

# Neuroendokrini tumori gastrointestinalnog sustava

---

**Kovač, Leo**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:006413>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-28**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI DIPLOMSKI I PREDDIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Leo Kovač

**NEUROENDOKRINI TUMORI  
GASTROINTESTINALNOG SUSTAVA**

**Diplomski rad**

Rijeka, lipanj 2016.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI DIPLOMSKI I PREDDIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Leo Kovač

**NEUROENDOKRINI TUMORI  
GASTROINTESTINALNOG SUSTAVA**

**Diplomski rad**

Rijeka, lipanj 2016.

Mentor rada: Izv.prof.dr.sc. Sandra Milić, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad sadrži 39 stranica, 1 sliku, 2 tablice, 6 grafova i 38 literaturnih navoda

## **POPIS OZNAKA I KRATICA**

EC stanice – enterokromafin stanice

ECL stanice – "enterocromaffin like" stanice

HPF – "high power field"

PP – pankreasni polipeptid

MANEC – miješani neuroadenoendokrini karcinom

MEEC – "mixed endocrine-exocrine carcinoma"

MEN-1 – multipla endokrina neoplazija tipa 1

NF-1 – neurfibromatoza tipa 1

NEC – neuroendokrini karcinom

NET G1/2 – neuroendokrini tumor gradusa 1/2

NSE – neuron specifična enolaza

PDEC – "poorly differentiated endocrine carcinoma"

PDET – "poorly differentiated endocrine tumor"

SPECT – "single-photon emission computed tomography"

SSTR – somatostatin receptor

WDET – "well differentiated endocrine tumor"

ZES – Zollinger-Ellison sindrom

# SADRŽAJ

UVOD.....	1
PATOLOŠKE PROMJENE NEUROENDOKRINIH STANICA .....	3
HIPERPLAZIJA NEUROENDOKRINIH STANICA .....	3
NEUROENDOKRINI TUMORI GRADUSA 1 (NET G1).....	4
NET G2 .....	9
NEUROENDOKRINI KARCINOMI (NEC) .....	9
MIJEŠANI ADENONEUROENDOKRINI KARCINOMI (MANEC).....	11
SOMATOSTATINSKI RECEPTORI.....	11
KLASIFIKACIJA NEUROENDOKRINIH TUMORA .....	12
SVRHA RADA.....	14
MATERIJALI I METODE.....	14
REZULTATI .....	16
RASPRAVA .....	21
ZAKLJUČAK.....	25
SAŽETAK.....	26
SUMMARY .....	27
LITERATURA.....	28
ŽIVOTOPIS.....	32

## UVOD

Neuroendokrini tumori gastrointestinalnog sustava jesu neoplazme podrijetla neuroendokrinih stanica difuzno raspršenih po probavnom sustavu. Gastrointestinalni neuroendokrini sustav je najveći i najkompleksniji endokrini sustav u tijelu. Naziv "neuroendokrino" upućuje na funkciju tih stanica. One proizvode i izlučuju mnoge peptidne hormone kao što su somatostatin, serotonin, histamin itd. (1) Pomoću tih hormona mogu djelovati na četiri načina: autokrino, parakrino, endokrino i neurotransmitterski. Autokrino signaliziranje znači podražavanje receptora na stanici koja ga je sama i izlučila. U parakrinom signaliziranju stanica djelatne tvari izlučuje u svoju okolinu gdje djeluje na stanice u okolini. Endokrino signaliziranje označava otpuštanje hormona u krvotok kako bi djelovala na udaljene stanice. Neurotransmitterska funkcija označava otpuštanje peptida koji mogu podražiti neurone i tako izazvati odgovor na podražaje iz probavne cijevi. (2) Neuroendokrine stanice u probavnom sustavu možemo naći u jednjaku, želucu, tankom crijevu, debelom crijevu, anusu i gušterači. One reagiraju na kemijske i mehaničke stimuluse iz probavnog sustava izlučujući reaktivne peptide. Mogu biti otvorene ili zatvorene. Otvorene neuroendokrine stanice imaju direktan kontakt s lumenom probavne cijevi, a zatvorene nemaju što znači da one reagiraju na druge stimuluse kao što su distenzija ili temperatura (ova podjela se ne odnosi na neuroendokrine stanice u gušterači). (1) Poznato je najmanje 16 takvih stanica u gastrointestinalnom sustavu. D stanice, enterokromafin (EC) stanice i "enterocromaffin like" (ECL) stanice su prisutne difuzno po probavnoj cijevi iako D stanica ima i u gušterači, a druge dvije su važnije u želucu i crijevima. D stanice izlučuju somatostatin, EC stanice serotonin, a ECL stanice histamin. G stanice se nalaze u želucu u dvanaesniku, a luče gastrin. L stanice se protežu od dvanaesnika do anusa (najgušće su u

kolonu), a luče enteroglukagon i peptid YY. Poznajemo još I, K, M, N, P, PP, S i X stanice koje luče razne peptide. (3) U gušterači razlikujemo  $\alpha$ -stanice kojih ima 24% i luče glukagon,  $\beta$ -stanica ima najviše (60%) i luče inzulin,  $\delta$ -stanice kojih ima 10% i luče somatostatin, PP stanica koje luče pankreasni polipeptid ima 5%, a epsilon stanica koje luče grelin ima najmanje (1%). (4), (5)

Neuroendokrine stanice se ponekad mogu prepoznati i na rutinski obojenim biopsijama kao eozinofilne stanice koje se nalaze na bazalnoj membrani u kojima se mogu vidjeti granule. Najranije tehnike prepoznavanja tih stanica uključuje reakcije s teškim metalima, posebice srebrom, no napuštene su. Danas se koriste imunološki markeri neuroendokrine diferencijacije kao što su protutijela na neuron-specifičnu enolazu (najmanje specifično), sinaptofizin i kromogranin. Stanice koje proizvode amine (histamin i serotonin) gotovo uvijek pokazuju imunoreaktivnost na kromogranin. Protutijela na sinaptofizin mogu prepoznati široki spektar neuroendokrinih stanica, ali ne mogu diferencirati koja stanica proizvodi koju tvar. Za to je potrebno primjeniti specifična protutijela. (1)

Stanice neuroendokrinih tumora u svojem genetičkom materijalu pokazuju brojne aberacije kao npr. točkaste mutacije, delecije, metilacije, promjene broja kromosoma. Mutacije se mogu nalaziti i u onkogenima i u tumor supresorskim genima kao što je slučaj u multiploj endokrinoj neoplaziji tipa 1 (MEN-1) i neurofibromatozi tipa 1 (NF-1) u kojima je rast gastrointestinalnih neuroendokrinih tumora česta pojava. Neuroendokrina hiperplazija u želucu pokazuje pretjeranu ekspresiju bcl2 proteina koji djeluje antiapoptotički, a dvije trećine rektalnih karcinoidnih tumora pokazuje manjak ekspresije E-kadherina. Receptori za TGF- $\alpha$  i gastrin-otpuštajući peptid se također mogu naći u velikom broju ovih neoplazmi. (1)



Prema najnovijoj klasifikaciji tumora digestivnog sustava svjetske zdravstvene organizacije iz 2010. godine termin "karcinoid" kao naziv za dobro diferencirani endokrini tumor je napušten, a umjesto toga se koristi naziv neuroendokrini tumor gradusa 1 (NET G1). Neuroendokrini tumor gradusa 2 (NET G2) označava tumor koji je dobro diferenciran, ali ima značajke karcinoma. Neuroendokrini karcinom (NEC) označava agresivni tumor koji je loše diferenciran i ima sve značajke karcinoma. Miješani adenoneuroendokrini karcinomi (MANEC) imaju epitelnu i neuroendokrinu komponentu. (6)

## **PATOLOŠKE PROMJENE NEUROENDOKRINIH STANICA**

### **HIPERPLAZIJA NEUROENDOKRINIH STANICA**

Hiperplazija neuroendokrinih stanica označava dva puta veću proliferaciju neuroendokrinih stanica od normale, a da nije autonomna ili neoplastičnog podrijetla. Česta je pojava u kroničnom atrofičnom gastritisu, gastritisu uzrokovanom *H. pylori*, celijakiji i upalnim bolestima crijeva. Počinje s jednostavnom hiperplazijom (difuzno povećanje broja neuroendokrinih stanica), nastavlja se linearnom hiperplazijom (linearna konfiguracija stanica), zatim nastaje mikronodularna hiperplazija (solidne mikronodularne nakupine promjera 100 do 150  $\mu\text{m}$ ), potom adenomatoidna hiperplazija (konfluiranje 5 ili više mikronodularnih lezija uz netaknutu bazalnu membranu, u ovom stadiju najčešće nastaje displazija koja je najranija "točka bez povratka" jer označava prijelaz iz hiperplastične faze u neoplastičnu fazu) i na kraju faza karcinoida (nodularne infiltracije promjera 0.5 mm, često invazivne). Ove promjene često ostanu neprepoznate jer ne proizvode dovoljno hormona da prouzroče kliničke simptome, ali i zbog toga što se često ne nađu na biopsijama. (1)

Hiperplazija neuroendokrinih stanica u jednjaku najčešće nastaje na mjestu Barrettovog jednjaka (90% slučajeva). Većinom se radi o enterokromafinim stanicama. (1)

Kod želučane hiperplazije neuroendokrinih stanica najčešće se radi o hiperplaziji G-stanica. To se događa kod bilo kojeg stanja u kojem je snižena koncentracija želučane kiseline kao što su gastritisi, perniciozna anemija, vagotomija te produžena terapija inhibitorima protonske pumpe. Rijetko može biti i primarna što znači da se pojavi u djece bez evidentnog razloga (pseudo-Zollinger-Ellison sindrom). Dugotrajna antralna hiperplazija G-stanica može rezultirati gastrinomom (tumor G-stanica). Također može potaknuti razvoj hiperplazije "enterochromaffin-like" (ECL) stanica u želucu na koje gastrin djeluje stimulatивно i može biti sijelo displazije te, kasnije, tumora. Hiperplazija D-stanica u želucu je najčešće rezultat ulcerozne bolesti u dvanaesniku. (1)

U tankom i debelom crijevu enterokromafine stanice najčešće podliježu hiperplazijama i to posebice u tri stanja: celijakija, upalne bolesti crijeva te u okolini neuroendokrino tumora. Hiperplazija D-stanica se može naći u pacijenata sa somatostatinomima (tumori D-stanica) i MEN-1. Kod celijakije hiperplastične neuroendokrine stanice su nepravilno posložene unutar kripta. Hiperplazija neuroendokrinih stanica zahvaća do 40% bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Oni također mogu razviti vrlo male neuroendokrine tumore koji se često nađu na biopsijama. (1)

### **NEUROENDOKRINI TUMORI GRADUSA 1 (NET G1)**

Neuroendokrini tumori gradusa 1 (NET G1, zastarjeli nazivi: karcinoidi, dobro diferencirani neuroendokrini tumori) gastrointestinalnog sustava čine 54-85% svih takvih neoplazmi u tijelu. U zadnje vrijeme nalazimo porast incidencije takvih tumora, ali razlog tomu je porast kvalitete dijagnostičkih postupaka kao što su endoskopija, ultrazvuk, CT, magnetska rezonanca i slično. (7) Neki se čak mogu naći i ranije zbog kliničke slike koju prouzročuju (npr. gastrinom koji prouzrokuje Zollinger-Ellison sindrom - ZES). Tumor markeri se mogu naći u

krvi, a mogu nam pomoći pratiti bolest i odgovor na terapiju, no mogu biti i korisni prognostički faktori. (1) Iako sporo rastu i često imaju indolentan tijek, čak i do 40% metastazira u udaljene organe, najčešće jetru. (8)

Neuroendokrini tumori jednjaka su vrlo rijetki, a pojavljuju se najčešće u muškaraca između 51 i 69 godina i to u donjoj trećini. Tipično su solitarne lezije, a u podlozi je obično Barrettov jednjak. Mogu narasti do 12 centimetara u promjeru, a što su veći to je i nepovoljnija prognoza bolesnika zbog čestog metastaziranja (50% svih slučajeva). Svi tumori koji su veći od 2 cm u promjeru u pravilu imaju lošu prognozu. (9)

Neuroendokrini tumori želuca najčešće nastaju iz ECL stanica i najčešće su povezani s autoimunim kroničnim atrofičnim gastritisom (79%), MEN-1 i ZES (10%) no mogu nastati i sporadično (11%). Čine 8.7% svih neuroendokrinih tumora u probavnom sustavu, ali u razvijenim zemljama incidencija se diže zbog bolje dijagnostike. Često su posljedica prolongirane terapije inhibitorima protonske pumpe i sličnim lijekovima. (10) Od 5 do 10% pacijenata s kroničnim atrofičnim gastritisom razvije tumore ECL stanica koji su, zapravo, vrlo rijetko veći od 1.5 centimetara u promjeru i najčešće su ograničeni na sluznicu i submokožu želuca. Antrektomijom ili terapijom analogima somatostatina se može postići regresija ovih neoplazmi zbog manje stimulacije gastrinom. Bolesnici s ZES i MEN-1 razviju neuroendokrine neoplazme najčešće kao posljedica tumora koji luči gastrin (uglavnom iz gušterače). No, izgleda da hipergastrinemija sama po sebi nije dostatna da izazove ove tumore jer većina pacijenata sa ZES-om bez MEN-1 sindroma ne razvije tumore želuca. Sporadični slučajevi NET G1 u želucu se većinom nađu u muškaraca od oko 55 godina, a često uključuju više stanica (ECL stanice, EC stanice, X stanice). Ovi tumori su agresivniji i veći od prije navedenih, često se nađu krvarenja i ulceracije, a bolesnici mogu eksprimirati atipični karcinoidni sindrom s

crvenilom kože bez proljeva što je zapravo rezultat lučenja histamina i serotonina iz tumora. Zbog agresivnog lokalnog ponašanja i čestih metastaza petogodišnje preživljenje ovih pacijenata je manji od 50%. Također nemaju poboljšanja simptoma nakon antrektomije. (1), (11)

Najveći broj pacijenata s NET G1 duodenuma je muškog spola između 53 i 59 godina, a veliki broj tumora se može povezati s ZES-om, MEN-1 sindromom i NF-1. Tumori G stanica su najčešći tipovi neuroendokrinih tumora u dvanaesniku; 75% ih se javi sporadično i to su uglavnom solitarne lezije, 25% se javi u sklopu MEN-1 sindroma i to su uglavnom multiple lezije. Lezije su većinom malene, sporo rastu i ograničene su na submukozu, a iako su malene često metastaziraju u okolne limfne čvorove. Tumori se mogu dokazati protutijelima na gastrin, ali mogu proizvoditi i ostale polipeptide. Petogodišnje preživljenje iznosi 87% u tumora koji proizvode gastrin, a samo 22% u tumora koji proizvode ostale polipeptide. Gastrinomi u sklopu MEN-1 sindroma imaju puno bolju prognozu: desetogodišnje preživljenje iznosi čak 94%. Više od pola somatostatina (tumori D stanica) se povezuje s NF-1. (1) Ponekad se mogu razviti u bolesnika s neurofibromatozom i feokromocitomom što upućuje da bi taj trijas sindroma mogao smatrati novim oblikom sindroma multiple endokrine neoplazije (tip 3). (12) Također često nastaju na mjestu hiperplazije D stanica u sklopu celijakije. Ako nastane na papili Vateri može uzrokovati žuticu i uputiti na svoje postojanje prije nego što prouzroči ozbiljnije simptome. Nastaje duboko u sluznici i zna biti vrlo invazivan i često metastazira u jetru, regionalne limfne čvorove i kosti. (1)

Neuroendokrini tumori tankog crijeva su uglavnom podrijetla EC stanica. Čine otprilike 25% svih neuroendokrinih tumora probavnog sustava. Asimptomatski tumori često budu slučajno otkriveni na autopsiji ili operacijama. Simptomatski mogu uzrokovati epizodne

grčevite abdominalne boli, povraćanje, abdominalnu distenziju, hematokeziju, limfadenopatiju i sl. Takvi tumori su većinom već metastazirali, najčešće u jetru. Metastaze u jetri su uzrok jakog karcinoidnog sindroma u bolesnika ne samo zbog velike mase tumora koji proizvodi aktivne tvari nego i zbog direktne drenaže u hepaticnu venu tako zaobilazeći hepaticni metabolizam. (1) Karcinoidni sindrom uključuje vazomotorne (znojenje, hiperemija) kardiopulmonalne (cijanoza, hipotenzija, kardiopatija, bronhokonstrikcija) i gastrointestinalne simptome (proljevi, malapsorpcija, abdominalna bol) koji su često potaknuti alkoholom, vježbanjem, lijekovima, emocionalnim stresom ili unosom hrane. (13)

Oko 80% NET-ova u tankom crijevu se razvije u ileumu, a u 25-30% pacijenata se razvijaju multiple lezije. Razvijaju se duboko u sluznici, a formiraju male čvoriće koji diskretno protrudiraju u intestinalni lumen. (1) Ponekad mogu ulcerirati. Metastaze se javljaju ovisno o veličini lezije; lezije manje od 1 centimetra metastaziraju u limfne čvorove u 30% slučajeva, a lezije veće od 2 centimetra u čak i do 100% slučajeva. Udaljene metastaze (jetra) ili peritonealni rasap nađu se u 19-64% pacijenata. Preživljenje bolesnika uvelike ovisi o veličini tumora i prisutnim metastazama (18-32% pacijenata s jetrenim metastazama preživi 5 godina). Osim liječenja primarnog sijela, što se postiže najčešće kirurškim odstranjenjem, pojedini bolesnici iziskuju i terapiju karcinoidnog sindroma pomoću analoga somatostatina. (13)

Između 50 i 85% svih tumora u slijepom crijevu jesu neuroendokrini tumori koji čine oko 20% svih NET-ova probavnog sustava. Javljaju se 20-ak godina prije nego ostali neuroendokrini tumori crijeva (prosječna dob 49.3 godine). Proizlaze iz tzv. "Kultschitzky" stanica koje imaju neuroendokrino svojstvo. Te stanice postaju sve brojnije od baze slijepog crijeva prema crvuljku i zato tumori najčešće nastaju na toj lokaciji. Većina ih nije veća od 1 centimetra. Rijetko metastaziraju, u oko 4% slučajeva, najčešće u regionalne limfne čvorove i

jetru. Često se mogu naći maligne stanice rasute po peritonealnoj površini. Samo iznimno bolesnici razviju karcinoidni sindrom. Prognoza im je uglavnom povoljna, 71% pacijenata preživi 5 godina nakon kirurške resekcije. (14)

NET-ovi debelog crijeva čine otprilike 6% svih NET-ova probavne cijevi, javljaju se između 64 i 66 godina. Najčešći su u ascendentnom, a najrjeđi u transverznom dijelu debelog crijeva. Često se nađu kao komplikacija upalnih bolesti crijeva. Simptomi uključuju proljev, krvarenje iz anusa i abdominalnu bol; karcinoidni sindrom nije čest kod ovih neoplazmi. Ako se lezije pronađu dovoljno rano prognoza je u pravilu izvrsna, ali već uznapredovale lezije mogu biti ulcerirane površine i agresivnog tijeka. Ipak, ove novotvorine imaju najlošiju prognozu od svih gastrointestinalnih NET-ova s petogodišnjim preživljenjem oko 38%. To je zbog toga što većina pacijenata kliničke simptome prikazuje tek kada je tumor veći od 2 centimetra u promjeru te je invadirao mišićnicu. Rane lezije se mogu liječiti lokalno, endoskopski ili transanalno, no uznapredovale lezije iziskuju resekciju crijeva i odstranjenje limfnih čvorova. Lezije manje od 2 centimetra metastaziraju samo u 16.6% slučajeva, dok lezije veće od 2 centimetra u čak 74% slučajeva. Metastaze možemo naći u limfnim čvorovima koji dreniraju zahvaćeno područje, jetri, mezenteriju, gušterači, peritoneumu i jajnicima. (1), (15)

Od 10 do 20% svih NET-ova nastane u rektumu i to nešto ranije od ostalih (48-52 godine u prosjeku). Bolesnici s upalnom bolesti crijeva imaju veću incidenciju, no to su uglavnom i dalje solitarni slučajevi. (1) Simptomi uključuju konstipaciju, neugodnost u rektalnom području, krvarenje iz anusa. Metastatski potencijal je vrlo nizak, manje od 20%, no uglavnom ovisi o veličini tumora. (15) Terapija uključuje kirurško odstranjenje lezije. (1)

Od ostalih valja spomenuti gangliocitičke paragangliome, rijetke neoplazme koje uključuju epitelioidne stanice nalik na stanice paraganglioma ili NET-a, stanice oblika vretena koje

naliče na Schwannove stanice i ganglionske stanice. Ove lezije su uglavnom benigne i rijetko metastaziraju. (1)

Neuroendokrini tumori čine oko 2% svih novotvorina gušterače, mogu biti solitarni ili multipli kao npr. u sklopu MEN-1. Ovi tumori nastaju iz stanica Langenharsovih otočića gušterače ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ , PP i epsilon stanice). Inzulinomi nastaju iz  $\beta$ -stanica, najčešći su neuroendokrini tumori gušterače, obično su dobroćudni. Luče velike količine inzulina koje dovode do teške hipoglikemije čiji simptomi mogu biti poremećaji svijesti, epileptički napadaji, palpitacije, znojenje, tahikardija itd. Primjenom glukoze slika se popravlja. Gastrinomi su uglavnom zloćudni tumori, a luče gastrin koji potiče lučenje želučane kiseline. Time gastrinomi uzrokuju ZES. VIP-omi su zloćudni tumori koji luče vazoaktivni intestinalni polipeptid i uzrokuju vodenaste stolice i hipokalijemiju. Glukagonomi nastaju iz  $\alpha$ -stanica i uglavnom su dobroćudni. Somatostatinomi su rijetki tumori što uzrokuju steatoreju, dijabetes i kolelitijazu zbog smještaja u glavi gušterače. Oko 30-40% NET-ova gušterače je nefunkcionalno tj. ne dovode do nastanka simptome jer ne luče dovoljno peptidnih tvari. Neuroendokrini karcinomi čine samo 2-3% svih neuroendokrinih tumora gušterače. (16)

## **NET G2**

Neuroendokrini tumori gradusa 2 (stariji naziv dobro diferencirani neuroendokrini karcinom) po novijoj klasifikaciji predstavlja prijelazni oblik između NET G1 i neuroendokrinog karcinoma (NEC, zastarjeli naziv: loše diferencirani endokrini karcinom). Agresivne su prirode i često daju metastaze. (6)

## **NEUROENDOKRINI KARCINOMI (NEC)**

Neuroendokrini karcinomi (NEC) mogu se podijeliti u dvije skupine: sitnostanični karcinomi i velikostanični karcinomi. Sitnostanični su po morfologiji, imunofenotipu i i

ponašanju slični plućnom sitnostaničnom karcinomu. Vrlo su agresivni, rano metastaziraju, čak i u ranom stadiju imaju lošu prognozu. No, čine samo 0.1-1% svih malignih neoplazmi probavnog sustava. (1)

Jednjak je, za razliku od neuroendokrinih tumora nižeg gradusa, najčešće sijelo NEC-a u probavnom sustavu. Najveću incidenciju ima u Japanu, pogađa češće muškarce u prosjeku od 67 godina koji vrlo često imaju anamnezu teškog pušača. Simptomi uključuju ahalaziju, disfagiju, gubljenje na težini i bol u grudima. Većina ih se razvije u srednjoj i donjoj trećini jednjaka (često na području Barrettovog jednjaka). Invadiraju submukozu, ali pločasti epitel na površini često ostave netaknut. Mogu proizvoditi ACTH, ADH, kalcitonin, VIP, gastrin i ostale hormone prikazujući tipičnu kliniku sliku (Cushing sindrom, diabetes insipidus, hipokalijemija...). Vrlo su agresivni, pokazuju limfatičko širenje u većem obujmu nego pločasti ili adenokarcinom istog stadija te uglavnom već metastaziraju prije otkrića. Terapija se sastoji od agresivne kemoiradijacije, u krajnjem slučaju kirurške resekcije zahvaćenog segmenta. (1)

Neuroendokrini karcinomi želuca se pojavljuju najčešće u 63. godini, češće kod muškaraca. (1) Također su vrlo agresivni i najčešće se otkriju poslije nego što metastaziraju. Uspješna terapija još nije definirana iako agresivna kemoterapija može produljiti vrijeme življenja. Većina pacijenata umre unutar jedne godine od dijagnoze. (17)

Sitnostanični neuroendokrini karcinomi tankog crijeva su rijetkost. Uglavnom nastaju u području papile Vateri. U debelom crijevu najčešće u ascendentnom dijelu. Češći su kod pacijenata s upalnom bolesti crijeva. Ove lezije većinom prolaze asimptomatski, a ako i imaju simptome onda traju kratko. Rano metastaziraju, najčešće u regionalne limfne čvorove, jetru, peritoneum i pluća. Prognoza nije dobra jer većina pacijenata umre unutar 5 mjeseci od postavljanja dijagnoze. (1)



Velikostanični neuroendokrini karcinomi su rijetkost (manje od 1% svih kolorektalnih karcinoma) no i oni najčešće imaju fatalan ishod jer se lezije najčešće otkriju s već prisutnim metastazama. (1)

### **MIJEŠANI ADENONEUROENDOKRINI KARCINOMI (MANEC)**

Miješani adenoneuroendokrini karcinomi se sastoje od epitelne i neuroendokrine komponente, a udio svake komponente mora prelaziti 30% da bi se tumori svrstali u tu kategoriju. Većinom prolaze asimptomatski iako mogu pokazivati znake opstrukcije ili karcinoidnog sindroma. Također imaju lošu prognozu. (16)

### **SOMATOSTATINSKI RECEPTORI**

Somatostatin je peptidni hormon koji regulira funkciju endokrinog sustava te neurotransmisiju i staničnu proliferaciju. Somatostatinski receptori su receptori iz porodice G-proteina na staničnoj membrani. (18) Do danas je nađeno 5 tipova somatostatinskih receptora (1, 2A, 3, 4, 5), a poznato je da SSTR-2A je usko povezan s proizvodnjom i sekrecijom hormona te staničnom proliferacijom i indukcijom programirane stanične smrti. (19) Analizi somatostatinskih receptora kao što je na primjer oktreotid mogu se koristiti u liječenju neuroendokrinih tumora probavnog sustava. (20) Svojom djelovanjem na somatostatinske receptore, analizi somatostatina smanjuju proizvodnju i sekreciju hormona iz stanice što je efikasna terapija za bolesnike koji pate od karcinoidnog sindroma. (21) Analizi somatostatina također mogu djelovati antiproliferativno na neuroendokrine tumore. (22) Somatostatinski receptori imaju svoju ulogu i u dijagnostici neuroendokrinih tumora. Analizi somatostatina označeni nekom radioaktivnom tvari (indij, tehnecij, galij) i prikazani pomoću scintigrafije, SPECT-a ili PET-CT-a mogu nam reći puno o lokalizaciji tumora, a mogu se koristiti i kao monitoring bolesti prije, tijekom i poslije terapije. (23) Imunohistokemija

također ima dijagnostičku važnost kod identifikacije neuroendokrinih tumora jer nam može reći koje hormone tumor luči te koje receptore eksprimira. (1) Protutijela na somatostatinske receptore su u širokoj upotrebi posljednjih godina zbog svoje cijene i jednostavnosti. (24) Uvid u jačinu ekspimiranja somatostatinskih receptora na membranama tumorskih stanica nam može reći više o samoj prirodi tumora i uputiti na adekvatnu terapiju za bolesnika. (19)

## **KLASIFIKACIJA NEUROENDOKRINIH TUMORA**

Kroz povijest moderne medicine klasifikacija (neuro)endokrinih tumora je predstavljala problem kliničarima i patolozima uglavnom zbog složenosti i velikog broja različitih vrsti neuroendokrinih tumora. Klasifikacija svjetske zdravstvene organizacije iz 1980. godine je sve oblike neuroendokrinih tumora svrstavala pod termin "karcinoid". (6) Taj termin potječe još iz davne 1907. godine (skovao ga je Siegfried Oberdofer, patolog iz Münchena kako bi opisao benigni tumor koji histološki podsjeća na karcinom), a iako je napušten, zadržao se i danas u pojedinim literaturama. (25) Također, klinički sindrom kojeg izazivaju peptidi otpušteni ih neuroendokrinih stanica i dan danas se zove "karcinoidni sindrom" unatoč novoj terminologiji. (26) Danas je dokazano da neki neuroendokrini tumori itekako imaju agresivno ponašanje zbog čega se zastarjeli naziv karcinoid pokazao neprikladnim. Svjetska zdravstvena organizacija je 2000. godine izdala novu klasifikaciju u kojoj su htjeli eliminirati taj naziv uvodeći nazive "dobro diferencirani endokrini tumor" (WDET), "dobro definirani endokrini karcinom" (WDEC) i "loše diferencirani endokrini karcinom/sitnostanični karcinom" (PDEC) te "miješani egzokrino-endokrini karcinom" (MEEC) za lezije koje imaju i adenokarcinomsku komponentu. Ovu klasifikaciju je prihvatila većina institucija iz Europske unije, ali je naišla na protivljenje u SAD-u, uglavnom zbog loše sheme klasificiranja. Također, ova klasifikacija

stavlja sve oblike neuroendokrinih tumora u istu kategoriju iako se oni međusobno uvelike razlikuju po stanicama iz kojih proizlaze, tvarima koje luče i svojoj malignosti. Zbog sveopće zbrke u tom polju osnovana je Europska udruga za neuroendokrine tumore (European neuroendocrine tumor society – ENETS). Udruga je predložila klasificiranje prema određivanju gradusa, što se određuje prema broju mitozu i prema Ki67 (protein koji se povezuje sa staničnom proliferacijom) indeksu te prognoziranje ponašanja tumora prema stadiju i biokemijskim značajkama. Prema tim kriterijima se mogu odrediti 3 stupnja gradusa: G1 (manje od dvije mitoze na 10 HPF (HPF – "high power field" što iznosi 2mm<sup>2</sup>) i Ki67 indeks manji ili jednak 2%), G2 (mitoze 2-20 na 10 HPF i/ili Ki67 indeks 3-20%) i G3 (mitoze >20 na 10 HPF i/ili Ki67 indeks >20%). Ako se kriterij za mitoze razlikuje od kriterija za Ki67 indeks onda se preporuča pripisati viši gradus. Tako su u klasifikaciji svjetske zdravstvene organizacije iz 2010. godine skovani novi termini koji su danas na snazi; naziv "dobro diferencirani endokrini tumor" zamijenjen je nazivom "neuroendokrini tumor gradusa 1" (NET G1), "dobro diferencirani endokrini karcinom" je postao "neuroendokrini tumor gradusa 2" (NET G2), a "loše diferencirani endokrini karcinom" se sada naziva "neuroendokrini karcinom" (NEC) i u biti predstavlja gradus 3 (G3). Karcinom koji ima adenokarcinomske i neuroendokrine komponente se sada naziva "miješani adenoneuroendokrini karcinom" (MANEC). (6) Istraživanje provedeno 2012. godine je usporedilo klasifikaciju iz 2000. i 2010. godine na 73 slučaja. Njihovi rezultati upućuju na to da klasifikacija iz 2000. godine nije uspjela prepoznati metastatski potencijal 4 tumora koja su klasificirana kao benigne lezije, a metastazirali su u međuvremenu. Metodom iz 2010. godine ti bi se tumori klasificirali kao maligni zbog visokog Ki67 indeksa, dok se starijom metodom više oslanjalo na veličinu lezije što je dovelo do pogrešnih shvaćanja. (27) S obzirom na to da je i najnovija klasifikacija daleko od savršene možemo očekivati još

promjena na ovom polju, pogotovo uzimajući u obzir da se lezije iz različitih dijelova probavnog sustava ponašaju različito.

## **SVRHA RADA**

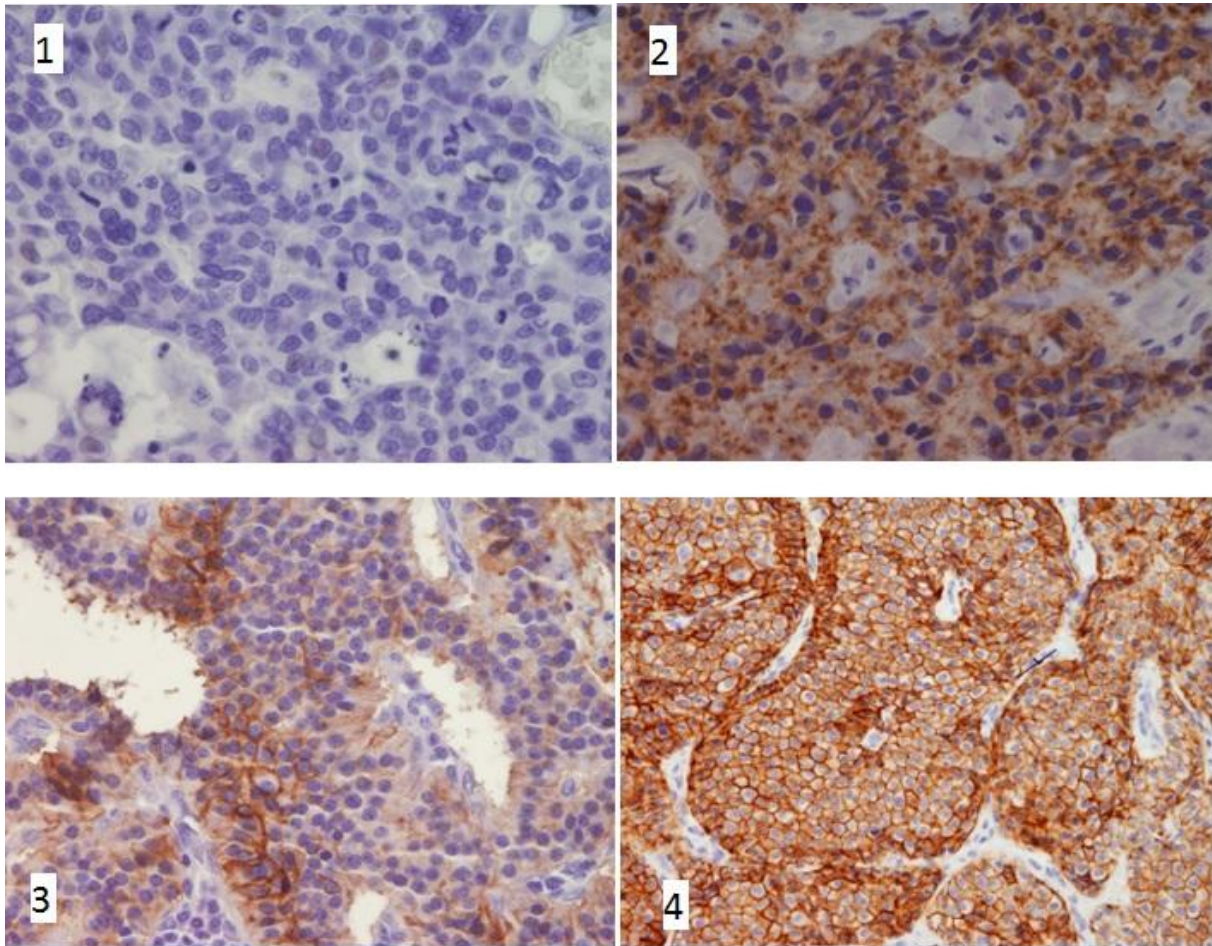
Svrha ovog rada je analizirati 86 slučajeva neuroendokrinih tumora gastrointestinalnog sustava iz arhive Zavoda za patologiju KBC-a Rijeka i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci između 1995. i 2015. godine, statistički kategorizirati podatke skupljene iz analize, izdvojiti relevantne podatke i izvući logične zaključke iz njih.

## **MATERIJALI I METODE**

U bioptičkom materijalu Zavoda za patologiju KBC Rijeka i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci bilo je 86 slučajeva neuroendokrinih tumora u razdoblju od 1995. do 2015. godine. Klinički podaci dobijeni su iz povijesti bolesti KBC Rijeka. Svi bioptički uzorci su fiksirani u 10% formalinu, procesuirani te uklopljeni u parafinske kocke iz kojih su dobijeni tkivni rezovi debljine 5 mikrometara. Tkivni rezovi su obojeni prvo standardnom histološkom metodom (hemalaun-eozin bojenje) te pregledani pod mikroskopom ( Olympus BX 40 ).Na svakom neuroendokrinom tumoru određen je gradus po važećoj klasifikaciji WHO-a, a zatim su tkivni rezovi obojeni imunohistokemijskom metodom sa različitim protutijelima (kromogranin, sinaptofizin, CD 56, NSE i somatostatin). Pozitivno bojenje s kromograninom i sinaptofizinom je dijagnostičko za neuroendokrine tumore, pogotovo za NET G1 i G2, a za lošije diferencirane NET-ove (NEC), u slučaju negativnog bojenja, koristilo se dodatno bojenje za CD 56 i NSE. Određivanje statusa somatostatinskih receptora je semikvantitativno odnosno: 0 (nema somatostatinskih receptora), 1 (samo citoplazmatsko pozitivno bojenje,

lokalno ili difuzno), 2 (membransko pozitivno bojenje u manje od 50 % tumorskih stanica, bez obzira na citoplazmatsko bojenje) i 3 (membransko pozitivno bojenje u više od 50 % tumorskih stanica, bez obzira na citoplazmatsko bojenje). (24) (slika 1)

**Slika 1 – određivanje statusa somatostatinskih receptora (1 - stupanj 0, ne eksprimira SSTR; 2 - stupanj 1, eksprimira SSTR samo u citoplazmi, 3 - stupanj 2, eksprimira SSTR u membranama manje od 50% stanica, 4 - stupanj 3, eksprimira SSTR u membranama više od 50% stanica)**



Imunohistokemijsko bojenje na kromogranin napravljeno je s monoklonalnim mišjim protutijelom Anti-human Chromogranin A, clone DAK A3 M0869 (DAKOCYTOMATION) u razrijeđenju 1:100. Imunohistokemijsko bojenje na sinaptofizin napravljeno je s

monoklonalnim mišjim protutijelom Anti-human Synaptophysin, clone DAK-SYNAP M7315 (DAKOCYTOMATION) u razrijeđenju 1:50. Imunohistokemijsko bojenje na CD 56 napravljeno je s monoklonalnim mišjim protutijelom Anti-human CD 56, clone 123C3 M7304 (DAKOCYTOMATION) u razrijeđenju 1:75. Imunohistokemijsko bojenje na neuron specifičnu enolazu napravljeno je s monoklonalnim mišjim protutijelom Anti-human Neuron-Specific Enolase, clone BBS/NC/VI-H14 M0873 (DAKOCYTOMATION) u razrijeđenju 1:200. Imunohistokemijsko bojenje na somatostatinske receptore napravljeno je s poliklonalnim zečjim protutijelom Anti-human, rat, mouse Somatostatin receptor 2A (SSTR 2A), Cat.No. SS-8000-RM-1 (BIOTREND). Vizualizacija imunohistokemijskog bojenja rađena je s kitom ENVISION FLEX, HIGH pH (LINK), Cat. No. K 8000 (DAKOCYTOMATION). Dobiveni rezultati izraženi su brojčano i u postocima te prikazani tabelarno i grafički. Korištene su standardne statističke metode te za izračun korelacije korišten je Pearsonov Correlation Coefficient Calculator.

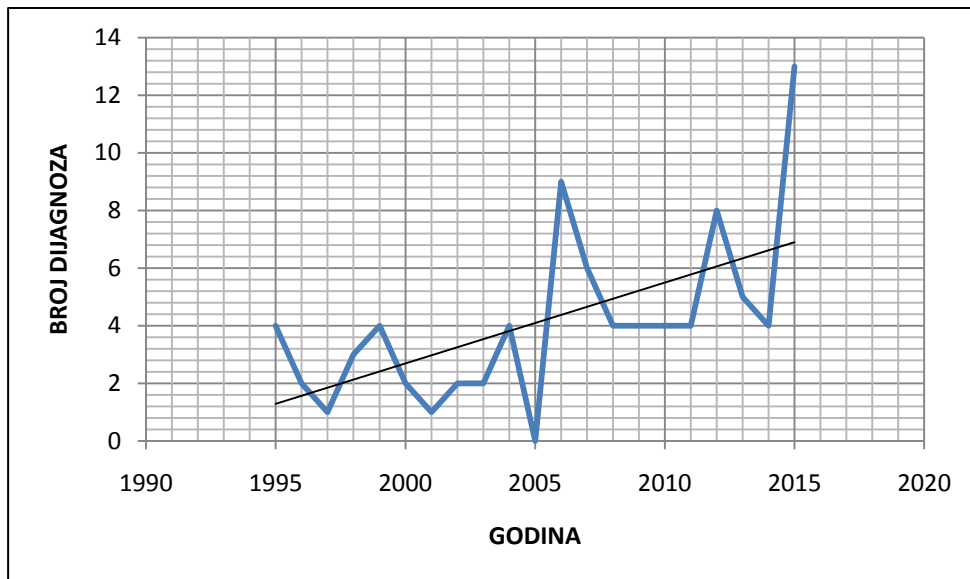
## REZULTATI

Od ukupnog broja pacijenata s dijagnosticiranim neuroendokrinim tumorom gastrointestinalnog sustava 51 je bio muškarac (59.3%), a 35 ih je bilo ženskog spola (40.7%). Godine pacijenata su se kretale u rasponu od 24 do 92 godine, a srednja prosječna vrijednost godina iznosila je 60.73 godine (tablica 1). Prosječne godine bolesnika po zahvaćenom organu su također iznosile 60-ak godina (+/-5) za sve organe osim za crvuljak u kojeg su iznosile 43.36 godine. Broj dijagnoza je kronološki rastao kroz godine, a daleko najviše ih je dijagnosticirano 2015. godine. (graf 1)

**Tablica 1 – osnovne značajke tumora**

BR	GOD	SPOL	SIJELO	GRADUS	SSTR	BR	GOD	SPOL	SIJELO	GR	SSTR
1	80	Ž	Želudac	3	1	44	70	M	Rektum	3	0
2	75	M	Želudac	3	1	45	46	Ž	Crvuljak	1	3
3	80	M	Jetra	2	1	46	59	M	Rektum	2	3
4	65	M	Rektum	2	3	47	50	Ž	Duodenum	1	3
5	83	M	Retroperito neum/jetra	2	3	48	81	Ž	Želudac	1	3
6	65	M	Jetra	3	0	49	48	Ž	Crvuljak	2	1
7	69	M	Gušterača	2	3	50	73	M	Slijepo crij.	1	3
8	57	Ž	Tanko crij.	MANEC	0	51	59	M	Želudac	3	0
9	87	Ž	Rektum	MANEC	0	52	72	Ž	Debelo crij.	3	0
10	52	Ž	Rektum	1	3	53	64	Ž	Želudac	2	1
11	77	M	Gušterača	3	0	54	48	M	Želudac	3	0
12	39	M	Duodenum	1	3	55	25	M	Crvuljak	1	3
13	80	Ž	Želudac	2	2	56	45	M	Meckel div.	2	0
14	60	M	Tanko crij.	3	1	57	92	M	Tanko crij.	1	3
15	70	Ž	Žučni mjeh.	3	3	58	70	Ž	Retroperit.	1	3
16	62	M	Jetra	3	0	59	55	Ž	Crvuljak	1	3
17	57	Ž	Gušterača	2	3	60	58	M	Želudac	2	0
18	59	Ž	Jetra	1	3	61	57	M	Slijepo crij.	3	3
19	25	Ž	Crvuljak	1	2	62	58	Ž	Slijepo crij.	2	3
20	79	Ž	Tanko crij.	1	0	63	42	M	Želudac	1	0
21	64	M	Slijepo crij.	3	3	64	59	M	Rektum	1	3
22	76	Ž	Jetra	2	3	65	30	Ž	Crvuljak	1	3
23	62	Ž	Tanko crij.	1	0	66	46	Ž	Retroperit.	3	0
24	59	M	Meckel div.	1	0	67	73	M	Želudac	2	3
25	55	M	Tanko crij.	2	3	68	42	M	Crvuljak	1	2
26	57	M	Slijepo crij.	2	3	69	65	M	Rektum	2	3
27	58	Ž	Slijepo crij.	2	3	70	65	Ž	Crvuljak	1	3
28	36	ž	Tanko c./ Jetra/Jajnik	2	3	71	73	M	Crvuljak	1	3
29	36	Ž	Crvuljak	1	3	72	65	M	Debelo crij.	1	0
30	70	M	Žučni mjeh.	1	2	73	81	M	Debelo crij.	3	0
31	53	M	Gušterača	3	3	74	66	M	Gušterača	3	0
32	62	M	Debelo crij.	2	2	75	77	M	Slijepo crij.	3	0
33	65	Ž	Jetra	2	3	76	54	M	Meckel div.	1	1
34	76	M	Debelo crij.	3	0	77	39	M	Želudac	1	1
35	52	M	Jetra	2	3	78	71	M	Želudac	3	0
36	54	M	Debelo crij.	2	2	79	78	M	Tanko crij.	2	2
37	55	M	Želudac	1	3	80	65	Ž	Debelo crij.	3	1
38	45	Ž	Želudac	1	3	81	32	Ž	Crvuljak	1	2
39	77	M	Želudac	2	3	82	24	M	Debelo crij.	3	1
40	69	M	Želudac	3	3	83	78	Ž	Želudac	1	0
41	74	M	Slijepo crij.	3	0	84	45	M	Tanko crij.	1	3
42	52	Ž	Želudac	1	3	85	62	M	Želudac	3	0
43	78	Ž	Jetra	2	3	86	55	Ž	Debelo crij.	1	0

**Graf 1 – kretanje broja dijagnoza kroz godine**

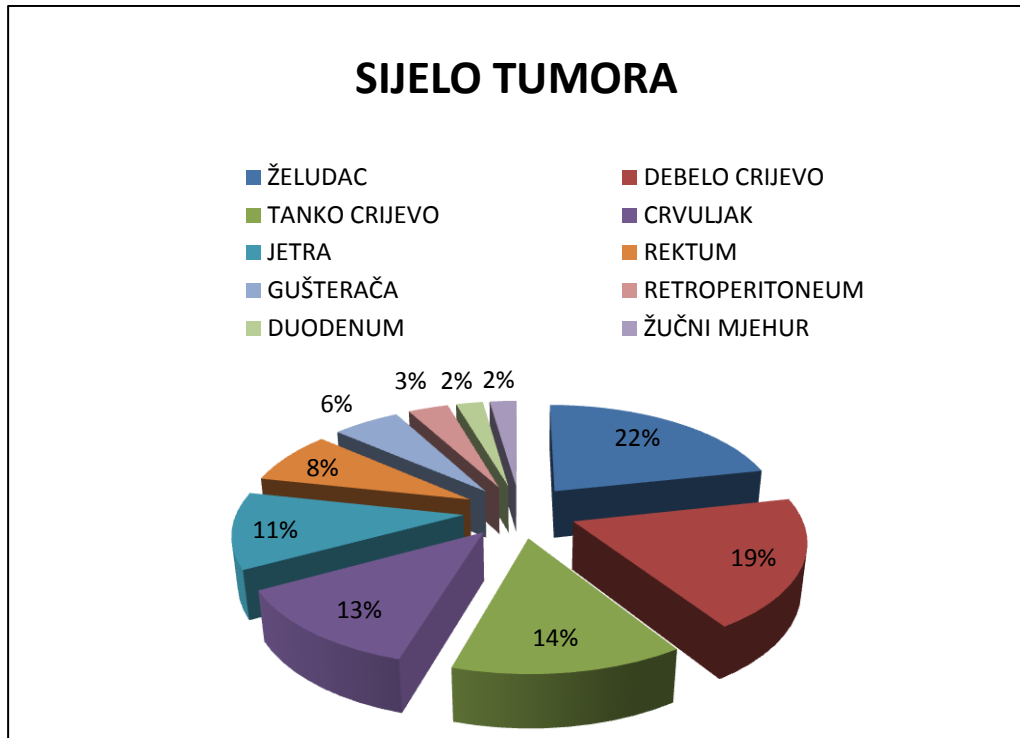


Najčešće sjelo tumora je bio želudac s 19 nalaza što čini 22.1% svih 86 dijagnoza. Zatim slijede neuroendokrini tumori debelog crijeva, kojih je bilo ukupno 17 (19.8%), među kojima je slijepo crijevo bio sjelo u 7 slučajeva (47.1% svih slučajeva debelog crijeva, ali samo 8.1% svih slučajeva). Neuroendokrini tumori tankog crijeva s 12 slučajeva čine 14%, a Meckelov divertikul je bio sjelo u 3 slučaja (25% svih slučajeva u tankom crijevu). Crvuljak je bio lokalizacija 11 neuroendokrinih tumora što čini 12.8%, a zajedno s tumorima slijepog crijeva čine 19 slučajeva ili 22.1%. Jetra je bila sjelo u 10 slučajeva (11.6%), a tumori rektuma nađeni su u 7 slučajeva (8.1%). Gušterača je bila sjelo u 5 slučajeva (5.8%), a duodenum u samo 2 slučaja (2.3%). U 3 slučaja tumori su nađeni u retroperitoneumu (također najvjerojatnije posljedica metastatske bolesti), a u 2 slučaja tumor se nalazio u žučnome mjehuru. Dva su se slučaja prezentirala u više organa, jedan u retroperitoneumu i jetri, a drugi u tankom crijevu, jetri i ovariju. (graf 2) Od ukupno 86 pronađenih neuroendokrinih tumora njih 33 je spadalo u definiciju neuroendokrino tumorskog gradusa 1 (NET G1 što čini

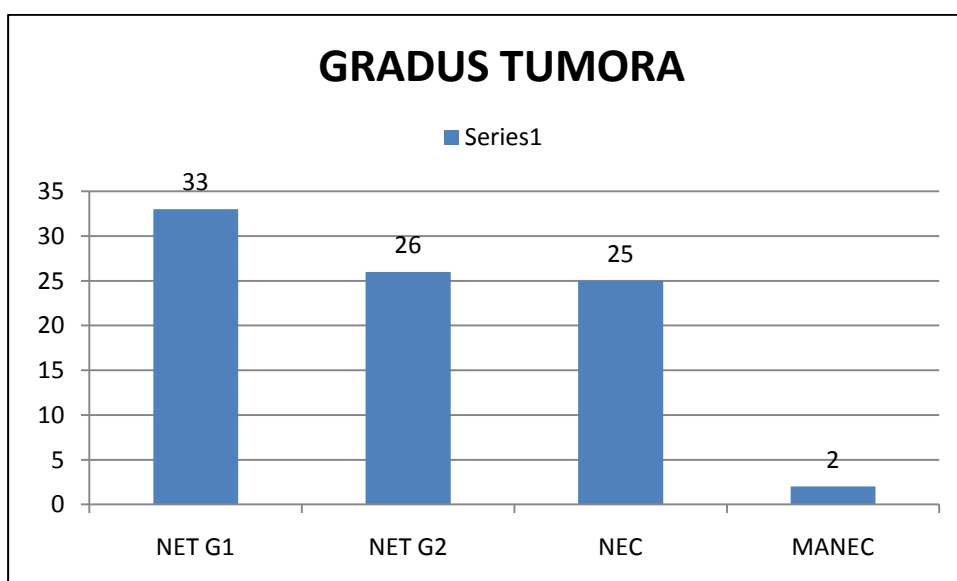


38.4%), 26 ih je bilo okarakterizirano kao NET G2 (30.2%), a čak 25 slučajeva su bili NEC (29.1%). (graf 3)

**Graf 2 – lokalizacije neuroendokrinih novotvorina**

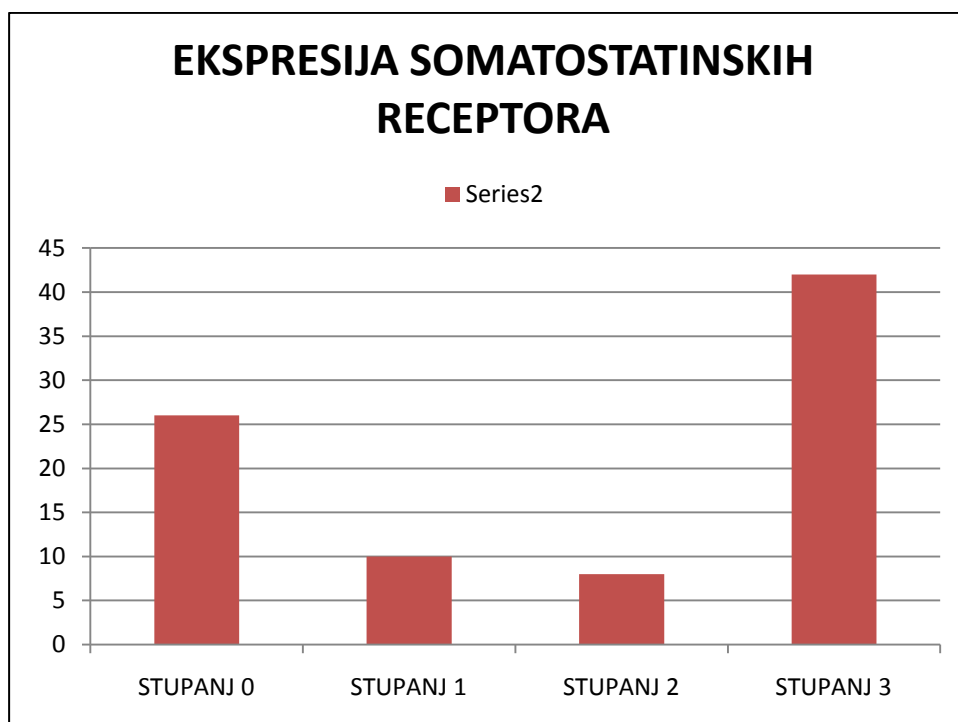


**Graf 3 – broj tumora po gradusu**



U crvuljku među 11 dijagnosticiranih neuroendokrinih novotvorina bio je samo jedan NET G2, sve ostalo su bili NET G1. Miješani adenoneuroendokrini tumori su nađeni u samo 2 slučaja (2.3%) i to u rektumu i tankom crijevu. Analiza somatostatinskih receptora na stanicama tumora pokazala je da je većina neuroendokrinih tumora gastrointestinalnog sustava snažno ekspimirala spomenute receptore na membrani stanica, čak njih 42 što čini 48.8%. Njih 8 je umjereno jako ekspimiralo receptore na membrani stanica (9.3%), 10 ih je ekspimiralo receptore samo u citoplazmi (11.6%), a 26 ih nije ekspimiralo receptore (30.2%). (graf 4)

**Graf 4 – ekspresija somatostatinskih receptora**



Metastaze u regionalne limfne čvorove su potvrđene u samo 3 slučaja, a metastaze u jetri su pronađene u 8 slučajeva. Od 10 pronađenih metastaza (2 u regionalne limfne čvorove, 7 u jetru, 1 u oboje) čak 4 su podrijetla iz tankog crijeva (40%), 3 su podrijetla iz želuca, 2 iz

gušterače i 1 iz rektuma. Tumori koji su metastazirali pokazivali su većinom snažno eksprimiranje somatostatinskih receptora (čak 7 od 10). (tablica 2)

**Tablica 2 – značajke tumora koji su metastazirali**

SIJELO	GRADUS	SSTR	METASTAZE
GUŠTERAČA	2	3	U JETRI
TANKO CRIJEVO	MANEC	0	U JETRI
TANKO CRIJEVO	3	1	U JETRI
TANKO CRIJEVO	1	0	U REG. LIMFNIM ČVOROVIMA
TANKO CRIJEVO	2	3	U JETRI
GUŠTERAČA	3	3	U JETRI
ŽELUDAC	1	3	U JETRI
ŽELUDAC	3	3	U JETRI
ŽELUDAC	2	3	U JETRI I REG. LIMFNIM ČVOROVIMA
REKTUM	2	3	U REG. LIMFNIM ČVOROVIMA

Koeficijent korelacije između gradusa tumora i eksprimiranja somatostatinskih receptora iznosi -0.4301 što pokazuje blagu negativnu korelaciju. Isti koeficijent kod neuroendokrinih tumora u gušterači iznosi -0.6667, dakle, pokazuje relativno visoku negativnu korelaciju. Kod debelog i slijepog crijeva te rektuma zajedno taj koeficijent iznosi -0.5511, također umjerena negativna korelacija (rektum je posebno izražen: -0.8672). Jetra također pokazuje vrlo visoki negativni koeficijent koji iznosi -0.7731 isto kao i crvuljak (-0.7455). Koeficijent korelacije između dobi bolesnika i gradusa pokazuje vrlo blagu korelaciju: 0.3123. Niti jedan bolesnik nije imao simptome karcinoidnog sindroma.

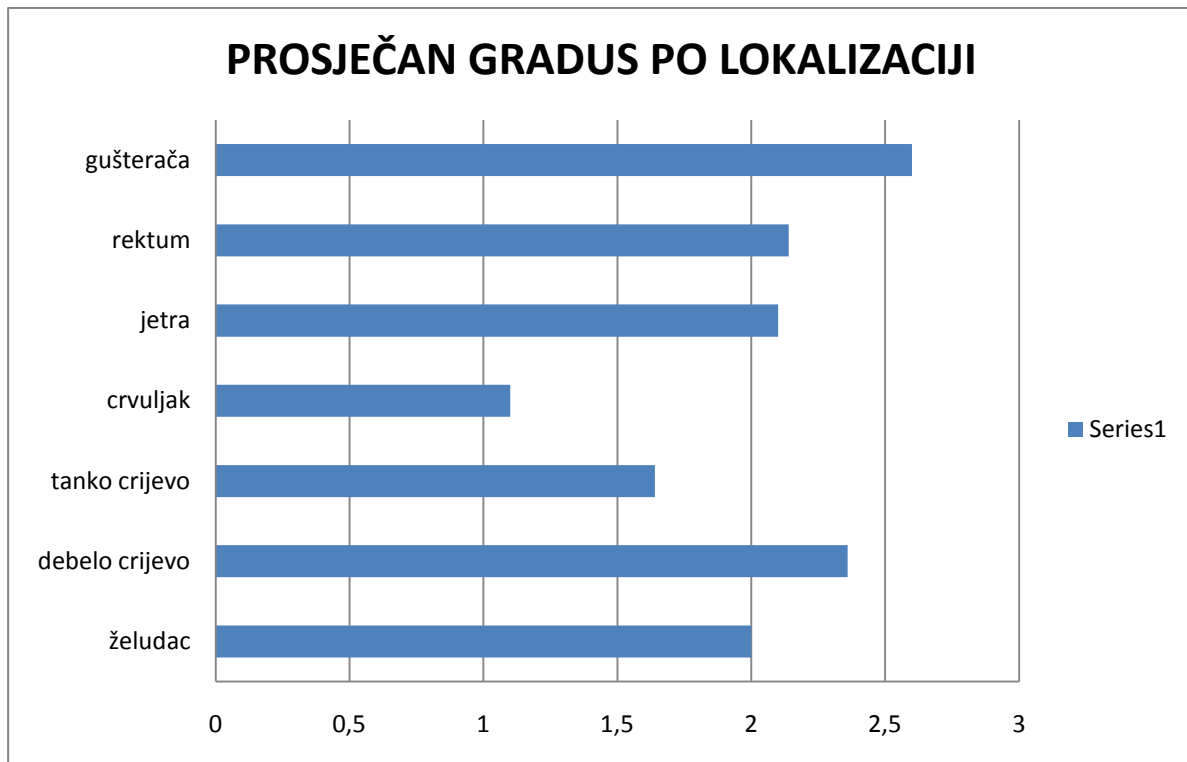
## RASPRAVA

Većina pacijenata s neuroendokrinim tumorima jesu muškarci sa srednjom dobi oko 60 godina što se uglavnom poklapa s literaturom (1, 7, 28, 29, 30, 31, 32, 33), iako u većini drugih radova ima više ženskih pacijenata (7, 29, 30, 31, 32, 33). Slični raspon godina (60 +/-

5) možemo naći i gledajući pojedine dijelove probavnog sustava, osim crvuljka gdje je pojavnost nekih 20-ak godina ranije (43.36 godina). Iste rezultate možemo naći u nekim izvorima, (1, 7, 33) a po određenim istraživanjima prosječna dob za NET crvuljka je bila još niža; 27.6 godina. (31) U svim dijelovima probavnog sustava muškarci su imali veći broj dijagnoza osim u crvuljku (muškarci:žene = 3:8), a u jetri broj dijagnoza je bio jednak u oba spola (5:5). Podaci za crvuljak slični našima mogu se naći u raznim radovima. (7, 30, 31, 33) Sijela tumora po učestalosti su išla redom: želudac (22.1%), debelo crijevo (19.8%, od toga slijepo crijevo 47.1%), tanko crijevo (14%, od toga Meckelov divertikul 25%), crvuljak (12.8%), jetra (12.8%), rektum (8.1%), gušterača (5.8%) i duodenum (2.3%). Velik broj NET-ova jetre je najvjerojatnije posljedica metastatske bolesti jer je jetra rijetko sijelo primarnog neuroendokrinog tumora. (34) Zanimljivo je da jako malen broj radova navodi želudac kao najčešće mjesto nastanka neuroendokrinog tumora. (31) U drugim radovima kao najčešće sijelo se gotovo isključivo spominje tanko crijevo, (1, 7, 28, 29, 30, 32) a kao drugo najčešće sijelo većinom se navodi rektum (1, 29, 31, 32) ili crvuljak (7, 30). Najčešći gradus tumora je bio NET G1, zatim NET G2, potom NEC i najrjeđi gradus bio je MANEC. Ovaj poredak nalazimo u svim novijim radovima, zbog promjena u određivanju gradusa. (31, 33, 35) Ako sijelo tumora usporedimo sa srednjom vrijednosti gradusa, daleko najmanji gradus (dakle, najbolju diferenciranost) imaju tumori crvuljka (samo jedan tumor NET G2, sve ostalo NET G1), a najveći prosječni gradus imaju tumori gušterače (jedino sijelo u kojem dijagnoze NEC-a brojem prelaze dijagnoze NET-a). (graf 5) Iako većina radova daje slične rezultate za crvuljak (1, 31, 33), malo je radova u kojem su neuroendokrini tumori gušterače ukupno bili najgore diferencirani. (33) Iako su u našim slučajevima tumori tankog crijeva dali najveći broj metastaza, ukupno gledajući imali su relativno nizak srednji gradus, što možemo naći i u literaturi. (31, 33) Analiza somatostatinskih receptora pokazala je da više od polovice svih

tumora ekspirira somatostatinske receptore na membrani tumorskih stanica (58.1%), 11.6% ih je ekspiriralo receptore samo u citoplazmi, a 30.2% ih uopće nije ekspiriralo.

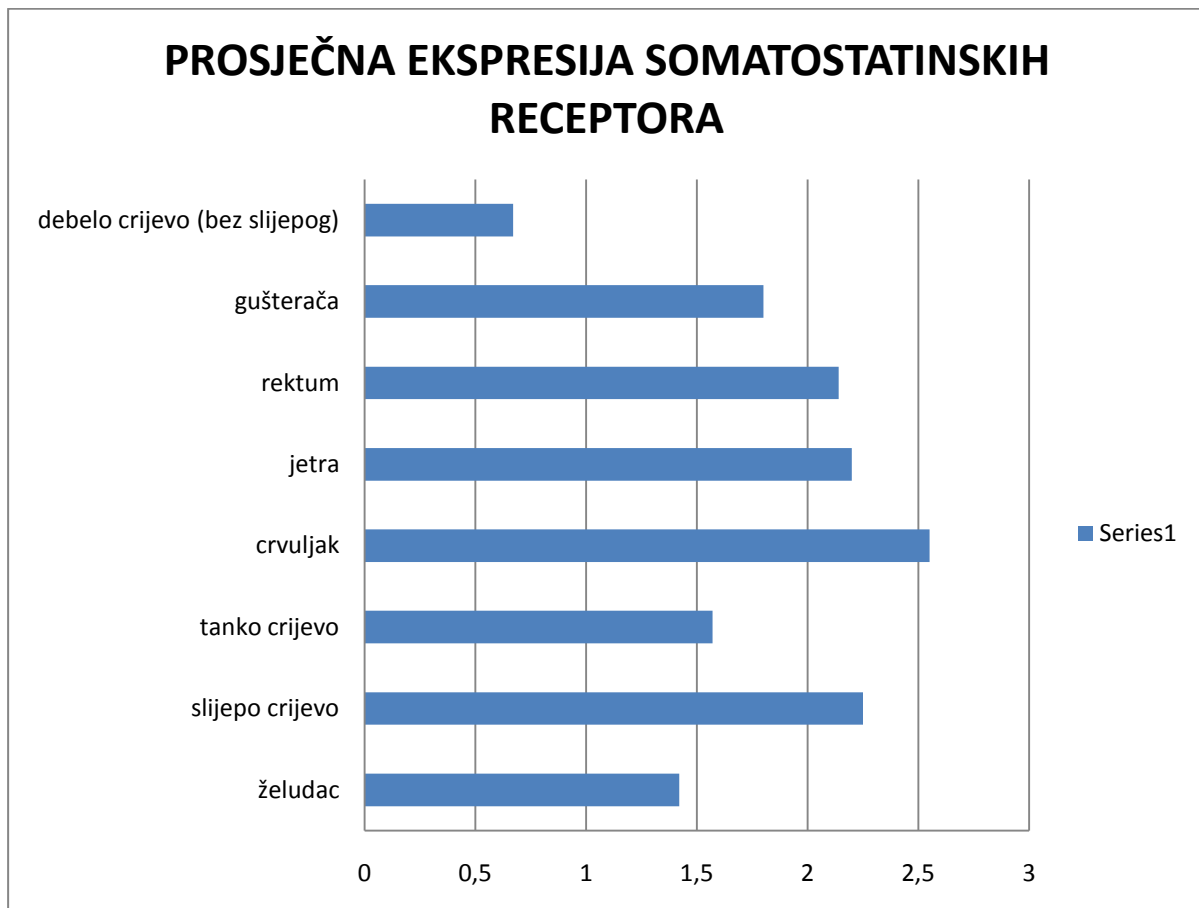
**Graf 5 – Prosječan gradus po lokalizaciji tumora.**



Slični rezultati se mogu naći i u radu iz kojeg je preuzeta klasifikacija ekspiriranja somatostatinskih receptora (24), ali i u drugim radovima. (19, 36, 37) Koeficijent korelacije između gradusa tumora i ekspiriranja somatostatinskih receptora iznosi  $-0.4301$  dakle što je gradus tumora veći (tj. što je tumor slabije diferenciran), ekspiriranje somatostatinskih receptora je manje. Ova korelacija je izraženija kod tumora višeg gradusa, 20 od 25 (80%) tumora klasificiranih kao NEC nije ekspiriralo somatostatinske receptore ili ih je ekspiriralo samo u citoplazmi (status 0 i 1). Dva miješana karcinoma (MANEC) također su spadala u tu skupinu. Kod nekih radova nailazimo na slične rezultate (19, 24), dok drugi izvori navode potpuno drugačije rezultate. (38) Koeficijent korelacije između gradusa i ekspiriranja receptora bio je najjači kod tumora u rektumu, jetri i crvuljku. Ako, pak,

usporedimo sijelo tumora s eksprimiranjem somatostatinskih receptora dobivamo da tumori u želucu, kolonu i tankom crijevu najslabije eksprimiraju somatostatinske receptore (unatoč tome što su tumori tankog crijeva bili uglavnom dobro diferencirani). Tumori slijepog crijeva i crvuljka najjače su eksprimirali somatostatinske receptore. Zanimljivo je da su tumori koji su metastazirali u regionalne limfne čvorove ili jetru pokazivali snažno eksprimiranje somatostatinskih receptora na membranama unatoč tome što snažna ekspresija korelira s dobrom diferencijacijom tumora. (graf 6)

**Graf 6 – Prosječna ekspresija somatostatinskih receptora po sijelu tumora.**



## ZAKLJUČAK

Neuroendokrini tumori gastrointestinalnog sustava i dalje predstavljaju problem kod dijagnoza, ponajviše zato što nastaju iz različitih stanica i luče različite aktivne tvari. Njihov veliki metastatski potencijal često znači lošu prognozu za ove tumore. Zbog toga što stanice ovih tumora eksprimiraju razne receptore na membranama otvara se mogućnost liječenje ovih neoplazmu pomoću antagonista pojedinih receptora. Jedna od primjenjivanih metoda je liječenje antagonistima somatostatinskih receptora koje izražava velik broj neuroendokrinih tumora na svojim stanicama. S obzirom na rezultate našeg istraživanja možemo pretpostaviti da će neuroendokrini tumori lokalizirani na slijepom crijevu i crvuljku najbolje odgovarati na terapiju antagonistima SSTR zbog toga što najjače ispoljavaju navedene receptore. Isto tako kod tumora tankog crijeva, želuca i kolona možemo očekivati lošiji odgovor. Nadalje, s obzirom na negativni koeficijent korelacije između ekspresije SSTR i gradusa tumora (pogotovo izražen u tumorima rektuma, jetre i crvuljka) može se zaključiti da tumori višeg gradusa (NEC i MANEC) slabo eksprimiraju SSTR. U tom slučaju terapija antagonistima neće dati većih rezultata pa bi se trebalo prikupiti više podataka o prirodi tumora i razmišljati o drugim načinima terapije. U našem su istraživanju neuroendokrini tumori što su metastazirali pokazivali snažnu ekspresiju SSTR. Dodamo li tome dobru ekspresiju jetrenih neuroendokrinih tumora (koji su najvjerojatnije metastaze iz drugih sijela) sve upućuje na mogućnost uspješne terapije metastatskih tumora antagonistima SSTR. Dodajmo još da zbog trenda povećavanja broja dijagnoza neuroendokrinih tumora možemo očekivati povećanje incidencije u bližoj budućnosti.

## SAŽETAK

**UVOD:** Neuroendokrini tumori gastrointestinalnog sustava jesu novotvorine podrijetla neuroendokrinih stanica. Mogu proizvoditi hormone i prouzročiti karcinoidni sindrom. Počinju kao hiperplazija u organu iz koje mogu nastati neuroendokrini tumori ili karcinomi. Većina ih eksprimira somatostatinske receptore na membranama stanica (SSTR-2A). Klasifikacija WHO iz 2010. godine dijeli neuroendokrine tumore određujući gradus po broju mitozu i proliferacijski indeks. **CILJ:** analiza 86 slučajeva neuroendokrinih tumora. **MATERIJALI I METODE:** bioptički uzorci su pregledavani nativno obojeni i obojeni imunohistokemijskim metodama pomoću raznih komercijalnih protutijela. **REZULTATI:** većina bolesnika su muškarci (59%) srednja dobi oko 61 godine. NET-ovi crvuljka javljali su se nešto ranije, sa 43 godine. Najčešće sjelo tumora su bili želudac (22%) i debelo crijevo (20%). Prema WHO klasifikaciji 33 su spadala u kategoriju NET G1, 26 u NET G2, 25 u NEC i 2 u MANEC. Čak 50 tumora je ekspimiralo somatostatinske receptore na membranama stanica, 10 samo u citoplazmi, a 26 ih nije ekspimiralo. Tumori slijepog crijeva i crvuljka su najjače ekspimirali somatostatinske receptore, a želudac, debelo i tanko crijevo najslabije. Analiza odnosa gradusa tumora i ekspresije SSTR 2A pokazala je da postoji negativna korelacija tj. tumori nižeg gradusa imaju jaču ekspresiju SSTR 2A i obrnuto. **ZAKLJUČAK:** iz analize se može zaključiti da se ovi tumori mogu očekivati kod starijih muškaraca, ranije u crvuljku. Analizi somatostatinskih receptora su adekvatna terapija za ove novotvorine, pogotovo u slijepom crijevu i crvuljku. Incidencija ovih novotvorina je u porastu pa se može očekivati rast broja dijagnoza.

**KLJUČNE RIJEČI:** neuroendokrini tumor, somatostatinski receptor, gastrointestinalni sustav



## SUMMARY

**INTRODUCTION:** Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract are neoplasms that arise from the neuroendocrine cells. They can produce hormones and cause carcinoid syndrome. They start as a hyperplasia in an organ from which more aggressive neoplasms can arise. Most of them express somatostatin receptors on the membranes of their cells (SSTR-2A). **OBJECTIVE:** to analyze 86 cases of neuroendocrine tumors. **MATERIALS AND METHODS:** biopsies that were analyzed were routinely colored and colored with various immunohistochemical methods. **RESULTS:** most of the patients were male (59%) with a mean age at approximately 61 years. NETs of the appendix occurred earlier, at around 43 years. The most common localization was the stomach (22%) and the colon (20%). According to the WHO classification 33 tumors were categorized as NET G1, 26 as NET G2, 25 as NEC and 2 as MANEC. Fifty tumors expressed somatostatin receptors on the cell membrane, 10 only in the cytoplasm and 26 didn't express them. Appendiceal and caecal tumors expressed them significantly, while tumors from stomach, small and large intestine expressed them poorly. Gradus – somatostatin receptor 2A analysis showed that tumors with lower grading express SSTR 2A more strongly and vice versa. **CONCLUSION:** from this analysis it can be concluded that these neoplasms can be expected in elder men, earlier in the appendix. Somatostatin receptor analogues are the adequate therapy for these tumors, especially in the caecum and appendix. Incidence of these neoplasms is on the rise so there is an estimated increase in the number of diagnoses.

**KEY WORDS:** neuroendocrine tumor, somatostatin receptor, digestive system

## LITERATURA

- (1) CM Fenoglio-Preiser, AE Noffsinger, GN Stemmermann et al. Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text 3rd Edition. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2008, str. 1099 - 1155.
- (2) Lodish H, Berk A, Zipursky SL, et al. Molecular Cell Biology. 5th edition. New York: W. H. Freeman; 2003, str. 546.
- (3) Gunawardene AR, Corfe BM, Staton CA. Classification and functions of enteroendocrine cells of the lower gastrointestinal tract. *Int J Exp Pathol*. 2011;92:219–231.
- (4) Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija (dvanaesto izdanje), Medicinska naklada Zagreb, Zagreb, 2012. Str. 939.
- (5) Andralojc KM, Mercalli A, Nowak KW et al. Ghrelin-producing epsilon cells in the developing and adult human pancreas. *Diabetologia*. 2009 Mar;52(3):486-93.
- (6) Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. World Health Organization; 4th ed. 2010, str. 13-14.
- (7) Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population based review of carcinoid tumors. *Ann Surg*. 2004 Jul; 240(1):117-22.
- (8) Klimstra DS, Yang Z. Pathology, classification and grading of neuroendocrine tumors arising in the digestive system. Preuzeto s <http://www.uptodate.com>, datum pristupa 07. 06. 2016.
- (9) Lee CG, Lim YJ, Park SJ et al. The clinical features and treatment modality of esophageal neuroendocrine tumors: a multicenter study in Korea. *BMC Cancer*. 2014; 14:569.

- (10) Li TT, Qiu F, Qian ZR, Wan J, Qi XK, Wu BY. Classification, clinicopathologic features and treatment of gastric neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:118–125.
- (11) Delle Fave G, Capurso G, Annibale B, Panzuto F. Gastric neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2004; 80(Suppl 1):16–19.
- (12) Dayal Y, Tallberg K, Nunnemacher G, et al. Duodenal carcinoids in patients with and without neurofibromatosis. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:1183.
- (13) Scherübl H, Jensen RT, Cadiot G, Stölzel U, Klöppel G. Neuroendocrine tumors of the small bowels are on the rise: Early aspects and management. *World J Gastrointest Endosc*. 2010 Oct 16; 2(10): 325–334.
- (14) Griniatsos J, Michail O. Appendiceal neuroendocrine tumors: Recent insights and clinical implications. *World J Gastrointest Oncol*. 2010 Apr 15; 2(4): 192–196.
- (15) Chung TP, Hunt SR. Carcinoid and neuroendocrine tumors of the colon and rectum. *Clin Colon Rectal Surg*. 2006; 19(2):45–8.
- (16) Patologija. Damjanov I, Seiwert S, Jukić S. Medicinska naklada: Zagreb. 2014. Četvrto izdanje, str. 460, 525-527.
- (17) Kusayanagi S, Konishi K, Miyasaka N et al. Primary small cell carcinoma of the stomach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Jun;18(6):743-7.
- (18) Cakir M, Dworakowska D, Grossman A. Somatostatin receptor biology in neuroendocrine and pituitary tumours: part 1 – molecular pathways. *J Cell Mol Med*. 2010 Nov; 14(11): 2570–2584.

- (19) Mizutani G, Nakanishi Y, Watanabe N et al. Expression of Somatostatin Receptor (SSTR) Subtypes (SSTR-1, 2A, 3, 4 and 5) in Neuroendocrine Tumors Using Real-time RT-PCR Method and Immunohistochemistry. *Acta Histochem Cytochem*. 2012 Jun 28; 45(3): 167–176.
- (20) de Herder WW, Hofland LJ, van der Lely AJ and Lamberts SWJ. Somatostatin receptors in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocrine-Related Cancer* (2003) 10: 451–458.
- (21) Wängberg B, Nilsson O, Johanson V. Somatostatin Receptors in the Diagnosis and Therapy of Neuroendocrine Tumors. *The Oncologist*, February 1997, vol. 2, no. 1, 50-58.
- (22) Ang J, Kulke M. Metastatic well-differentiated gastrointestinal (carcinoid) tumors: Systemic therapy options to control tumor growth and symptoms of hormone hypersecretion. Preuzeto s <http://www.uptodate.com>, datum pristupa 07. 06. 2016.
- (23) Shah S, Purandare N, Agrawal A, Rangarajan V. A pictorial review on somatostatin receptor scintigraphy in neuroendocrine tumors: The role of multimodality imaging with SRS and GLUT receptor imaging with FDG PET-CT. *Indian J Radiol Imaging*. 2012 Oct-Dec; 22(4): 267–275.
- (24) Volante M, Brizzi MP, Faggiano A et al. Somatostatin receptor type 2A immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: a proposal of scoring system correlated with somatostatin receptor scintigraphy. *Modern Pathology*.(2007) 20, 1172-1182.
- (25) Kulke MH, Mayer RJ. N. Carcinoid tumors. *Engl. J. Med*. 340 (11): 858–68. 1999.
- (26) Soga, J, Yakuwa, Y, Osaka, M. Carcinoid syndrome: a statistical evaluation of 748 reported cases. *Journal of experimental & clinical cancer research* : CR 18 (2): 133–41. 1999.

- (27) Jernman J, Valimaki MJ, Louhimo J et al. The Novel WHO 2010 Classification for Gastrointestinal Neuroendocrine Tumours Correlates Well with the Metastatic Potential of Rectal Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology* 2012; 95:317–324.
- (28) Onaitis MW, Kirshbom PM, Hayward TZ et al. Gastrointestinal Carcinoids: Characterization by Site of Origin and Hormone Production. *Ann Surg.* 2000 Oct; 232(4): 549–556.
- (29) Dronamraju SS, Joypaul VB. Management of gastrointestinal carcinoid tumours - 10 years experience at a district general hospital. *J Gastrointest Oncol.* 2012 Jun; 3(2): 120–129.
- (30) Shebani KO, Souba WW, Finkelstein DM et al. Prognosis and Survival in Patients With Gastrointestinal Tract Carcinoid Tumors. *Ann Surg.* 1999 Jun; 229(6): 815.
- (31) Estrozi B, Bacchi CE. Neuroendocrine tumors involving the gastroenteropancreatic tract: a clinicopathological evaluation of 773 cases. *Clinics (Sao Paulo).* 2011 Oct; 66(10): 1671–1675.
- (32) Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003 Feb 15; 97(4):934-59.
- (33) Mandys V, Jiracek T. Spectrum of Gastroenteropancreatic NENs in Routine Histological Examinations of Biopsic and Surgical Specimen: A Study of 161 Cases Collected from 17 Departments of Pathology in the Czech Republic. *Gastroenterol Res Pract.* 2014; 2014: 373828.
- (34) Nikfarjam M, Muralidharan V, Christophi C. Primary hepatic carcinoid tumours. *HPB (Oxford).* 2004; 6(1): 13–17.

(35) Wang Z, Li W, Chen T, et al. Retrospective analysis of the clinicopathological characteristics of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. *Exp Ther Med*. 2015 Sep; 10(3): 1084–1088.

(36) Diakatou E, Kaltsas G, Tzivras M et al. Somatostatin and dopamine receptor profile of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: an immunohistochemical study. *Endocr Pathol*. 2011 Mar;22(1):24-30.

(37) Ono K, Suzuki T, Miki Y et al. Somatostatin Receptor Subtypes in Human Non-functioning Neuroendocrine Tumors and Effects of Somatostatin Analogue SOM230 on Cell Proliferation in Cell Line NCI-H727. *ANTICANCER RESEARCH* 27: 2231-2240 (2007).

(38) Yerci O, Sehitoglu I, Ugras N et al. Somatostatin receptor 2 and 5 expressions in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(10):4377-81.

## **ŽIVOTOPIS**

### **OSOBNJE INFORMACIJE:**

- Kovač Leo
- Joakima Rakovca 56, 51000 Rijeka (Hrvatska)
- +385915748597
- leo\_kovac@outlook.com

### **OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE**

- 07/09/1998–16/06/2006 - Osnovna škola Trsat, Rijeka (Hrvatska)

- 04/09/2006–21/05/2010 - Prva sušačka hrvatska gimnazija, Rijeka (Hrvatska)
- 04/10/2010–danas - Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka (Hrvatska)

#### OSOBNJE VJEŠTINE

- Materinski jezik - hrvatski
- Ostali jezici

	RAZUMIJEVANJE		GOVOR		PISANJE
	Slušanje	Čitanje	Govorna interakcija	Govorna produkcija	
Engleski	C2	C1	C2	C1	C2
Talijanski	B1	B1	A2	A1	A1

Stupnjevi: A1 i A2: Početnik - B1 i B2: Samostalni korisnik - C1 i C2: Iskusni korisnik

Komunikacijske vještine - dobre komunikacijske vještine stečene volontirajući i radeći na raznim festivalima i događajima.

Ostale vještine:

Računalne vještine

- Dobro vladanje alatima Microsoft Office (Word, Excell, Power Point), Google Chrome, Internet Explorer, Mozilla Firefox
- Vozačka dozvola - B

## DODATNE INFORMACIJE

- Sudjelovanje na kongresu "11th Central European Oncology Congress" u Opatiji
- Oralna prezentacija na kongresu "30th Adriatic Society of Pathology International Meeting" u Rovinju
- Sudjelovanje na kongresu "9. hrvatski onkološki kongres" u Poreču