

UNIVERZITET U BANJOJ LUCI  
MEDICINSKI FAKULTET

**NEUROENDOKRINI TUMOR PLUĆA**  
SEMINARSKI RAD:

Specijalizant:

dr Brankica Marković Furtula

Mentor:

Doc. dr sc med Lora Novaković

Lacković

Banja Luka, Novembar 2022,

## SADRŽAJ

<b>UVOD.....</b>	<b>3</b>
<b>1. EPIDEMIOLOGIJA.....</b>	<b>3</b>
<b>2. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA.....</b>	<b>4</b>
<b>3. KLASIFIKACIJA I PATOHISTOLOŠKA OBILJEŽJA.....</b>	<b>4</b>
<b>4. KLINIČKA SLIKA.....</b>	<b>5</b>
<b>5. DIJAGNOZA.....</b>	<b>5</b>
<b>6. LIJEČENJE.....</b>	<b>6</b>
<b>6.1. Hirurško liječenje.....</b>	<b>9</b>
<b>6.2. Ciljana (biološka) terapija.....</b>	<b>9</b>
<b>6.3. Hemoterapija.....</b>	<b>11</b>
<b>6.4. Radioterapija.....</b>	<b>11</b>
<b>6.5. Inhibitori tirozin kinaze i antiangiogena.....</b>	<b>11</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>13</b>

## UVOD

Neuroendokrini tumori (NET) su grupa retkih tumora koji nastaju iz tzv. neuroendokrinih ćelija koje su lokalizovane u različitim dijelovima tijela, najčešće u gastrointestinalnom i bronhopulmonalnom sistemu ( 30%) gdje je mreža tih ćelija najgušća. Imaju sposobnost stvaranja velikog broja peptida pa je povremeno dio kliničke slike i sindrom koji je posledica viška ovih peptida/hormona.

Ćelije NET-a mogu pokazati fenotipsku sličnost sa neuralnim ćelijama zbog ekspresije proteina poput sinaptofizina, kromogranina i neuron specifične endolaze (NSE). U tumorskom tkivu može se naći i nekoliko klonova ćelija sa različitim sekretornim potencijalom pa je i klinička slika različita.

## 1. EPIDEMIOLOGIJA

Svake godine, procjenjuje se da 2.000 do 4.500 odraslih osoba u Sjedinjenim Državama ima dijagnozu NET-a pluća. Ovi tumori čine 1% do 2% svih karcinoma pluća. Plućni NET se često dijagnostikuje u nešto mlađoj dobi u odnosu na druge tipove raka pluća. Sveukupno, broj ljudi s dijagnozom NET raste godinama, a razlog za to nije poznat. Smatra se da je ovo povećanje povezano s poboljšanjima u načinu dijagnostikovanja NET-a, uključujući bolju radiološku dijagnostiku i endoskopiju, te povećanu svijest o ovim tumorima.

Petogodišnja stopa preživljavanja za plućnu NET je 89%. Međutim, stopa preživljavanja zavisi od mnogih faktora, uključujući tip tumora i njegov stepen. Petogodišnje preživljavanje za lokalizovani plućni NET je 89%, a u IV stadijumu bolesti petogodišnje preživljavanje je 58%.

Pozitivna porodična anamneza kod postojanja NETa kod jednog člana uže porodice povećava rizik oko četiri puta za njegov razvoj, odnosno dvanaest puta ako dva člana porodice boluju od neuroendokrinog tumora.

## 2. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

NET pluća potiču iz plućnih neuroendokrinih ćelija (engl. pulmonary neuroendocrine cells, PNEC) koje se javljaju kao pojedinačne ćelije ili male grupe ćelija (neuroepitelna tjelašca), što čini oko 25% primarnih neoplazmi pluća, a njihov najveći dio oko 14%, čini mikrocelularni karcinom. Tokom razvoja pluća, PNEC su prvi tip ćelija koji se formiraju i diferenciraju unutar primitivnog epitela, povećavajući broj pri samom rođenju i dostižući vrhunac tokom neonatalnog razdoblja. Opšte prihvaćeno je da su PNEC endodermalnog porijekla, uprkos njihovoj fenotipskoj sličnosti s neuronima. Kod zdrave odrasle osobe, PNEC su slabo raspodijeljeni, s približno 1 PNEC na 2500 epitelnih ćelija. Ćelije koje sadrže sekretorne granule su tipično visoke i piramidalne, protežu se od bazalne lamele epitela i posjeduju apikalne mikrovile koje strše ulumen disajnih puteva. Ove mikrovile djeluju kao senzorni dio ćelije i nakon stimulacije, reaguju degranulacijom i egzocitozom amina i neuropeptida, koji pokazuju lokalni parakrinski i neurokrini efekat na susjedne ćelije i aktiviraju vanjske i unutrašnje neurone.

## 3. KLASIFIKACIJA I PATOHISTOLOŠKA OBILJEŽJA

Na osnovu patohistoloških odlika, biološkog ponašanja i prognoze, svi plućni NET su prema WHO podeljeni u 4 osnovne grupe:

1. tipični karcinoidi (eng. typical carcinoid - TC),
2. atipični karcinoidi (eng. atypical carcinoid - AC),
3. krupnoćelijski neuroendokrini karcinomi (engl. large cell neuroendocrine carcinoma – LCNEC) i
4. sitnoćelijski karcinomi pluća (engl. small cell lung carcinoma – SCLC).

Podela je prvenstveno zasnovana na diferentovanosti: TC i AC su dobro diferentovani (zadržavaju izgled gredica, žlijezda ili tumorskih gnijezda, dok su ćelije uglavnom monofornne, bez ili sa oskudnom atipijom, niskog mitotičkog i proliferativnog indeksa i dovode do jake ekspresije Cg A i sinaptofzina, a LCNEC i SCLC su slabo diferentovani

(imaju centralne nekroze, visok stepen atipije ćelija s visokim mitotičkim i proliferativnim indeksom, slabije izražena ekspresija Cg A, ali je izraženija ekspresija NSE).

#### **4. KLINIČKA SLIKA**

Određeni broj pacijenata sa NET pluća nema nikakve simptome i tumor se otkrije slučajno. Mogu biti smješteni centralno (85%) ili periferno (15%), što uče na pojavu simptoma. Tumori smješteni centralno uzrokuju simptome u vidu kašlja, hemoptizije ili interakalne boli, dok se rutinskom obradom pluća otkriju tumori smješteni periferno jer često uzrokuju recidivirajuće pneumonije.

Povremeno su prisutne i nespecifične tegobe: slabost, mučnina, gubitak na težini, noćno znojenje. Hormonski sindromi su ređi kod plućnih NET nego kod digestivnih NET. Najčešće se sreću Kušingov sindrom (posledica prekomjernog lučenja kortizola) i karcinoidni sindrom (posledica prekomjernog stvaranja metabolita serotonina i histamina), kao i sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH) ili prekomernog lučenja hormona sličnog paratiroidnom hormonu (PTHrP – dovodi do visoke vrednosti kalcijuma). U ovim situacijama pacijenti primjećuju značajno dobijanje na težini, gubitak mišićne mase, lako izlaženje modrica, gubitak snage (Kušingov sindrom), odnosno pojavu crvenjenja u licu (karcinoidni sindrom).

#### **5. DIJAGNOZA**

Postavljanje dijagnoze NET pluća podrazumeva i standardne i specifične onkološke metode: karakteristični klinički simptomi, laboratorijski nalazi, “imaging” dijagnostika. i patohistološka potvrda.

Laboratorijske analize podrazumevaju određivanje nivoa tumorskog markera specifičnog za NET bilo kojeg porijekla, a to je hromogranin A (CgA) (može biti lažno povišen kod osoba sa oslabljenom bubrežnom funkcijom, onih koji koriste inhibitore protonske pumpe). U slučaju slabo diferenciranih nivoa: kortizola i adrenokortikotropnog hormona – ACTH (Kušingov sindrom), kalcijuma i paratiroidnog hormona – PTH (sindrom humoralne hiperkalcemije), natrijuma i osmolalnosti seruma i urina (SIADH), hormona rasta i insulinu

sličnog faktora rasta 1 – IGF1 (akromegalija), 5-hidroksi indol sirćetne kiseline (5-HIAA) iz 24-satnog urina i serotonina (karcinoidni sindrom). Svim pacijentima se rade i rutinske biohemijske analize, sa posebnim osvrtom na nivo šećera u krvi i parametre krvne slike i funkcije jetre i bubrega. Ukoliko postoji sumnja na naslednu formu bolesti, uzima se i uzorak krvi za genetičku analizu (gen za MEN1).

Preko 40% NET pluća može biti uočeno na običnom rentgenskom snimku pluća i srca. Standard je kompjuterizovana tomografija (CT) pluća. Specifičnost vizualizacije dijagnostike NET su metode nuklearne medicine. Scintigrafija somatostatinskih receptora (Octreoscan) koristi svojstvo dobro diferentovanih NET da ispoljavaju somatostatinske receptore, pa se ovom metodom mogu ne samo detektovati NET i njihove metastaze, već se otvara i mogućnost terapijske primene somatostatinskih analoga. U poslednje vreme je korišćenje pozicione emisije tomografije (PET) preuzelo primat u dijagnostici NET-a, i to 68Ga-PET/CT sa somatostatinskim analogima u slučaju dobro diferentovanih, a 18FDG-PET/CT u slučaju slabo diferentovanih NET.

Zlatni standard dijagnostike je patohistološka analiza uzorka tumorskog tkiva bilo dobijenog biopsijom tokom bronhoskopije, transtorakalnom biopsijom, bilo tokom operacije. Patohistologija omogućava potvrdu neuroendokrine diferencijacije, a zatim i procjenu biološkog ponašanja datog tumora, što opredjeljuje vrstu terapije i omogućava davanje prognoze. Endobronhijalni ultrazvuk (engl. Endobronchial Ultrasound Bronchoscopy Procedure, EBUS) ima svoje mjesto u dijagnostičkom algoritmu, ukoliko se na drugi način ne dođe do adekvatne dijagnoze.

Diferencijalna dijagnoza plućnih karcinoida uključuje endobronhijalne tumore kao što su hamartomi, endobronhijalni lipomi i adenoidni cistični karcinomi, kao i endobronhijalne metastaze melanoma, karcinoma bubrežnih ćelija, karcinoma dojke ili karcinoma debelog crijeva.

## **TNM klinička klasifikacija**

### **T – primarni tumor**

Tx - Primarni tumor se ne može procjeniti, ili tumor dokazan citološkim pregledom sputuma ili BAL-a, ali se ne može vidjeti rendgenskim i bronhoskopskim pregledom

T0 - Ne postoji dokaz o primarnom tumoru

Tis - Carcinoma in situa

T1 - Tumor 3 cm ili manjih dimenzija, koji zahvata pluća ili visceralnu pleuru, bez bronhoskopske potvrde o invaziji proksimalno od lobarnog bronha (tj. tumor koji nije lokalizovan u glavnom bronhu)

T1mi - Minimalno invazivni adenokarcinomc

T1a - Tumor 1 cm ili manjih dimenzija

T1b - Tumor veći od 1 cm ali ne veći od 2 cm

T1c - Tumor veći od 2 cm ali ne veći od 3 cm

T2 - Tumor veći od 3 cm ali ne veći od 5 cm; ili tumor sa bilo kojom od pratećih karakteristika:

- zahvata glavni bronh bez obzira na udaljenost od karine, ali ne zahvata karinu,
- zahvata visceralnu pleura,
- udružen sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom koji se širi do hilarne regije,

koji uključuje bilo dio plućnog krila ili cijelo plućno krilo,

T2a - Tumor veći od 3 cm ali ne veći od 4 cm,

T2b - Tumor veći od 4 cm ali ne veći od 5 cm,

T3 - Tumor veći od 5 cm ali ne veći od 7 cm ili tumor koji direktno zahvata bilo koju sledeću strukturu: parijatalnu pleuru, grudni zid (uključujući sulcus superior tumor), frenični nerv, parijetalni perikard; ili pojedinačni tumorski čvor(ovi) u istom režnju kao i primarni

T4 - Tumor veći od 7 cm ili tumor koji zahvata bilo koju sledeću strukturu: dijafragmu, medijastinum, srce, velike krvne sudove, dušnik, rekurentni laringealni nerv, jednjak, kičmeni pršljen, karinu; pojedinačni tumorski čvor(ovi) u drugom istostranom režnju u odnosu na primarni

### **N – regionalni limfni čvorovi**

Nx - Regionalni limfni čvorovi se ne mogu procjeniti

N0 - Bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima

N1 - Metastaze u istostranim peribronijalnim i/ili istostranim hilarnim limfnim čvorovima i intrapulmonalnim čvorovima, uključujući povezanost direktnim širenjem

N2 - Metastaze u istostranim medijastinalnim i/ili subkarinalnim limfnim čvorovima

N3 - Metastaze u kontralateralnim medijastinalnim, kontralateralnim hilarnim, istostranim ili kontralateralnim skalenskim ili supraklavikularnim limfnim čvorovima

### **M – udaljene metastaze**

M0 - Bez udaljenih metastaza

M1 - Udaljene metastaze postoje

M1a - Pojedinačni tumorski čvor(ovi) u kontralateralnom režnju; tumor sa pleuralnim ili perikardnim čvorićima ili maligni pleuralni ili perikardni izlive

M1b - Jedna ekstratorakalna metastaza u jednom organu

M1c - Multiple ekstratorakalne metastaze u jednom ili više organa

Napomene:

- Tis uključuje adenokarcinom in situ i skvamocelularni karcinom in situ. Rijetki superficijalni tumori bilo koje veličine sa invanzivnom komponentom ograničenom na bronhalni zid, koji može biti proširen proksimalno do glavnog bronha, je takođe klasifikovan kao T1a.

- Solitarni adenokarcinom (ne veći od 3 cm), sa lepidic predominacijom i invazijom ne većom

od 5 mm u bilo koji fokus.

- T2 tumori sa ovim karakteristikama su klasifikovani T2a ako su 4 cm ili manji, ili ako se veličina ne može odrediti, i T2b ako su veći od 4 cm ali ne veći od 5 cm.

- Većima pleuralnih (perikardnih) izliva udruženih sa karcinomom pluća su usljed tumora.

U nekoliko pacijenata, međutim, višestruki mikroskopski pregledi pleuralne (perikardne) tečnosti su negativni u smislu maligniteta, a tečnost nije krvava i nije eskudat. Kada ovi faktori i kliničko prosuđivanje diktiraju da izliv nije povezan sa tumorom, izliv bi trebao biti isključen kao element za stadiranje. Ovo uključuje zahvaćenost jednog neregionalnog čvora.

### **pTNM patološka klasifikacija**

pT i pN kategorije odgovaraju T i N kategorijama.

pN0 – histološki pregled hilarnih i medijastinalnih limfadenektomisanih uzoraka će obično uključivati šest ili više limfnih čvorova/položaja. Tri od ovih položaja čvorova bi trebao biti medijastinalni, uključujući subkarinalne čvorove i tri N1 čvora/položaja. Ukoliko su svi pregledani čvorovi negativni, ali broj za uobičajeni pregled nije postignut, klasifikovati kao pN0

pM1- udaljene metastaze mikroskopski potvrđene

### **Stadijum:**

Okultni karcinom Tx N0 M0

Stadijum 0 Tis N0 M0

Stadijum IA T1 N0 M0



Stadijum IA1 T1mi N0 M0 i T1a N0 M0  
Stadijum IA2 T1b N0 M0  
Stadijum IA3 T1c N0 M0  
Stadijum IB T2a N0 M0  
Stadijum IIA T2b N0 M0  
Stadijum IIB T1a-c, T2a,b N1 M0 i T3 N0, N1 M0  
Stadijum IIIA T1a-c, T2a,b N2 M0, T3 N1 M0 i T4 N0, N1 M0  
Stadijum IIIB T1a-c, T2a,b N3 M0 i T3, T4 N2 M0  
Stadijum IIIC T3, T4 N3 M0  
Stadijum IV Bilo koji T Bilo koji N M1  
IVA Bilo koji T Bilo koji N M1a, M1b  
IVB Bilo koji T Bilo koji N M1c

## 6. LIJEČENJE

U liječenju NET-a potreban je multidisciplinarni pristup. Ciljevi liječenja su sprečavanje daljeg rasta tumora i uklanjanje simptoma prekomjerne proizvodnje hormona te poboljšanje kvaliteta života. Vrsta liječenja zavisi od lokalizacije tumora, stepena tumora, komorbiditeta i dostupnosti opcija. Često osobe pri postavljanju dijagnoze već imaju metastaze pa je osim hirurškog liječenja potrebna i biološka terapija, hemioterapija i radioterapija.

### 6.1. Hirurško liječenje

Terapija izbora je operativno lečenje u svim situacijama kada je to moguće, i nosi mogućnost kompletnog izlečenja.

- “Sleeve” resekcija - tumor se hirurški uklanja, zajedno s dijelovima disajnih puteva iznad i ispod tumora, najčešće kod centralno lociranog tumora.
- Klinasta resekcija - tokom ove operacije uklanja se mali, klinasti komad pluća. Ova operacija se koristi ako je tumor vrlo mali ili se nalazi na rubu pluća, daleko od velikih disajnih puteva.
- Lobektomija - ova operacija najčešće se izvodi kod centralno lociranih tumora i najčešća je procedura za plućne NET-ove.

- Pneumonektomija - ova operacija se često radi ako resekcija rukava nije moguća za centralno lociran tumor.
- Endobronhalna dijatermijska, laser resekcija ili periferna radiofrekventna ablacija - mogu se koristiti kao tehnike lokalne ablacije u palijativne svrhe.
- Disekcija limfnih čvorova - uklanjanje limfnih čvorova u blizini pluća takođe je uobičajeno tokom operacije plućne NET.
- Resekcija jetre - resektabilna jetrina metastaza, operativni zahvat kod metastaskog AC i TC. Uslovi koji moraju biti ispunjeni su sledeći: resektabilni tumori (G1-G2) sa prihvatljivim morbiditetom i < 5% mortalitetom, dobra funkcija desnog srca, izostanak peritonealne karcinomatose i druge ekstraabdominalne metastaze.

## 6.2. Ciljna terapija (biološka terapija)

Analozi somatostatina - koriste se za kontrolu simptoma koje stvaraju hormoni koje oslobađa NET, koji se takođe naziva karcinoidni sindrom. Oni takođe mogu usporiti rast NET-a, iako uopšteno ne smanjuju tumore. Kandidati su oni pacijenti koji imaju pozitivan nalaz octreoscan-a ili 68 Ga -PET/CT pregleda. Postoje dva analoga somatostatina koji se koriste za liječenje NET-a: oktreotid i lanreotid.

- Oktreotid je dostupan u 2 oblika: kratkodjelujući se daje subkutano (s.c.) i dugodjelujući se daje kao intramuskularna (i.m.) injekcija. Propisuje se pacijentima kako bi kontrolisali probojne simptome karcinoidnog sindroma.
- Lanreotid se daje kao duboka subkutana injekcija dugog djelovanja.

Najčešći neželjeni efekti su bol na mjestu injekcije, glavobolja, visok nivo šećera u krvi, razvoj žučnih kamenaca i blage smetnje u probavnom sistemu, kao što su nadimanje, mučnina i promjene u pražnjenju crijeva, malapsorpcija vitamina A i D.

Najčešći neželjeni efekti su bol na mjestu injekcije, glavobolja, visok nivo šećera u krvi, razvoj žučnih kamenaca i blage smetnje u probavnom sistemu, kao što su nadimanje, mučnina i promjene u pražnjenju crijeva, malapsorpcija vitamina A i D.

Everolimus (Afinitor) liječenje uznapredovalih plućnih NET-a. Ovaj lijek iz grupe tzv. mTOR inhibitora. Ovaj lijek djeluje tako što djeluje na mehanizme rasta i širenja tumora. Daje povoljne rezultate u kombinaciji sa analogima somatostatina. Nuspojave uključuju ranice u ustima, osip, zadržavanje tečnosti ili edem, smanjenje krvne slike, želučane smetnje i umor.

Najčešći neželjeni efekti su bol na mjestu injekcije, glavobolja, visok nivo šećera u krvi, razvoj žučnih kamenaca i blage smetnje u probavnom sistemu, kao što su nadimanje, mučnina i promjene u pražnjenju crijeva, malapsorpcija vitamina A i D.

### 6.3. Hemioterapija

Kod dobro diferentovanih NET-a primjena hemoterapije može se razmatrati nakon rane progresije tumora (< 6 mjeseci), dok kod slabo diferentovanih tumora hemioterapija je prva linija liječenja. Adjuvantna terapija može razmotriti u bolesnika s AC s pozitivnim limfnim čvorovima. Primjena adjuvantne terapije se ne preporučuje za TC. Najčešće korišten protokol je cisplatina i etopozida.

### 6.4. Radioterapija

Liječenje tumora radiofarmacima moguće je ako se radionukleotid dobro nakuplja u tumoru, ostaje dovoljno dugo i te se nevezani dio izlučuje iz tijela što je prije moguće. Cilj ove terapije je uzrokovati oštećenja DNK i smrt ćelije.

PRRT sa 177 Lu-dotatomom je sistemsko liječenje za napredne NET-ove svih primarnih tumorskih lokalizacija. Prema NCCN 2019 podacima, većina bolesnika liječenih PRRT-om imalo je progresiju na liječenje analogima somatostatina u prvoj liniji. Istovremena upotreba analoga somatostatina dugog djelovanja, kao što su lanreotid i oktreatid, nije preporučena u 4 do 6 sedmica prije svakog tretmana sa 177 Lu-dotatomom. Takođe, analoge somatostatina kratkog djelovanja potrebno je zaustaviti 24 sata prije svakog liječenja 177 Lu-dotatomom. Somatostatin analogi (kratkotrajni i dugotrajni) mogu se nastaviti 4 do 24 sata nakon svakog tretmana 177 Lu-dotatomom. Kao napomena se ističe intravenska infuzija aminokiselina kao presudni dio 177 Lu-dotatomske terapije za nefroprotekciju.

### 6.5. Inhibitori antiangiogena i tirozin kinaze

Proangiogeni faktori u tumorskoj angiogenezi je vaskularni factor rasta (VEGF) koji ostvaruje svoje djelovanje preko receptora smještenih na tumorskim ćelijama što dovodi do aktivacije endotelnih ćelija i rasta novih krvnih sudova. Lijekovi koji sprečavaju rast novih

krvnih sudova, odnosno djeluju na receptore VEGF su bevacizumab, sunitinib, malat, talidomid.

Bevacizumab je humanizovano monoklonsko antitijelo koje blokira VEGF. U kombinaciji sa hemioterapijom učinkovitiji je nego monoterapija. Koristi se za liječenje tumora pluća nemalih ćelija kao i za metastaskoi tumor dojke, kolona, bubrega, ovarija.

## 6. LITERATURA

- Doc. dr sc. med. Stanetić M, Pulmološki priručnik, Banja Luka 2022.
- Travis WD, Linnola RI, Toraks MG et al, Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large -cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, imunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol*, 1991; 15: 529.
- Randhawa S, Trikalinos N, Patterson GA. Neuroendocrine Tumors of the Lung. *Thorac Surg Clin*. 2021 Nov;31(4):469-476. doi: 10.1016/j.thorsurg.2021.05.005.
- Langfort R, Rudziński P, Burakowska B. Rozrosty neuroendokrynne płuc. Histologiczne spektrum podtypów, aktualne pglady dotyczace rozpoznawania i leczenia [Pulmonary neuroendocrine tumors. The spectrum of histologic subtypes and current concept on diagnosis and treatment]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2010;78(1):33-46.
- Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, Noguchi M, Tada H, Ishikawa Y, Yokose T, Jiang SX, Inoue T, Nakagawa K, Tajima K, Nagai K. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 1;24(1):70-6. doi: 10.1200/JCO.2005.04.1202.
- Travis, W.D. Pathology and diagnosis of neuroendocrine tumors: lung neuroendocrine. *Thoracic Surg Clin*. 2014; 24: 257–266.
- Travis, W.D, Brambilla, E. et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France; 2015.