje često dugotrajno i teško. Od velike je važnosti liječiti ih, s osnovnim motivom poboljšanja kvalitete bolesnikova života (4). Cilj je ovoga rada prikazati endokrinološke paraneoplastične sindrome u bolesnika s karcinomom pluća (Tablica 1), njihovu incidenciju, etiologiju i patogenezu, kliničke značajke, dijagnostičke kriterije te dostupne opcije liječenja.

**Tablica 1. Endokrinološki paraneoplastični sindromi u bolesnika s karcinomom pluća**

• Maligna hiperkalcemija
• Sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona
• Ektopični Cushingov sindrom
• Hipoglikemija
• Karcinoidni sindrom
• Ostali rijetko opisani sindromi

## 2. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI ZA ENDOKRINOLOŠKE PARANEOPLASTIČNE SINDROME

Specifični se kriteriji koriste za dijagnozu endokrinoloških paraneoplastičnih sindroma (Tablica 2). U kliničkoj praksi ne moraju uvijek svi biti ispunjeni, što posebice vrijedi za detekciju prisutnosti hormona u tkivu tumora (4).

**Tablica 2. Dijagnostički kriteriji za endokrinološke paraneoplastične sindrome**

• Abnormalna endokrinološka funkcija bez fiziološke regulacije povratnom spregom
• Nedostatak metastaza u odgovarajućem endokrinološki aktivnom plućnom krilu
• Pogoršanje koje se ne može objasniti povećanjem tumorske mase
• Pобољшanje endokrinološke funkcije liječenjem karcinoma
• Dokaz prisutnosti hormona ili proizvodnje hormona u tumorskom tkivu

### **3. MALIGNA HIPERKALCEMIJA - HCM**

Maligna je hiperkalcemija (HCM) metabolički poremećaj koji se javlja u 10% pacijenata s karcinomom pluća (11). Najčešće se javlja u nesitnostaničnim karcinomima pluća (NSCLC), posebice u planocelularnom karcinomu pluća. Učestalija je pojava u podmaklim stadijima tumora (12). Loš je prognostički znak pa je tako medijan ukupnog preživljenja pacijenata sa simptomatskom HCM samo 40 dana (13). HCM je najčešće uzrokovana izlučivanjem proteina srodnog paratireoidnom hormonu (PTHrP) od strane karcinoma (~ 80 %), što nazivamo humoralnom malignom hiperkalcemijom (HHM) te osteolitičkim metastazama kostiju (~ 10%) (11,14). U prisustvu hiperkalcemije, a odsustvu koštanih metastaza, treba uvijek posumnjati na endokrinološki paraneoplastični poremećaj (15).

#### **Etiologija i patogeneza**

Tri paraneoplastična mehanizma mogu biti odgovorna za nastanak HCM u pacijenata s karcinomom pluća. Daleko je najčešći od njih izlučivanje PTHrP od strane karcinoma. Jedan je od rijetkih mehanizama ektopično izlučivanje paratireoidnog hormona (PTH) iz tumorskih stanica, kao i izlučivanje 1,25-dihidroksivitamina D3 (kalcitriola) (2,16).

Patogenetski su mehanizmi endokrine paraneoplastične hiperkalcemije povezani s resorpcijom kosti te renalnom i intestinalnom reapsorpcijom kalcija (14). PTHrP je strukturno sličan PTH-u, posebice na svom amino-kraju te se, poput njega, veže za PTH-1 receptor u kostima i bubregu. Vežući se za PTH-1r na osteoblastima, oni povećavaju proizvodnju RANKL-a. RANKL se veže za RANK receptore osteoklasta, potičući time resorpciju kostiju. PTH i PTHrP, aktivirajući PTH-1r na luminalnoj membrani, u distalnom zavijenom kanaliću potiču reapsorpciju kalcija. Dakle, PTHrP, kao i PTH, uzrokuje povećanu resorpciju kostiju te povećanu renalnu reapsorpciju kalcija, što pak rezultira hiperkalcemijom (17). No, za razliku

od PTH, PTHrP ne povećava razinu 1,25(OH)<sub>2</sub>D pa stoga ni ne potiče intestinalnu reapsorpciju kalcija (18) .

Opisano je par slučajeva istodobne povećane proizvodnje 1,25(OH)<sub>2</sub>D - kalcitriola te PTHrP u pacijenta s karcinomom pluća (16, 20). Nedavno je zabilježen i slučaj maligne hiperkalcemije karcinoma pluća posredovane isključivo povećanom proizvodnjom kalcitriola, neovisne o PTH i PThrP (19). Kalcitriol povećava razinu serumskog kalcija poticanjem intestinalne i renalne reapsorpcije kalcija te poticanjem osteoblasta na resorpciju kalcija iz kostiju (15).

### **Klinička slika**

Hiperkalcemija se dijeli prema razini ukupnog serumskog kalcija na blagu hiperkalcemiju, 10.5 do 11.9 mg/dL; srednje tešku hiperkalcemiju; 12.0 do 13.9 mg/dL te hiperkalcemijsku krizu, 14.0 do 16.0 mg/dL (20). Težina kliničke slike ovisi ne samo o stupnju hiperkalcemije, već i o brzini njena razvoja te osnovnoj renalnoj i neruološkoj funkciji pacijenta (3). Tako blaga i indolentna hiperkalcemija može biti asimptomatska ili se prezentirati s blagim, nespecifičnim simptomima koji mogu oponašati simptome samoga tumora. Teška, brzo progresivna hiperkalcemija, s druge strane, može primjerice rezultirati značajnom deplecijom volumena, kao i akutnom renalnom insuficijencijom te ozbiljnim neurokognitivnim simptomima (18). Malignu hiperkalcemiju često karakterizira brzo povećanje razine serumskog kalcija (20).

Hiperkalcemija se može klinički manifestirati na mnoge načine te djelovati na više organskih sustava . Gastrointestinalni simptomi uključuju mučninu, povraćanje i opstipaciju, a može doći i do pankreatitisa, kao i do peptičnih ulkusa. U bubrežnom sustavu hiperkalcemija može izazvati nefrolitijazu te renalnu insuficijenciju. Poliurija je također česta pojava te može voditi ka hipovolemiji. U središnjem se živčanom sustavu hiperkalcemija može manifestirati kognitivnom disfunkcijom, depresijom i anksioznošću, a kod izrazito povišenih vrijednosti kalcija i letargijom, stuporom, pa i komom (15). Teška hiperkalcemija može izazvati i

muskularnu slabost i aritmije. Srčane manifestacije uključuju bradikardiju, produljeni PR interval, skraćeni QT interval te prošireni QRS kompleks (20). Maligna se hiperkalcemija tipično prezentira teškom kliničkom slikom te često predstavlja onkološku hitnoću (15).

## Dijagnoza

Dijagnoza hiperkalcemije se postavlja mjerenjem ukupnog serumskog kalcija korigiranog prema vrijednostima albumina. Ova je korekcija posebice relevantna u pacijenata s karcinomima jer je u njih hipoalbuminemija česta pojava, pa vrijednosti ukupnog serumskog kalcija navode na pomisao da je ionizirajući kalcij niži no što uistinu jest (21). Uz kalcij je potrebno mjeriti i serumski fosfor, jer je hiperkalcijemija često povezana s hiper i hipofosfatemijom. Nakon utvrđivanja hiperkalcemije, treba izmjeriti PTH, PTHrP, 25(OH)D te 1,25(OH)2D. Vrijednosti ovih molekula mogu potvrditi postojanje maligne hiperkalcemije te pomoći u utvrđivanju njena uzroka (18) (Tablica 3.).

**Tablica 3. Laboratorijski nalazi u paraneoplastičnim uzrocima maligne hiperkalcemije pacijenata s karcinomom pluća; preuzeto i modificirano iz Goldner W. *Cancer-Related Hypercalcemia. JOP. 2016 May;12(5):426–32.***

Etiologija	PTH	PTHrP	1,25(OH)2D	25(OH)D
<b>Posredovana PThrP</b>	Nizak	Visok	Nizak ili normalan	Bilo koja vrijednost
<b>Posredovana 1,25(OH)2D</b>	Nizak	Nizak	Visok	Nizak ili normalan
<b>Posredovana PTH</b>	Visok	Nizak	Visok	Nizak ili normalan

## Liječenje

Najbolji je pristup liječenju paraneoplastičnog sindroma maligne hiperkalcemije liječenje karcinoma koji ga uzrokuje (14). No, maligna se hiperkalcemija najčešće prezentira teškom kliničkom slikom te je prije svega potrebno stabilizirati pacijente u hiperkalcemijskoj krizi. Oni

su uglavnom značajno hipovolemični, a posljedično pokazuju i simptome srčanog i renalnog zatajenja. Prvi je korak u liječenju pacijenta s malignom hiperkalcemijom, dakle, intravenska nadoknada tekućine 0,9-postotnom otopinom natrijeva klorida (15). Pacijentima se uglavnom administrira inicijalni bolus od 1-2 litre, a potom se nastavlja s dozom održavanja od 200-500 ml/h. Osim što se time ispravlja hipovolemija, povećava se i brzina glomerularne filtracije i ekskrecija kalcija (22). Suportivne mjere uključuju i korigiranje hipofosfatemije te diskontinuiranje lijekova koji pospješuju hiperkalcemiju, poput suplemenata kalcija, vitamina D, tiazidnih diuretika, litija te antacida koji sadrže kalcij (14,15). Diuretici Henleove petlje se zbog opasnosti od razvoja elektrolitskih poremećaja više ne koriste rutinski pri liječenju maligne hiperkalcemije, već se mogu uvesti samo pri hipervolemiji zbog pretjerano agresivne nadoknade tekućine (15).

Nakon korekcije hipovolemije, uvode se lijekovi koji smanjuju razinu serumskog kalcija, uključujući bifosfonate, denosumab, kalcitonin, cinakalcet te kortikosteroide. Intravenski se bifosfonati smatraju najefektivnijim lijekom za HCM (15). Oni djeluju vezivanjem za kost te sprječavanjem aktivnosti osteoklasta. Liječenje bifosfonatima treba započeti što prije, a svakako unutar 48 sati od pojave hiperkalcemije, jer je klinički odgovor vidljiv tek 2 do 4 dana nakon uvođenja terapije (22). Pri liječenju HCM koriste se pamidronat (60-90 mg intravenski kroz 2-6 h) te zoledronatna kiselina (4 mg intravenski kroz 15-30 min). Zoledronatna se kiselina lakše administrira te se pokazala djelotvornijom, no također i nefrotoksičnijom. Nuspojave liječenja bifosfonatima uključuju bol u kostima, malaksalost, nefrotski sindrom, upalu jednjaka te osteonekrozu čeljusti (15).

Pri liječenju HCM refraktorne na bifosfonate koristi se denosumab, monoklonsko protutijelo koje, vezujući se za RANKL, sprječava njegovo vezivanje za RANK na osteoklastima. Administrira se supkutano (120 mg svaka 4 tjedna, s udarnom dozom 8. i 15. dan), a može

izazvati hipokalcemiju, hipofosfatemiju, bol u kostima, mučninu, proljev, dispneju te osteonekrozu čeljusti (15).

Kalcitonin (4-8 U/kg intramuskularno ili subkutano svakih 12 sati ) se katkad koristi u akutnoj fazi hiperkalcemije, dok bifosfonati ne počnu djelovati (15, 22). On inhibira aktivnost osteoklasta te sprječava renalnu apsorpciju kalcija, a djelovanje mu je brzo i prolazno. Nuspojave liječenja kalcitoninom uključuju hipokalcemiju, mučninu, povraćanje te bol i iritaciju na mjestu administracije lijeka (22).

Jedna je od terapijskih mogućnosti liječenja HCM refraktorne na bifosfonate u pacijenta s rakom pluća i cinakalcet. On djeluje kao kalcimimetik, smanjujući izlučivanje PTH. Njegova je uloga u liječenju HCM još uvijek nedovoljno istražena, no pretpostavlja se da potiče renalnu ekskreciju kalcija (17).

Sistemske kortikosteroidi su prva linija terapije pri liječenju HCM posredovane kalcitriolom. Za ovu se indikaciju koristi prednizolon (19). Kortikosteroidi inhibiraju  $1\alpha$ -hidroksilazu koja katalizira pretvorbu 25-(OH)D u kalcitriol (15).

U pacijenata s HCM te akutnim ili kroničnim renalnim zatajenjem ili anamnezom zatajenja srca agresivna je nadoknada tekućine kontraindicirana. U ovom se slučaju razmatra hemodijaliza (22).

Sve ove terapijske metode (Tablica 4.) samo privremeno obuzdavaju problem HCM te je liječenje samog karcinoma pluća jedino trajno rješenje. No, unatoč naprecima u onkološkoj terapiji te administriranju terapije hiperkalcemije, pacijenti s karcinomom pluća koji razviju HCM još uvijek imaju iznimno lošu prognozu s veoma kratkim ukupnim preživljenjem (13).



**Tablica 4. Terapijske mogućnosti liječenja maligne hiperkalcemije u pacijenata s karcinomom pluća**

<ul style="list-style-type: none"><li>• 0,9-postotna otopinom natrijeva klorida IV (inicijalni bolus od 1-2 litre, doza održavanja 200-500 ml/h)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bifosfonati-pamidronat (60-90 mg IV kroz 2-6 h) i zoledronatna kiselina (4 mg IV kroz 15-30 min)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Denosumab (120 mg SC svaka 4 tjedna, udarna doza 8. i 15. dan)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kalcitonin (4-8 U/kg IM ili SC svakih 12 sati)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Cinakalcet</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kortikosteroidi</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hemodijaliza</li></ul>

#### **4. SINDROM NEPRIMJERENOG LUČENJA ANTIDIURETSKOG HORMONA**

Sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH) karakteriziran je hipervolemičnom ili euvolemičnom hiponatremijom te hiperosmolarnošću urina. Uzrokuje ga prekomjerno lučenje antidiuretskog hormona (ADH) iz hipofize ili njegova ektopična proizvodnja ili pak njegova kontinuirana aktivacija vazopresinskih receptora (23, 24). U pacijenata s karcinomom SIADH predstavlja učestali paraneoplastični sindrom te je najčešći uzrok hiponatremije u ovoj skupini (25). SCLC uzrok je čak 70% SIADH posredovanih malignošću (23). Incidencija je ovoga sindroma u pacijenata sa SCLC 10-16%, dok je u pacijenata s NSCLC tek 2-4% (26). SIADH se pokazao lošim prognostičkim faktorom u pacijenata sa SCLC (27). Hiponatremija koju uzrokuje može rezultirati produljenom hospitalizacijom i smanjenim ukupnim preživljenjem, posebice ukoliko se adekvatno ne liječi (25).

##### **Etiologija i patogeneza**

Najčešći je uzrok SIADH u pacijenata s karcinomom pluća ektopično lučenje ADH iz tumorskih stanica. Drugi je, rjeđi, paraneoplastični uzrok hiponatremije u ovih pacijenata lučenje atrijskog natriuretskog peptida (ANP) iz karcinoma (28).

ADH se veže za vazopresinski receptor 2 (V2R) sabirnih kanala bubrega, povećavajući sintezu i ekspresiju vodenih kanala - akvaporina 2 (AQP-2). Voda, posljedično, pasivno prelazi u renalni intersticij, što uzrokuje reapsorpciju vode, koncentriranje urina te smanjenje osmolalnosti plazme, pa tako i koncentracije natrija (23).

##### **Klinička slika**

Simptomi i znakovi SIADH-a posljedica su hiponatremije i smanjene osmolalnosti izvanstanične tekućine koji potiču pomak vode u stanice, uzrokujući cerebralni edem (24).

Težina kliničkih manifestacija ovisi o stupnju hiponatremije te o brzini njena razvoja.

Hiponatemiya se naziva akutnom ukoliko se razvila unutar 48 sati. Kronična je kada se razvija duže od 48 sati, što omogućava pokretanje adaptacijskih mehanizama središnjeg živčanog sustava (29).

Prvi su simptomi akutne hiponatremije malaksalost i mučnina koji se razvijaju već pri koncentraciji natrija nižoj od 125 to 130 mEq/L (24). Pri teškoj hiponatremiji bržega razvoja mogu se javiti i povraćanje, grčevi u mišićima, bradikardija, hipertenzija, glavobolja, letargija, somnolencija te epileptički napadaji. Ukoliko koncentracija natrija padne ispod 115–120 mEq/L mogu nastupiti i hernijacija mozga, respiratorni arrest i koma, ugrožavajući život pacijenta (24, 29). Simptomi su akutne hiponatremije uglavnom reverzibilni, no katkad zaostaju trajna neurološka oštećenja (26).

S razvojem kronične hiponatremije pokreću se adaptacijski mehanizmi u mozgu, pa je većina pacijenata asimptomatska ili se javlja s nespecifičnim simptomima poput mučnine, povraćanja, kognitivnih disfunkcija, umora, poremećaja pamćenja, grčeva u mišićima te vrtoglavice (24). Pacijenti koji boluju od blage i umjerene hiponatremije duži period vremena mogu razviti osteoporozu i poremećaje pri hodu te se pokazalo da su podložniji padovima i frakturama (29). Pri pregledu su pacijenti sa SIADH uglavnom euvolemični, na što ukazuje primjerena vlažnost sluznica, uredan pregled vratnih vena te odsustvo edema. Turgor kože i arterijski tlak su u većini slučajeva unutar normalnih vrijednosti (24).

## **Dijagnoza**

U pacijenata s karcinomom pluća, posebice onih sa SCLC, euvolemična hiponatremija upućuje na dijagnozu SIADH. SIADH je još uvijek dijagnoza isključenja, a postavlja se na temelju kriterija koje su opisali Bartter i Schwartz 1957. godine (Tablica 5.) (23,25).

**Tablica 5. Dijagnostički kriteriji za SIADH**

<b>Osnovni kriteriji</b>
- Efektivna osmolalnost seruma <275 mOsm/kg
- Osmolalnost urina >100 mOsm/kg
- Klinička euolemija, ustanovljena nedostatkom znakova hipovolemije (ortostaza, tahikardija, smanjen turgor kože, suhoća sluznica) i hipervolemije (ascites, supkutani edemi)
- Koncentracija Na u urinu >30 mmol/L uz normalan unos soli i vode
- Odsustvo bolesti štitne žlijezde, nadbubrežne žlijezde i hipofize te renalne insuficijecije
- Odsustvo nedavnog korištenja diuretika u anamnezi
<b>Dodatni kriteriji</b>
- Urična kiselina u serumu < 0,24 mmol/l
- Urea u serumu <3,6 mmol/l
- Frakcijska ekskrecija natrija > 0,5 %
- Frakcijska ekskrecija ureje > 55 %
- Frakcijska ekskrecija urične kiseline > 12%
- Izostanak značajne korekcije hiponatremije nakon primjene 0,9-postotne otopine natrijeva klorida IV
- Korekcija hiponatremije nakon restrikcije tekućine

### **Liječenje**

Najbolji je način liječenja SIADH u pacijenata s karcinomom pluća definitivno liječenje samog karcinoma koji ga uzrokuje. Terapijske su mogućnosti liječenja hiponatremije u sklopu SIADH uzrokovanog karcinomom pluća jednake onima u SIADH uzrokovanog drugim bolestima (25). Korekciju hiponatremije treba provoditi oprezno i odmjereno. Naime, pretjerano brzo povećanje razine izvanstaničnog natrija može uzrokovati osmotsku demijelinizaciju, rezultirajući katkada trajnim neurološkim oštećenjima, pa čak i smrtnim ishodom (25,29). Stoga bi se razina natrija trebala pažljivo pratiti te se korigirati najviše za 10 mmola/24 h (25).

Terapijski pristup hiponatremiji ovisi o brzini njena razvoja te o težini simptoma (29). Restrikcija unosa tekućine na manje od 800 ml/d osnova je liječenja u pacijenata s blažim i

umjerenim simptomima. Ukoliko hiponatremija perzistira, mogu se uvesti natrijev klorid u obliku oralnih tableta te diuretici Henleove petlje, poput furosevida (20 mg dvaput dnevno). Pacijentima s rezistentnom ili težom hiponatremijom administrira se 3-postotna hipertonična otopina natrijeva klorida IV (24). Oni koji se prezentiraju s ozbiljnim neurološkim simptomima poput konvulzije i delirija zahtijevaju hitnu korekciju 3-postotnom otopinom natrijeva klorida (bolus od 100 ml u 10 minuta, može se ponavljati 2 do 3 puta) (23,24).

Pri liječenju SIADH u pacijenata s karcinomom koriste i antagonisti vazopresinskih receptora-konivaptan koji se administrira intravenski te tolvaptan koji se uzima oralno. Oni korigiraju hiponatremiju antagonizirajući V2R sabirnih kanala bubrega, sprječavajući slobodnu retenciju vode (24,29). Tolvaptan brzo poboljšava kliničku sliku hiponatremije u pacijenata s karcinomom pluća, no može izazvati hipernatremiju u dozama većim od 15 mg te se zbog svoje hepatotoksičnosti ne smije davati pacijentima s bolešću jetre (24, 30).

Jedna je od terapijskih mogućnosti i demeklociklin, tetraciklin koji antagonizira djelovanje ADH na razini sabirnih renalnih kanala. No, on djeluje s odgodom te uzrokuje reverzibilnu azotemiju i nefrotoksičnost. Može se koristiti i litij, no također je nefrotoksičan. Ovi se lijekovi stoga koriste samo kada ostale terapijske mogućnosti zakažu.

Nakon administracije 3-postotne otopine natrijeva klorida, u pacijenata sa SCLC za kontrolu teške hiponatremije može se davati i fludrokortizon u dozi od 0.1 mg dvaput dnevno. On može izazvati hipokalemiju, preopterećenje vodom te hipertenziju, pa pacijenta treba pažljivo monitorirati (26).

## 5. EKTOPIČNI CUSHINGOV SINDROM

Cushingov je sindrom (CS) klinički sindrom koji nastaje zbog kroničnog djelovanja pretjeranih količina cirkulirajućih glukokortikoida. On se ugrubo dijeli na CS ovisan i neovisan o ACTH. Ektopični Cushingov sindrom (ECS) odgovoran je za 9-18% slučajeva CS-a ovisnog a ACTH (31). On predstavlja paraneoplastični sindrom koji nastaje zbog neregulirane ekspresije i sekrecije ACTH te, mnogo rjeđe, CRH od strane ekstrapituitarnih tumora raznih lokalizacija, histološkog stupnja i razine agresivnosti (32). Za čak 50% slučajeva ECS-a odgovorni su tumori pluća, posebice karcinoidni tumor koji je uzrok 30–46% ECS-a te SCLC, koji uzrokuje 8–20% slučajeva (33). Opisani su i rijetki slučajevi ECS uzrokovanog ektopičnim lučenjem ACTH iz adenokarcinoma pluća (34). ECS je drugi najčešći paraneoplastični sindrom u pacijenata s karcinoidnim tumorom, nakon karcinoidnog sindroma, te drugi najčešći paraneoplastični sindrom uzrokovan SCLC, nakon SIADH. Povezan je s visokim stopama mortaliteta i morbiditeta u pacijenata s karcinomom pluća (35). Ovo posebice dolazi do izražaja u pacijenata s karcinoidnim tumorom, koji je najčešće lokaliziran, dobro diferenciran te ima odličnu prognozu. U njih najveću opasnost stoga predstavlja upravo taj intenzivni hiperkortizolizam što sa sobom nosi po život opasne sistemske manifestacije (32). S druge strane, pacijenti s ECS uzrokovanim SCLC, koji je sam po sebi karakteriziran niskim stopama preživljenja, imaju još goru prognozu zbog poodmaklog stadija, lošeg odgovora na kemoterapiju, veće incidencije tromboembolije te povećane sklonosti težim infekcijama (33). Stoga je od iznimne važnosti što prije postaviti dijagnozu ECS, no to može biti otežano jer su simptomi i znakovi rijetko patognomonični, a tumor je uglavnom teško lokalizirati, posebice u ranijim stadijima (35).

### **Etiologija i patogeneza**

ECS je u pacijenata s karcinomom pluća uglavnom uzrokovan nereguliranom sekrecijom ACTH (32). Ovi karcinomi ekspimiraju molekulu koja je prekursor ACTH-u, pro-

opiomelanokortin (POMC). Mehanizam ekspresije nije sasvim poznat, no moguće je da je povezan s hipometilacijom promotora POMC. Tumori odgovorni za ECS uglavnom proizvode veće razine POMC od ACTH, razlikujući se od Cushingove bolesti. Nekad uz ACTH i POMC proizvode i druge pre-ACTH prekursorske peptide (31).

ECS može rijetko biti uzrokovan i izoliranom sekrecijom CRH, ili pak kosekrecijom ACTH i CRH od strane karcinoma pluća. CRH potiče sekreciju ACTH iz hipofize (36).

ACTH stimulira sva tri sloja kore nadbubrežne žlijezde, uzrokujući povećanje razine cirkulirajućih glukokortikoida te, u manjoj mjeri, androgena (31.) Kortizol djeluje na translaciju i transkripciju enzima uključenih u sintezu proteina, metabolizam masti i glikogena te Krebsov ciklus. On potiče glikogenolizu, glukoneogenezu i katabolizam proteina te povećava inzulinsku rezistenciju. Kortizol inhibira proizvodnju TNF- $\alpha$ , IL-2, IFN- $\alpha$  te IFN- $\gamma$ , smanjuje razinu limfocita te povećava razinu cirkulirajućih neutrofila, uzrokujući imunološku deregulaciju (37).

### **Klinička slika**

Simptomi i znakovi ECS-a ovise o značajkama tumora, kao i stupnju hiperkortizolemije i duljini njena trajanja (32). ECS uzrokovan SCLC karakterizira brz razvoj teške hiperkortizolemije pa pacijenti razvijaju ozbiljne znakove metaboličkih poremećaja u kratkome roku. Oni se, dakle, prezentiraju s miopatijom, anoreksijom te intolerancijom glukoze, a nerijetko pokazuju i znakove viška mineralokortikoida, poput hipokalemične alkalozije i perifernih edema. Simptomi su ECS-a u pacijenata sa SCLC često maskirani simptomima i znakovima poodmakle maligne bolesti, pa ih je teško uočiti. S druge strane, u pacijenata koji boluju od karcinoida hiperkortizolemija se razvija sporije, pa se oni češće prezentiraju karakterističnim „Cushinogoidnim značajkama“, što pak otežava diferencijaciju prema Cushingovoj bolesti (31).

Pretilost i dobitak na kilaži jedni su od najčešćih znakova CS-a, no veoma su nespecifični. Ono što je karakteristično je raspored masti, pa se tako pacijente sa CS može prepoznati po tanjim rukama i nogama, pojasnoj pretilosti te prekomjernim masnim naslagama u obrazima i temporalnoj jami („lice poput mjeseca“), dorzocervikalnoj („bivolska grba“) i supraklavikularnoj regiji. Česte su kliničke manifestacije CS-a i široke vertikalne ljubičaste strije na abdomenu, umor, slabost proksimalnih mišića, akne, tanka koža, sklonost masnicama, sporije zarastanje rana i pletora lica. Hiperpigmentacija kože i sluznica učestala je pojava u ECS, posebice kada je uzrokovan SCLC-om (31,37,38).

U žena sa CS-om se zbog povećane razine androgena javlja i hirzutizam, gubitak kose i virilizacija. Kortizol utječe i na reproduktivne funkcije, pa tako žene često imaju iregularne menstrualne cikluse, muškarci boluju od erektilne disfunkcije, a u oba se spola javljaju smanjenje libida te infertilnost (31,37,38).

Nerijetke su manifestacije CS psihijatrijski poremećaji, poput depresije, insomnije, anksioznosti, povećane iritabilnosti, paničnih napadaja, paranoidnih misli i suicidalnosti. Javlja se i kognitivna disfunkcija, poteškoće u učenju te poremećaji pamćenja (31,38).

ECS se nerijetko prezentira hipokalemičnom metaboličkom alkalozom i perifernim edemima zbog mineralokortikoidnog djelovanja kortizola. Ova teška hipokalemija nekad rezultira srčanim aritmijama. Jedne su od učestalijih komplikacija i hiperglikemija te dijabetes. Najrasprostranjenija je kardiovaskularna komplikacija CS-a hipertenzija, a pacijenti s malignitetima nekad se prezentiraju i hipertenzivnom krizom. CS je povezan i s kardiomiopatijom i povećanom sklonošću zgrušavanju, što zajedno s hipertenzijom i dislipidemijom objašnjava veću učestalost infarkta miokarda i cerebrovaskularnih incidenata u ovoj populaciji. Protrombotsko stanje u ovih pacijenata ujedno je i rizični čimbenik za vensku tromboemboliju (31,32,38,39).



Poznate su komplikacije ECS-a i osteoporoza i sklonost frakturama. Pacijenti s hiperkortizolemijom skloniji su i infekcijama svih organa, a posebice pluća. Moguće su i oftalmološke komplikacije, poput glaukoma i egzoftalmusa (31,32).

Kliničke su manifestacije (Tablica 6.) ECS-a mnogobrojne i raznolike, a nerijetko i nespecifične. Ipak, potrebno ih je što prije prepoznati, ne samo zato što pridonose teretu bolesti karcinoma pluća, već i stoga što se ranim dijagnosticiranjem ECS-a mogu spriječiti potencijalno fatalni ishodi komplikacija.

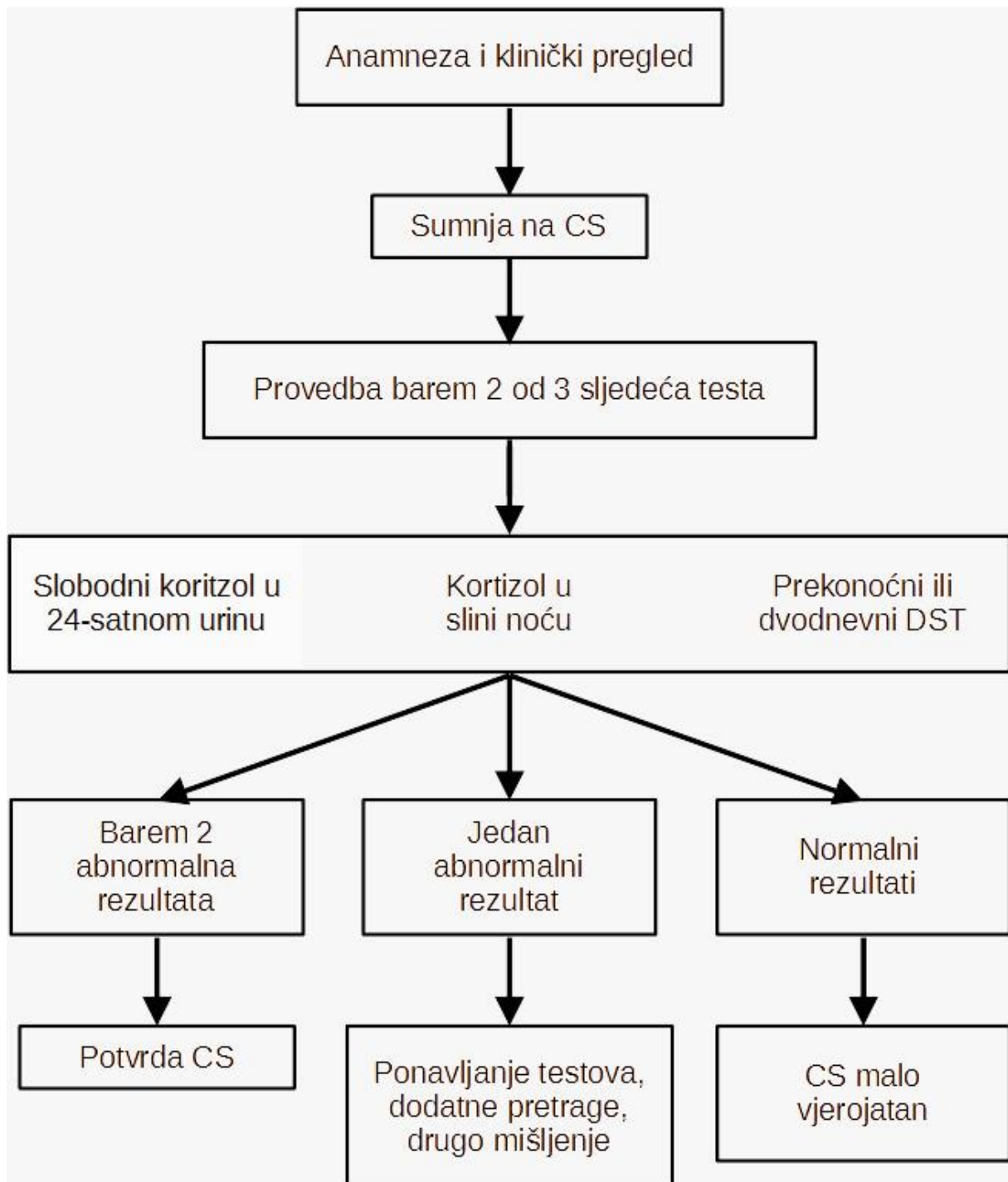
**Tablica 6. Kliničke manifestacije ektopičnog Cushingovog sindroma**

<b>Sistemske</b>
- pretilost (osobito pojasna)
- povećanje kilaže
- anoreksija
- umor
<b>Dermatološke</b>
- „lice poput mjeseca“
- „bivolska grba“
- supraklavikularne masne naslage
- široke vertikalne ljubičaste strije na abdomenu
- akne
- tanka koža
- sklonost masnicama
- sporije zarastanje rana
- pletora lica
- hiperpigmentacija kože i sluznica
- hirzutizam (u žena)
- gubitak kose (u žena)
<b>Reproduktivne</b>
- virilizacija (u žena)
- iregularni menstrualni ciklusi (u žena)
- erektilna disfunkcija (u muškaraca)

- smanjenje libida
- infertilnost
<b>Psijatrijske/kognitivne</b>
- depresija
- insomnija
- anksioznost
- povećana iritabilnost
- panični napadaji
- paranoidne misli
- suicidalnost
- kognitivna disfunkcija
- poteškoće pri učenju
- poremećaji pamćenja
<b>Metaboličke</b>
- hipokalemična metabolička alkalozna
- hiperglikemija
- dijabetes
- dislipidemija
<b>Kardiovaskularne</b>
- hipertenzija
- kardiomiopatija
- povećana incidencija infarkta miokarda
- povećana incidencija cerebrovaskularnog infarkta
- povećana incidencija venske tromboembolije
<b>Osteomuskularne</b>
- slabost proksimalnih mišića
- osteoporoza
- sklonost frakturama
<b>Infektološke</b>
- povećana incidencija infekcija
<b>Oftalmološke</b>
- glaukom
- egzoftalmus

## **Dijagnoza**

Radna se dijagnoza CS-a postavlja na temelju detaljne anamneze i temeljita klinička pregleda. Pri dijagnosticiranju CS, prije svega treba isključiti egzogeni unos glukokortikoida. Preporuča se inicijalni probir za CS korištenjem barem dva od tri sljedeća testa: mjerenje slobodnog kortizola u 24-satnom urinu, mjerenje kortizola u slini noću te prekonoćni deksametazonski test supresije (DST) administracijom 1 mg (ili, alternativno, dvodnevni DST administracijom 2 mg deksametazona) (38). U pacijenata sa CS-om kortizol u 24-satnom urinu i kortizol u slini noću iznad su referentnih vrijednosti, dok je kortizol u serumu nakon provedbe DST  $>50$  nmol/L. Abnormalni rezultati dva od tri testa potvrđuju dijagnozu CS-a, dok samo jedan abnormalni rezultat zahtijeva ponavljanje testova, dodatne pretrage (poput kortizola u serumu u ponoć te deksametazon-CRH testa) ili pak traženje drugog mišljenja (21,31) (Slika 1).



**Slika 1. Dijagnoza Cushingovog sindroma**

Nakon postavljanja dijagnoze CS-a, treba ustanoviti radi li se o obliku ovisnom ili neovisnom o ACTH mjerenjem ACTH u plazmi. CS ovisan o ACTH dijagnosticira se razinom ACTH većom od 3.3.pmol/L, dok se neovisan potvrđuje izmjerenom vrijednošću manjom od 1.1.pmol/L u više od dva navrata (21, 37). Nakon što se ustvrdi postojanje CS ovisnog o ACTH,

ECS se diferencira od Cushingove bolesti pomoću DST-a visokim dozama (8 mg) i CRH testa. Visoke će doze deksametazona smanjiti razinu kortizola za 50% u pacijenata s Cushingovom bolešću, što nije slučaj u pacijenata s ECS. Povećanje ACTH i kortizola za 50% administracijom CRH govori u prilog Cushingovoj bolesti, a isključuje postojanje ECS. Zlatni je standard razlikovanja Cushingove bolesti od ECS-a bilateralno uzorkovanje inferiornih petroznog sinusa (BIPSS) te mjerenje ACTH u uzorku sinusa i periferne krvi prije i nakon administracije CRH, no izvedba je ove pretrage teška i invazivna (31,37). Pri identificiranju uzroka CS-a ovisnog o ACTH od velike su koristi i slikovne metode, pa se u dijagnostici Cushingove bolesti radi MRI hipofize, dok se izvor ECS traži pomoću CT-a ili MR-a toraksa i abdomena. S obzirom na to da su neuroendokrini tumori, posebice plućni, najčešći uzrok ECS-a, pri lokalizaciji tumora koristi se i scintigrafija somatostatinskih receptora (31).

U pacijenata s karcinomom pluća koji uzrokuje ECS razine su serumskog kortizola, slobodnog kortizola i ACTH iznimno povišene, uz gubitak cirkadijanog ritma, što olakšava postavljanje dijagnoze CS-a ovisnog o ACTH. No, ukoliko se pacijent prezentira s potencijalno fatalnom kliničkom slikom hiperkortizolemije, što je relativno čest slučaj u pacijenata s tumorima pluća, treba odmah pristupiti normaliziranju koncentracije kortizola, te svesti inicijalne dijagnostičke pretrage na minimum (32).

## **Liječenje**

Cilj je liječenja CS-a normalizirati razinu kortizola te liječiti sve popratne komorbiditete, poput dijabetesa, hipertenzije, osteoporoze, elektrolitiskih poremećaja i psihijatrijskih bolesti. Najbolji je način liječenja hiperkortizolemije u pacijenata s karcinomom pluća potpuna resekcija tumora koji ju uzrokuje (37,38). Tako, primjerice, lobektomija u pacijenata s bronhalnim tumorom nekad rezultira potpunim izlječenjem ECS-a. Lokalna radioterapija nakon kirurške resekcije u ovih tumora također može biti od koristi (31). Kada se tumor ne

može resecurirati, treba pristupiti drugim metodama kontrole kortizola, prije svega farmakološkim (38).

Prva su linija liječenja u teškoj hiperkortizolemiji uzrokovanoj ECS inhibitori steroidogeneze zbog svoje efikasnosti i brzine djelovanja. Metirapon je specifični inhibitor 11-hidroksilaze, a administrira se oralno u dozi od 1500 do 6000 mg/d, ovisno o stupnju hiperkortizolemije. Zbog njegova androgenog djelovanja, najčešće su nuspojave akne i hirzutizam u žena, pa se ne bi trebao koristiti kao dugoročna terapija u ovoj skupini. Vrtoglavica i gastrointestinalne tegobe također spadaju u češće nuspojave. Ketokonazol inhibira aktivnost više steroidogenih enzima, a uzima se oralno u dozi od 600 do 1200 mg/d. Njegova je glavna mana hepatotoksičnost, a prednost anti-androgeni učinak i inhibicija sinteze kolesterola. Jedna je od opcija i etomidat, hipnotik koji veoma efikasno inhibira 11-hidroksilazu. Posebice je koristan kada je oralna administracija inhibitora steroidogeneze onemogućena, no zahtijeva iznimno pažljivo praćenje zbog svoga sedativnog djelovanja. Mitotan inhibira steroidogenezu i djeluje kao adrenolitik, no rijetko se koristi zbog svoga odgođena djelovanja (31,32,37,38).

Mifepriston svoje brzo kliničko djelovanje u ECS duguje antagoniziranju vezanja kortizola za glukokortikoidne receptore. No, uz ovaj lijek razine kortizola i ACTH ostaju visoke pa hipokalemija često perzistira, a liječenje je teško monitorirati (31).

Jedna od terapijskih mogućnosti su i lijekovi koji inhibiraju sekreciju ACTH iz tumora pluća. Tako se može razmotriti korištenje inhibitora kinaze (vandetaniba, sorafeniba ili sunitiniba), analoga somatostatina (oktreotida i lanreotida) te agonista dopamina (kabergolina). Oni se u pravilu prepisuju u kombinaciji s drugim lijekovima te se ne preporučaju kao prva linija terapije (32).

Ukoliko farmakološka terapija u neresektabilnih tumora pluća zakaže, pristupa se posljednjoj terapijskoj opciji bilateralne adrenalektomije, koja zahtijeva doživotnu nadoknadu glukokortikoida i mineralokortikoida (32,37).

## **6. HIPOGLIKEMIJA**

Paraneoplastična je hipoglikemija iznimno rijedak oblik hipoglikemije uzrokovan izlučivanjem inzulina ili molekula koje mogu izazvati hipoglikemiju mimo mehanizma inzulina iz ne-pankreatičnih tumora. Naziva se i hipoglikemijom koja nije uzrokovana tumorom stanica Langerhansovih otočića (NICTH). Prezentira se kao konstantna ili rekurentna hipoglikemija, uglavnom u starijih pacijenata koji boluju od tumora podmakla stadija (3). Tumori povezani s NICTH-om najčešće su mezenhimalnog podrijetla (40). Zabilježena je pojava ovoga sindroma u pacijenata s karcinoidnim tumorom pluća, malignim mezoteliomom, solitarnim fibroznim tumorom pleure, sarkomatoidnim karcinomom pluća te adenokarcinomom pluća (2,40,41).

### **Etiologija i patogeneza**

NICTH je najčešće posljedica izlučivanja prekursora IGF-2 („velikog IGF-2). Visoke koncentracije „velikog „ IGF-2 istiskuju IGF-1 i IGF-2 s proteina koji vežu inzulinu slične čimbenike rasta (IGFBP), povećavajući koncentraciju slobodnih IGF-a. Djelujući poput inzulina, povećane razine slobodnih IGF-a potiču ulazak glukoze u masne i mišićne stanice te smanjuju lipolizu i proizvodnju slobodne glukoze u jetri. Uz ove mehanizme, hipoglikemiju dodatno potiču negativnom povratnom spregom, inhibirajući stvaranje hormona rasta (GH) (40).

Zabilježena je i pojava NICTHa uzrokovanog ektopičnim lučenjem inzulina iz karcinoma pluća te slučaj NICTHa potaknutog izlučivanjem IGF-1 od strane plućnog karcinoma (40, 42).

### **Klinička slika**

Simptome i znakove hipoglikemije možemo podijeliti na one uzrokovane akutnom aktivacijom autonomnog živčanog sustava te na one koji su posljedica neuroglikopenije. Aktivacija autonomnog živčanog sustava u pacijenata s hipoglikemijom može uzrokovati znojenje, tresavicu, anksioznost, osjećaj gladi te lupanja srca. Delirij, pospanost, povećana iritabilnost,



nekoordiniranost, govorni poremećaji te poremećaj pažnje naznake su neuroglukopenije. Pacijenti sa hipoglikemijom mogu se prezentirati i nespecifičnim simptomima, poput umora, glavobolje i mučnine (21).

## **Dijagnoza**

Klinička se dijagnoza hipoglikemije u ljudi koji ne boluju od dijabetesa postavlja na temelju znakova i simptoma hipoglikemije, izmjerene vrijednosti glukoze u serumu manje od 55 mg/dL te rezolucije simptoma nakon normalizacije koncentracije glukoze (41).

Na dijagnozu NITCHa, koji je najčešće uzrokovan „velikim“ IGF-2, ukazuju niske vrijednosti inzulina, proinzulina, C-peptida,  $\beta$ -hidroksibutirata te GH. IGF-2, ovisno o testu, može i ne mora biti povišen, no IGF-1 je u pravilu snižen, pa je omjer IGF-2 : IGF-1 povišen s uobičajenih 3 : 1 do čak 10 : 1 (43). Zlatni je standard u dijagnozi mjerenje koncentracije „velikog“ IGF-2, no takav nije komercijalno dostupan (40,43).

Kada NITCH uzrokuje tumor pluća koji izlučuje inzulin, vrijednosti su inzulina, proinzulina te C-peptida povišene, dok su vrijednosti IGF-a normalne (41,43).

U karcinoma pluća koji luči IGF-1 koncentracije su slobodnog i ukupnog IGF-1 povišene, GH i „velikog“ IGF-2 normalne, a koncentracije inzulina i C-peptida smanjene (41).

## **Liječenje**

Prvi je korak u liječenju hipoglikemije u pacijenata s karcinomom pluća administracija glukoze oralno i/ili glukoze ili dekstrana intravenski. Kada se postavi dijagnoza NITCHa, idealan je način liječenja kirurška resekcija tumora koji ju uzrokuje. Ukoliko se tumori pokažu neresektabilnima ili je potrebna „mostna“ terapija do resekcije, pristupa se farmakološkom liječenju (43,44).

Glukokortikoidi ( deeksametazon, hidrokortizon, prednizolon i prednizon, u dozi ekvivalentnoj 30–60 mg/d prednizona) najčešći su farmakološki oblik liječenja NITCHa. Oni snižavaju koncentraciju totalnog i „velikog“-IGF-2, a povećavaju koncentraciju IGF-1 (43).

Za sprječavanje epizode hipoglikemije u NITCHu koristi se i rekombinantni humani GH (rhGH), no često nije dostatan te u visokim dozama izaziva nuspojave poput retencije vode i ortostatske hipotenzije. Idealni bi oblik terapije NITCHa stoga mogla biti kombinacija glukokortikoida i rhGH, koja omogućava minimaliziranje doze oba lijeka, pa i njihovih komplikacija. U akutnoj hipoglikemiji može od koristi biti i glukagon kao dodatna terapija (43).

U pacijenata s hipoglikemijom uzrokovanom izlučivanjem inzulina iz tumora pluća koriste se i diazoksid te takrolimus (42).

## **7. KARCINOIDNI SINDROM**

Karcinoidni je sindrom paraneoplastični sindrom koji nastaje sekrecijom raznih humoralnih faktora iz neuroendokrinih tumora (NETova), poput polipeptida, vazoaktivnih amina i prostaglandina. Najčešće je posljedica izlučivanja serotonina (45). Čak oko 20% pacijenata s NETovima boluje od karcinoidnog sindroma (46). On je najčešće uzrokovan NETovima srednjeg crijeva (72% svih slučajeva), posebice onim s jetrenim metastazama te NETovima respiratornog trakta (13%) (47). NETovi pluća čine 25% primarnih tumora pluća, a mogu se podijeliti na tipični karcinoid pluća, atipični karcinoid pluća, SCLC te velikostanični neuroendokrini karcinom pluća (48,49). 1 do 5% pacijenata s karcinoidom pluća razvije karcinoidni sindrom (50). On je povezan sa podmaklim stadijima tumora te sa smanjenjem kvalitete života i ukupnog preživljenja u oboljelih (45).

### **Etiologija i patogeneza**

Identificirano je više od 40 potencijalnih čimbenika za nastanak karcinoidnog sindroma, od kojih su najprominentniji serotonin (5-HT), histamin, kalikrein, prostaglandini te tahikinini 2 (45).

5-HT potiče peristaltiku, uzrokujući vodenasti proljev. U nastanku proljeva ulogu imaju i prostaglandini, koji povećavaju motilitet crijeva i sekreciju tekućina u gastrointestinalnom traktu. 5-HT je i glavni uzročnik crvenila kože, uz kalikrein. Kako se u pacijenata s NETom većina triptofana koristi za sintezu 5-HT, mnogo manje ga preostaje za sintezu niacina, što s vremenom vodi ka razvoju pelagre. 5-HT stimulira i rast fibroblasta te fibrogenezu, pa može uzrokovati retroperitonealnu, mezenteričnu te srčanu fibrozu.

### **Klinička slika**

Karakterističan je simptom karcinoidnog sindroma crvenilo kože. Ono je obično paroksizmalno, roze do tamno crvene boje, a pojavljuje se na licu, vratu i gornjem dijelu prsa

u trajanju od 30 sekundi do 30 minuta. Može nastati spontano ili biti potaknuto stresom, stimulacijom vagusnog živca, alkoholom i hranom koja sadrži tiamin. U pacijenata s NETom pluća epizode crvenila kože mogu trajati i po par sati ili dana (46,52).

Jedan je od najčešćih simptoma i proljev, koji je karakteristično vodenast, eksplozivan te bez primjesa krvi. Nekad je popraćen i abdominalnim grčevima. Nerijetka je pojava simptoma bronhokonstrikcije - piskanja u plućima te dispneje. Česte su i palpitacije, koje se javljaju spontano ili potaknute emocionalnim stresom. U ovih se pacijenata javlja i umor, kognitivni poremećaji, abdominalna bol, atrofija mišića te svrbež i osip kože (46,51,52).

Kronični proljev i manjak niacina u karcinoidnom sindromu mogu voditi ka razvoju pelagre s klasičnim trijasom simptoma kojeg čine proljev, demencija i dermatitis (51).

Fibrozne promjene srca u pacijenata s karcinoidnim sindromom mogu uzrokovati i simptome zatajenja srca te valvularne bolesti srca. Mezenterična i retroperitonealna fibroza nekad su uzrok intra-abdominalne ishemije, intestinalne i ureteralne opstrukcije te bubrežnog zatajenja (46,51,52).

Karcinoidna je kriza po život opasna komplikacija karcinoidnog sindroma uzrokovana naglim izlučivanjem vazoaktivnih hormona iz NET-a. Može nastupiti spontano ili biti potaknuta kirurškom operacijom, anestezijom, kemoterapijom, stresom i slično. Karcinoidna kriza najčešće se prezentira jakim crvenilom kože, proljevom, tahikardijom, poremećajima svijesti, hipotenzijom ili hipertenzijom, značajnim fluktuacijama arterijskog tlaka, aritmijama, acidozom te simptomima bronhokonstrikcije (46,51).

**Tablica 7. Kliničke manifestacije karcinoidne krize**

• Jako crvenilo kože
• Proljevanje
• Tahikardija
• Poremećaj svijesti
• Hipotenzija ili hipertenzija
• Fluktuacije arterijskog tlaka
• Aritmije
• Acidoza
• Dispneja
• Piskanje u plućima

### **Dijagnoza**

Osnova su dijagnoze karcinoidnog sindroma karakteristična klinička slika te povišena koncentracija 5-hidroksiindolacetone kiseline u 24-satnom urinu. (5-HIAA). Prije mjerenja 5-HIAA u urinu preporuča se izbjegavanje serotoninergičnih lijekova te hrane bogate 5-HT kako bi se smanjila vjerojatnost lažno pozitivnog nalaza (46). Koncentracija 5-HIAA može se mjeriti i u serumu. Preporuča se vršenje probira na karcinoidnu bolest srca ultrazvukom srca u pacijenata s karcinoidnim sindromom (47).

### **Liječenje**

Karcinoidni sindrom izazvan NET-om pluća može se u potpunost izliječiti kirurškom resekcijom tumora te je ona idealna terapijska opcija (52).

Okosnica su kontrole simptoma karcinoidnog sindroma analozi somatostatina, oktreotid i lanreotid. Oni se vežu za somatostatinske receptore tumora te inhibiraju izlučivanje raznih hormona i vazoaktivnih tvari, otklanjajući bar dijelom simptome karcinoidnog sindroma

Oktreotid se administrira intramuskularno u dozi od 20 do 30 mg svaka dva tjedna, dok se lanreotid daje supkutano u dozi od 120 mg svaka 4 tjedna (46). Najčešće su nuspojave analoga somatostatina mučnina, nadutost i steatoreja (52). Za ublažavanje simptoma karcinoidnog sindroma mogu se koristiti i telotristat, inhibitor triptofan hidroksilaze koja je potrebna za pretvorbu triptofana u 5-HT (51). U pacijenata s refraktornim karcinoidnim sindromom terapijska je opcija i interferon-alfa. Pri liječenju karcinoidnog sindroma mogu se koristiti i kemoterapeutik everolimus te radionuklidna terapija peptidnim receptorima (52).

Karcinoidna se kriza liječi bolusom oktreotida u dozi od 500 mcg do 1000 mcg intravenski, nakon čega se započinje kontinuirana infuzija 50 mcg do 200 mcg/h (52).

## 8. OSTALI RIJETKO OPISANI SINDROMI

Jedan je od rijetkih endokrinih paraneoplastičnih sindroma koji se pojavljuju u pacijenata s karcinomom pluća i akromegalija. Ona je uglavnom uzrokovana izlučivanjem hormona koji oslobađa hormon rasta (GHRH) od strane tumora pluća, no uzrokom može biti i izlučivanje samog GH iz tumora pluća. Ektopična akromegalija čini samo 1% slučajeva akromegalije (53). Najčešće se pojavljuje u pacijenata s karcinoidnim tumorom pluća (54). Akromegalija se prezentira znakovima akralnog rasta i prekomjernog rasta mekog tkiva. Tako, primjerice, izraz lica pacijenta s akromegalijom postane grub te su mu potrebni veći prsteni te veći broj cipela. Akromegalija može izazvati niz komplikacija, od kojih su najčešće srčane i respiracijske te artropatija (53). Dijagnoza se ektopične akromegalije postavlja na temelju koncentracije GHRG i GH u serumu, biokemijske analize tumorskog tkiva te potpunog izliječenja nakon resekcije tumora (2). Kirurška je resekcija tumora najuspješnija terapijska metoda, a u neresktabilnih i metastatskih tumora pluća koriste se analozi somatostatina (2,10).

U pacijenata s velikostaničnim karcinomom pluća zabilježeno je i ektopično lučenje korionskog gonadotropina. Ono uzrokuje hiperplaziju Leydigovih stanica, koja rezultira smanjenom koncentracijom testosterona i povećanjem stvaranja estrogena. Ovaj se sindrom prezentira atrofijom testisa, supresijom spermatogeneze te ginekomastijom (2). Opisan je i slučaj sindroma glukagonoma u pacijenta s velikostaničnim karcinomom pluća, koji se prezentirao nekrolitičnim migratornim eritemom, anemijom, gubitkom na kilaži te smanjenjem tolerancije na glukozu (4).

Evidentirana je i pojava pseudofeokromocitoma u pacijenata s bronhoalveolarnim karcinomom pluća te Zollinger-Ellisovog sindroma uzrokovanog velikostaničnim karcinomom pluća (4).

## 9. ZAKLJUČAK

Karcinom pluća je drugi najčešći maligni tumor u svijetu te još uvijek predstavlja najčešći zloćudni uzrok smrti. Jedan je od vodećih razloga visoke stope mortaliteta pacijenata s karcinomom pluća kasno postavljanje dijagnoze. Ranijoj bi identifikaciji zloćudnog tumora uvelike moglo pridonijeti prepoznavanje simptoma paraneoplastični sindroma, koji se često prezentiraju prije postavljanja sumnje na malignu bolest.

Endokrinološki paraneoplastični sindromi utječu na klinički tijek karcinoma pluća, kvalitetu života i uspješnost liječenja samoga tumora. Iako je u posljednje vrijeme ostvaren značajan napredak u definiraju patogeneze paraneoplastičnih sindroma i razvoju dijagnostičkih i terapijskih opcija, potrebna su daljnja istraživanja mehanizma njihova nastanka, kao i utvrđivanje jasnijih dijagnostičkih i terapijskih algoritama. Ona bi mogla voditi ka boljem razumijevanju procesa razvoja samog karcinoma pluća te efikasnijoj dijagnozi i terapiji paraneoplastičnih sindroma, smanjujući teret bolesti, poboljšavajući kvalitetu života i omogućavajući kvalitetnije praćenje tijeka bolesti.



## **10. ZAHVALA**

Prije svega, zahvaljujem mentorici ovoga rada doc. dr. sc. Marti Koršić na predloženoj temi te savjetima i pomoći koje mi je pružila.

Neizmjereno zahvaljujem svojoj obitelji, a posebice roditeljima Ivici i Faniti, na podršci tijekom cijelog školovanja, pa tako i studija medicine.

Zahvalna sam i Ivoru, Tini i Voni, svojim domskim prijateljima koji su negdje putem postali životni. Voljela bih se zahvaliti i prijatelju kojeg iz dragosti zovemo „Mentor“, no bojim se da bi to bilo odveć zbunjujuće čitatelju ovoga rada.

Naposlijetku, zahvaljujem i Marku, kojeg sam upoznala prije tek šest godina, no ipak smo skupa odrasli.

## 11. LITERATURA

1. Soomro Z, Youssef M, Yust-Katz S, Jalali A, Patel AJ, Mandel J. Paraneoplastic syndromes in small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Disease*. 2020;12(10).
2. Upadhy P, Ananthraju A, Vadala R, Mohapatra MM. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer: A respiratory physician's perspective. *Advances in Respiratory Medicine*. 2021 Sep 3;89(4):403–12.
3. Dimitriadis GK, Angelousi A, Weickert MO, Randeva HS, Kaltsas G, Grossman A. Paraneoplastic endocrine syndromes. *Endocrine-Related Cancer*. 2017 Jun 1;24(6):R173–90.
4. Efthymiou C, Spyrtos D, Kontakiotis T. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Hormones*. 2018;17(3).
5. Serraj K, Hamaz S, Alaoui H, Barrimi M, El Oumri AA. Practical Approach for the Management and Evaluation of Paraneoplastic Syndromes. *Cureus*. 2020 Dec 1;12(12):e11830.
6. Thapa B, Ramphul K. Paraneoplastic Syndromes. 2022.
7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209–49.1.
8. Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Jan;22(16):8661.
9. Wang Y, Zou S, Zhao Z, Liu P, Ke C, Xu S. New insights into small-cell lung cancer development and therapy. *Cell Biology International*. 2020;44(8):1564–76.
10. Anwar A, Jafri F, Ashraf S, Jafri MAS, Fanucchi M. Paraneoplastic syndromes in lung cancer and their management. *Annals of Translational Medicine*. 2019;7(15).
11. Saito T, Ishida M, Kusabe M, Utsumi T, Maru N, Matsui H, et al. Hypercalcemia Owing to Overproduction of 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in Fetal Lung Adenocarcinoma: Case Report. *JTO clinical and research reports*. 2021 Aug;2(8):100204.

12. Chan VWQ, Henry MT, Kennedy MP. Hyponatremia and hypercalcemia: a study of a large cohort of patients with lung cancer. *Translational cancer research*. 2020 Jan;9(1):222–30. 1.
13. Ramos RE de O, Perez Mak M, Alves MFS, Piotto GHM, Takahashi TK, Gomes da Fonseca L, et al. Malignancy-Related Hypercalcemia in Advanced Solid Tumors: Survival Outcomes. *J Glob Oncol*. 2017 Mar 15;3(6):728–33.
14. Giannetta E, Sesti F, Modica R, Grossrubatscher EM, Guarnotta V, Ragni A, et al. Case Report: Unmasking Hypercalcemia in Patients With Neuroendocrine Neoplasms. Experience From Six Italian Referral Centers. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:665698.
15. Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, Perrier ND. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(5):377–86.
16. Ogawa T, Miyata J, Fukunaga K, Kawana A, Inoue T. Successful Treatment for Hypercalcemia due to Cosecretion of Parathyroid Hormone-Related Protein and 1,25-Dihydroxyvitamin D3 in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Case Report and Literature Review. *Case Reports in Pulmonology*. 2020 Jan 3;2020:e2475725.
17. Sheehan M, Tanimu S, Tanimu Y, Engel J, Onitilo A. Cinacalcet for the Treatment of Humoral Hypercalcemia of Malignancy: An Introductory Case Report with a Pathophysiologic and Therapeutic Review. *CRO*. 2020;13(1):321–9.
18. Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. *JOP*. 2016 May;12(5):426–32.
19. Nemr S, Alluri S, Sundaramurthy D, Landry D, Braden G. Hypercalcemia in Lung Cancer due to Simultaneously Elevated PTHrP and Ectopic Calcitriol Production: First Case Report. *Case Reports in Oncological Medicine*. 2017 Jul 2;2017:e2583217.
20. Sadiq NM, Naganathan S, Badireddy M. Hypercalcemia. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
21. Ralston SH, Penman I, Strachan MWJ, Hobson R, editors. *Davidson's principles and practice of medicine*. 23rd ed. London, England: Elsevier Health Sciences; 2021.

22. Feldenzer KL, Sarno J. Hypercalcemia of Malignancy. *J Adv Pract Oncol.* 2018;9(5):496–504.
23. Mentrasti G, Scortichini L, Torniai M, Giampieri R, Morgese F, Rinaldi S, et al. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH): Optimal Management. *Therapeutics and clinical risk management.* 2020;16:663–72.
24. Yasir M, Mechanic OJ. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. 2022.
25. Berardi R, Mastroianni C, Lo Russo G, Buosi R, Santini D, Montanino A, et al. Syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion in cancer patients: results of the first multicenter Italian study. *Therapeutic advances in medical oncology.* 2019;11:1758835919877725.
26. Wu R, Li C, Wang Z, Fan H, Song Y, Liu H. A narrative review of progress in diagnosis and treatment of small cell lung cancer patients with hyponatremia. *Translational lung cancer research.* 2020 Dec;9(6):2469–78.
27. Wang X, Liu M, Zhang L, Ma K. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion: A Poor Prognosis in Small-cell Lung Cancer. *Archives of Medical Research.* 2016;47(1).
28. Iyer P, Ibrahim M, Siddiqui W, Dirweesh A. Syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone (SIADH) as an initial presenting sign of non small cell lung cancer-case report and literature review. *Respiratory Medicine Case Reports.* 2017 Jan 1;22:164–7.
29. Fiordoliva I, Meletani T, Baleani MG, Rinaldi S, Savini A, Di Pietro Paolo M, et al. Managing hyponatremia in lung cancer: latest evidence and clinical implications. *Therapeutic advances in medical oncology.* 2017 Nov;9(11):711–9.
30. Ren P, Yang Q. The role of tolvaptan in managing hyponatremia in small cell lung cancer patients with SIADH: a retrospective study of 23 cases. *Translational cancer research.* 2021 Mar;10(3):1229–37.
31. Juszczak A, Morris D, Grossman A. Cushing's Syndrome. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext*

[Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2022 Jun 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279088/>

32. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *European Journal of Endocrinology*. 2020 Apr 1;182(4):R29–58.
33. Zhang H, Zhao J. Ectopic Cushing syndrome in small cell lung cancer: A case report and literature review. *Thorac Cancer*. 2017 Mar;8(2):114–7.
34. Al-Zakhari R, Aljammali S, Ataallah B, Bardarov S, Otterbeck P. Ectopic Cushing Syndrome in Adenocarcinoma of the Lung: Case Report and Literature Review. *Cureus*. 13(4):e14733.
35. Richa CG, Saad KJ, Halabi GH, Gharios EM, Nasr FL, Merheb MT. Case-series of paraneoplastic Cushing syndrome in small-cell lung cancer. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports* [Internet]. 2018 Mar 8 [cited 2022 Jun 26];2018(1). Available from: <https://edm.bioscientifica.com/view/journals/edm/2018/1/EDM18-0004.xml>
36. Shahani S, Nudelman RJ, Nalini R, Kim HS, Samson SL. Ectopic corticotropin-releasing hormone (CRH) syndrome from metastatic small cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Diagnostic Pathology*. 2010 Aug 31;5(1):56.
37. Chaudhry HS, Singh G. Cushing Syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jun 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470218/>
38. Nieman LK. Recent Updates on the Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018 Jun;33(2):139–46.
39. Pingle SR, Shah T, Mosleh W, Kim AS. Cushing syndrome cardiomyopathy: an unusual manifestation of small-cell lung cancer. *ESC Heart Failure*. 2020;7(5):3189–92.
40. Legare TB, Hamilton O, Dhannoon S, Ali S. Non-Islet Cell Tumor Hypoglycemia: A Rare Cause of Hypoglycemia in Pulmonary Sarcomatoid Cancer. *Cureus*. 9(12):e1972.

41. Iglesias P, Díez JJ. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: A clinical update on tumor-induced hypoglycemia. *European Journal of Endocrinology*. 2014 Apr 1;170(4):R147–57.
42. Chen Y, Kang Y, Hong L, Yao H. Hypoglycemia caused by co-secretion of insulin from lung tumor and cardia cancer: first case report. *Sao Paulo Med J*. 2017 Nov 17;137:100–3.
43. Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of Non-Islet-Cell Tumor Hypoglycemia: A Clinical Review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014 Mar 1;99(3):713–22.
44. Eren M, Bostan F. Non- pancreatic neuroendocrine tumour presenting with hypoglycemia in an elderly patient. *Afr Health Sci*. 2020 Dec;20(4):1875–9.
45. de Celis Ferrari ACR, Glasberg J, Riechelmann RP. Carcinoid syndrome: update on the pathophysiology and treatment. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73(Suppl 1):e490s.
46. Clement D, Ramage J, Srirajaskanthan R. Update on Pathophysiology, Treatment, and Complications of Carcinoid Syndrome. *J Oncol*. 2020 Jan 21;2020:8341426.
47. Ito T, Lee L, Jensen RT. Carcinoid-syndrome: recent advances, current status and controversies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018 Feb;25(1):22–35.
48. Torniai M, Scortichini L, Tronconi F, Rubini C, Morgese F, Rinaldi S, et al. Systemic treatment for lung carcinoids: from bench to bedside. *Clin Transl Med*. 2019 Jul 4;8:22.
49. 1. Grøndahl V, Binderup T, Langer SW, Petersen RH, Nielsen K, Kjaer A, et al. Characteristics of 252 patients with bronchopulmonary neuroendocrine tumours treated at the Copenhagen NET Centre of Excellence. *Lung Cancer*. 2019 Jun 1;132:141–9.
50. Savu C, Melinte A, Lukadi JL, Mirvald C, Savu C, Belu E, et al. Neuroendocrine syndrome in bronchial carcinoid tumors. *Exp Ther Med*. 2020 Dec;20(6):200.
51. Gade AK, Olariu E, Douthit NT. Carcinoid Syndrome: A Review. *Cureus*. 12(3):e7186.
52. Pandit S, Annamaraju P, Bhusal K. Carcinoid Syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jul 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448096/>

53. Krug S, Boch M, Rixin P, Pfestroff A, Gress T, Michl P, et al. Acromegaly in a patient with a pulmonary neuroendocrine tumor: case report and review of current literature. *BMC Research Notes*. 2016 Jun 27;9(1):326.
54. Zendran I, Gut G, Kałużny M, Zawadzka K, Bolanowski M. Acromegaly Caused by Ectopic Growth Hormone Releasing Hormone Secretion: A Review. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 2];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2022.867965>

## **12. ŽIVOTOPIS**

### **Osobni podaci**

Ime i prezime: Nika Nikolac

Datum i mjesto rođenja: 29.08.1997., Rijeka

### **Obrazovanje**

2004.-2008.- Osnovna škola - Scuola elementare Dolac, Rijeka

2008.-2012.- Osnovna škola Nikola Tesla, Rijeka

2012.-2016.- Gimnazija Andrije Mohorovičića Rijeka

2016.-2022.- Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### **Posebna znanja i vještine:**

Tečno govorim engleski jezik, aktivno se služim talijanskim i španjolskim te pasivno njemačkim. Poznajem osnove rada na računalu.