

UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
MEDICINSKI FAKULTET

KLINIČKI ASPEKTI NEUROENDOKRINIH TUMORA
SEMINARSKI RAD:

SPECIJALIZANT:
Dr ŽELJKA VUČIĆ

UVOD U NEUROENDOKRINE TUMORE

Neuroendokrini neoplazma (NEN) je opšti termin za sve vrste neuroendokrinih tumora (NET) i karcinoma. NEN uključuju NET i neuroendokrine karcinome (NEC). Većina NEN-ova su karcinomi.

Neuroendokrini tumori se razvijaju iz neuroendokrinih ćelija. Neuroendokrine ćelije djeluju kao most između nervnog i endokrinog sistema, primajući signale iz nervnih ćelija i reagujući na njih proizvodnjom i oslobađanjem hormona. One igraju vitalnu ulogu u regulaciji različitih tjelesnih funkcija, uključujući varenje, krvni pritisak, a i otkucaje srca. Neuroendokrini tumori se mogu razviti bilo gdje u tijelu, ali se najčešće nalaze u plućima, gušterači, rektumu, slijepom crijevu i tankom crijevu. Mogu rasti sporo ili brzo i širiti se na druge dijelove tijela. Neuroendokrini tumori obično rastu sporo, a neuroendokrini karcinomi obično brzo rastu.

PODJELA

Neuroendokrini tumori često luče dodatne hormone, što može, ali i ne mora uzrokovati simptome. Funkcionalni NET-ovi proizvode dodatne hormone koji uzrokuju simptome. Simptomi variraju zavisno o lokaciji tumora i vrsti hormona koji se luči. Nefunkcionalni NET-ovi su češći od funkcionalnih NET-ova. NET-ovi se takođe grupišu na osnovu toga gdje tumor nastaje u tijelu. Najčešći tipovi uključuju:

Gastrointestinalni neuroendokrini tumori (GI NET-ovi) nastaju u gastrointestinalnom (GI) traktu, koji uključuje želudac, crijeva, rektum i slijepo crijevo (apendiks).

Plućni (pulmonalni) NET-ovi nastaju u plućima ili bronhima.

Neuroendokrini tumori pankreasa (PanNET-ovi ili pNET-ovi) nastaju u ćelijama pankreasa koje proizvode hormone. PanNET-ovi su se ranij nazivali karcinoidnim tumorima. NET-ovi mogu imati različite nazive zavisno o tome gdje se nalaze u tijelu ili kojoj vrsti ćelija kojoj liče.

NET-ovi timusa Etiologija NET-ova timusa ostaje nejasna. Sindrom MEN-1 je povezan je s 25% slučajeva NET-ova timusa, a bolest se pretežno javlja kod muškaraca. Kod sporadičnih slučajeva karcinoma nije utvrđena povezanost s kancerogenima ili faktorima okoline. Ipak, postoje dokazi o većoj incidenci NET-ova timusa kod pacijenata sa sindromom MEN-1 koji su teški pušači.

GENETSKI SINDROMI UDRUŽENI SA POVEĆANOM INCIDENCOM NEUROENDOKRINIH TUMORA

1. MULTIPLA ENDOKRINA NEOPLAZIJA TIP 1 (MEN 1)

Multipla endokrina neoplazija 1 koja se naziva i Vermerov sindrom karakteriše se trijadom tumora koji zahvataju paratireoidne žlijezde, ostrvca pankreasa i prednji režanj hipofize. Osim toga, kod nekih pacijenata sa MEN 1 mogu se javiti i tumori nadbubrežne kore, karcinoidni tumori (u bronhima, GIT-u, pankreasu ili timusu), meningeomi, angiofibromi lica, kolagenomi i lipomi.

2.FON HIPEL LINDAUOVA BOLEST

Fon Hipel Lindauova bolest je autozomno dominantno nasledno oboljenje koje se karakteriše hemangioblastomima mrežnjače i CNS, cistama koje zahvataju bubrege, pancreas i epididimis, karcinomima bubrežnih ćelija, feohromocitomima i tumorima ćelija pankreasnih ostrvaca.

3.FON REKLINGHAUZENOVA BOLEST (NEUROFIBROMATOZA 1)

Neurofibromatoza 1 koja se takođe naziva i Fon Reklinghauzenova bolest autozomno dominantno je oboljenje koje se karakteriše neurološkim (periferni i spinalni neurofibromi), oftalmološkim (optički gliomi i hamartomi dužice, kao što su Lišovi noduli), dermatološkim (mrlje boje bilele kafe), skeletnim (skolioza makrocefalija, nizak rasti pseudoartroza), vaskularnim (stenoze bubrežnih i nadbubrežnih arterija) i endokrinim (feohromocitom, karcinoidni tumori i prevremeni pubertet) simptomima. Od NET zasupljeni su duodenalni somatostatinomi, rijetki pNET-ovi.

4. TUBEROZNA SKLEROZA

Tuberozna skleroza je genetska bolest koja nastaje mutacijom TSC1 ili TSC2 gena. Prema international tubereous sclerosis consensus conference glavni dijagnostički kriterijumi su: Hipopigmentisane pjege (više od 3, barem 5 mm promjera), angiofibromi (>3), fibromi na noktima (>2), kožna izraslina na donjem dijelu leđa, višestruki hamartomi na mrežnjači oka, kortikalna

displazija, subependimalni čvorići, subependimalni tumor, rabdomiom srca, limfoangioleiomiomatoza (LAM), angiomiolipomi (>2). Manji dijagnostički kriterijumi uključuju: Pjegasta oštećenja na koži poput konfeta, zubna udubljenja, fibrome unutar usne šupljine, pjege na mrežnjači, višestruke ciste bubrega, hamartomi. Rijetko se razvijaju funkcionalni pNET-ovi ili NF-PNET-ovi.

DIJAGNOSTIKA NEUROENDOKRINIH TUMORA

ANAMNEZA: Pitati pacijenta za tegobe po sistemima.

Porodična anamneza: Pitati da li je neko u porodici imao srčanih bolesti, karcinome i dijabetes, te u kojoj dobi im je dijagnostifikovan karcinom. Važno je znati specifičnu vrstu karcinoma, gdje je započeo, je li na više lokacija i jesu li imali genetsko testiranje.

Fizikalni pregled pacijenta uz određivanje statusa performans-a pacijenta.

LABORATORIJSKI NALAZI : Podrazumijevaju biohemijske i hematološke nalaze krvi i nalaze urina, te nalaze hormona i drugih supstanci koje proizvodi tumor. Neki NET-ovi mogu lučiti specifične hormone kao što su gastrin, glukagon, somatostatin, serotonin i drugi. Hormonsko testiranje vođeno je simptomima viška hormona.

RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA: Slikovne metode pokazuju primarni tumor ili mjesto nastanka primarnog tumora i moguće metastaze u drugim dijelovima tijela.

Od slikovnih metoda u za dijagnostiku neuroendokrinih tumora koriste se:

Kompjuterizirana tomografija (CT ili CAT) Kontrast se može uzimati oralno ili davati intravenski. Druge, manje uobičajene vrste CT snimanja, kao što su CT sa jednom fotonskom emisijom (SPECT) i 4DCT, mogu se koristiti u vrlo specifičnim slučajevima.

MRI SNIMANJE

Multifazni CT ili MRI. Kod multifaznog CT-a ili MRI postoje 2 skeniranja, jedno bez kontrasta i jedno s kontrastom što omogućava da se vidi zahvata li tumor vene, arterije ili organe.

PET (pozitronska emisijska tomografija) skeniranje Čelije karcinoma prikazuju se kao svijetle tačke na PET snimcima. Međutim, neće se svi tumori pojaviti na PET snimci. Normalno je da mozak, srce, bubrezi i mokraćna bešika budu svijetli na

PET snimci. Upala ili infekcija takođe se mogu pojaviti kao svijetle tačke. PET skeniranje može se kombinovati sa CT-om, MRI-jem ili somatostatinskim receptorom (SSTR). Slijedeće su vrste PET skeniranja koje se mogu koristiti za NET-ove.

FDG-PET koristi radiofarmak nazvan fluorodeoksiglukoza (FDG) i koristi se da se utvrdi postaju li NET-ovi agresivniji ili da li postoji rak u kostima. FDG-PET se može kombinovati sa SSTR-PET-om kako bi se pružile detaljnije informacije o tumoru. FDG-PET skeniranje se obično radi kod agresivnijih tumora kao što su NET 3. stepena ili NEC.

SSTR-PET koristi radiofarmak koji se veže na somatostatičke receptore (SSTR). Budući da NET-ovi imaju tendenciju da imaju više nivoa SSTR-a, ovaj test se koristi kako bi se utvrdilo da li postoji korist od terapije usmjerene na SSTR. SSTR-PET/CT ili SSTR-PET/MRI dodaje CT ili MRI SSTR-PET-u kako bi se poboljšala tačnost i utvrdilo je li tumor pozitivan ili negativan na SSTR-ove.

ULTRAZVUK

Ponekad se ultrazvuk koristi za vođenje biopsije neuroendokrinih tumora. Ehokardiogram se koristi se za testiranje karcinoidnog sindroma (ultrazvučni prikaz eventualnih lediranih struktura srca kod karcinoidnog sindroma)

ENDOSKOPIJE

Endoskopije se izvode radi neophodne biopsije ili operacije neuroendokrinih tumora.

1. Bronhoskopija
2. Gornja gastrointestinalna endoskopija ili EGD
3. Kolonoskopija
4. Endoskopski ultrazvuk: Endoskopski ultrazvuk (EUS) koristi snimanje i endoskop. Može se izvesti putem gornje endoskopije za pregled jednjaka, želuca ili dvanaesnika, ili putem donje endoskopije za pregled rektuma i prostate. Testovi ili biopsija mogu se obaviti tokom endoskopije. Postoje različite vrste biopsija. Tankoiglačna aspiracija (FNA) ili biopsija jezgre (CB) koristi igle različitih veličina za uklanjanje uzorka tkiva ili tečnosti. Četkanjem ili ispiranjem uklanjaju se uzorci tumora ili ćelija malom četkom na kraju endoskopa. Tekuća

biopsija koristi uzorak krvi za testiranje.

5. Laparoskopija (minimalno invazivna hirurgija) je hirurški postupak kojim se ubacuju kamera i razni instrumenti (laparoskop) kroz male rezove (otvore) u trbuhu. Tokom postupka, alat može uzeti uzorke tkiva ili ukloniti tumore.

Laparoskopija se izvodi pod opštom anestezijom.

TESTIRANJE BIOMARKERA

Uzorak iz biopsije tumora može se testirati kako bi se pronašle genske mutacije, nivoi proteina ili druga molekularna obilježja. To se ponekad naziva molekularno testiranje ili profilisanje tumora, sekvenciranje tumora, profilisanje ekspresije gena ili genomsko testiranje.

IMUNOHISTOHEMIJA (IHC) je poseban postupak bojenja koji se koristi za proučavanje ćelija iz biopsije ili uzorka tumora. Primjeri biomarkera pronađenih IHC-om koji bi se mogli odnositi na NET-ove uključuju sinaptofizin, kromogranin A, keratin, Ki-67 (ili MIB-1) i INSM1. Na primjer, keratini su proteini koji imaju predvidljive obrasce. Obrasci koji izgledaju drugačije od očekivanog ili prisutnost ili odsutnost određenih keratina mogu pomoći u prepoznavanju razlike između vrsta tumora i predviđanju koliko agresivan tumor može biti. Keratini pomažu u razlikovanju NET-ova i adrenalnih tumora zvanih feokromocitom (PCC) ili paragangliom (PGL). Indeks proliferacije Ki-67 mjeri ćelije koje se dijele i pokazatelj je brzine rasta tumora.

NET test ili test ekspresije neuroendokrinog tumora, je krvni test koji mjeri ekspresiju gena u NET-ovima.

TESTIRANJE MUTACIJA TUMORA Uzorak tumora ili krvi može se koristiti kako bi se utvrdilo imaju li ćelije raka specifične DNK mutacije.

LIJEČENJE NEUROENDOKRINIH TUMORA

HIRURŠKO LIJEČENJE

To je glavni ili primarni tretman za mnoge neuroendokrine tumore, ali ima manju ulogu u liječenju neuroendokrinih karcinoma (NEC) jer su NEC često

uznapredovali pri dijagnozi . Cilj operacije je ukloniti sav novonastali tumor. Da bi se to postiglo, tumor se uklanja zajedno s rubom normalnog tkiva oko njegovog ruba koji se naziva hirurški rub. Hirurški rub može izgledati normalno tokom operacije, ali može biti pozitivan na patohistološkom pregledu. Čist ili negativni rub (R0) je kada se u tkivu oko ruba tumora ne nalaze ćelije carcinoma. Kod pozitivnog ruba, ćelije karcinoma se nalaze u tkivu oko tumora.

Endoskopska resekcija (ER) koristi endoskop za uklanjanje tumora i ćelija raka iz gastrointestinalnog (GI) trakta ili pluća. Takođe se naziva endoskopska resekcija sluznice (EMR) ili endoskopska submukozna disekcija (ESD).

Minimalno invazivna hirurgija (operacija ključaonice) koristi nekoliko malih rezova. Jedan od alata, nazvan videoskop, je duga cijev s videokamerom na kraju. Drugi alati se koriste za uklanjanje tumora. Minimalno invazivna hirurgija, takođe nazvana laparoskopska hirurgija, može se izvesti pomoću robotskih ruku za kontrolu hirurških alata. To se naziva robotski potpomognuta ili robotska hirurgija. Otvorena hirurgija ili laparotomija uklanja tkivo kroz jedan veliki hirurški rez.

HEMIOTERAPIJA: Capecitabine (Xeloda) • Carboplatin • Cisplatin • Dacarbazine • Etoposide (Etopophos) • Fluorouracil • Irinotecan (Camptosar) • Oxaliplatin • Temozolomide (Temodar)

CILJANA TERAPIJA • Belzutifan (Welireg) • Cabozantinib (Cabometyx) • Dabrafenib (Tafinlar) • Entrectinib (Rozlytrek) • Everolimus (Afinitor) • Larotrectinib (Vitrakvi) • Repotrectinib (Augtyro) • Selpercatinib (Retevmo) • Sunitinib (Sutent) • Trametinib (Mekinist)

IMUNOTERAPIJA: Pembrolizumab (Keytruda) • Nivolumab (Opdivo) • Ipilimumab (Yervoy)

PRRT • Lutetium Lu 177 dotatate (Lutathera) Terapija radionuklidima peptidnim receptorima (PRRT) kombinuje protein koji se veže na receptore tumorskih ćelija s radioaktivnim elementom nazvanim radionuklid. PRRT s lutecijevim Lu 177 dotatom može se koristiti za usporavanje ili zaustavljanje rasta tumora kod SSTR-pozitivnih tumora. Liječenje djeluje tako da se veže na SSTR-ove koji se nalaze na tumoru. To omogućuje da se visoka doza zračenja direktno isporuči tumoru. Obično to uključuje niz od 4 tretmana koji se daju u razmaku od 8 sedmica.

SOMATOSTATINSKI ANALOZI • Octreotide LAR (Sandostatin LAR Depot) •
Lanreotide (Somatuline Depot) • Octreotide acetate (Sandostatin, Bynfezia Pen)

KLINIČKI ASPEKTI NEUROENDOKRINIH

TUMORA PLUĆA

UVOD

Torakalni neuroendokrini tumori (NET) predstavljaju heterogenu grupu rijetkih neoplazmi koje potiču od neuroendokrinih ćelija u plućima i medijastinumu, obuhvatajući spektar od dobro diferentovanih tipičnih karcinoida do visokogradusnog neuroendokrinog karcinoma velikih ćelija i karcinoma pluća malih ćelija. Ovi tumori se manifestuju različitim kliničkim manifestacijama, uključujući kašalj, hemoptizije, rekurentne plućne infekcije ili paraneoplastične sindrome, a često se slučajno otkrivaju tokom snimanja koje se izvodi iz drugih razloga. Tačna dijagnoza zahtijeva histopatološku evaluaciju podržanu imunohistohemijom, dok stadijum integriše više modaliteta snimanja kako bi se definisao obim tumora i širenje metastaza. Pojmovi „karcinoidni tumor” i „karcinoid”istorijski se odnose na dobro diferentovane NET-ove, posebno one koji potiču iz GI trakta i pluća, te su se često koristili kao sinonimi za „NET. Plućni NET-ovi čine 1% do 2% svih malignih oboljenja pluća kod odraslih i približno 25% do 30% svih NET-ova, što pluća čini drugom najčešćom lokacijom nakon GI trakta. Približno 80% plućnih NET-ova nalazi se centralno u plućima, dok 20% nastaje u perifernim regijama. Svi plućni NET-ovi su maligni i imaju potencijal za metastaziranje.

ETIOLOGIJA

Etiologija neuroendokrinih tumora nije u potpunosti razjašnjena i iako neke studije ukazuju na moguću povezanost s pušenjem, uzročno-posljedična veza ostaje neizvjesna. Dokazi pokazuju da među pacijentima s atipičnim karcinoidima ima više pušača u poređenju s onima koji imaju tipične karcinoide. Pacijenti sa SCLC imaju jaku povezanost s pušenjem. Takođe, i LCNEC se dovode u vezu sa pušenjem. Druga istraživanja su identifikovala određene zagađivače vazduha i hemikalije kao faktore rizika. Postoje pretpostavke o povezanosti plućnih NET-ova s različitim komorbiditetima i malignim oboljenjima, što ukazuje na potencijalne zajedničke faktore rizika. Štaviše, istraživanja sugerišu da osobe kojima su dijagnostifikovani plućni NET-ovi mogu imati povećan rizik od razvoja sekundarnih primarnih karcinoma u odnosu na opštu populaciju. U rijetkim slučajevima, plućni NET-ovi mogu biti povezani sa sindromom multiple endokrine

neoplazije tipa 1 (MEN-1). Takođe, zabilježeni su sporadični slučajevi inaktivacije gena MEN-1, što ukazuje na moguću genetsku komponentu u razvoju ovih tumora. NET-ovi pluća su se pretežno se javljaju kod žena sa sindromom MEN-1.

EPIDEMIOLOGIJA

Iako se mogu pojaviti u bilo kojoj dobi između 5 i 90 godina, prosječna dob pojave tipičnih karcinoida je 58,8 godina. Značajno je da se atipični karcinoidi (AC) javljaju otprilike 10 godina ranije od tipičnih karcinoida (TC). Otprilike 8% ovih tumora dijagnostikuje se tokom druge decenije života, što ih čini najčešćim primarnim plućnim tumorom u djetinjstvu. Najčešći plućni NET je SCLC (20%), zatim LCNEC (3%), TC (2%) i AC (0,2%). Neki podaci ukazuju na veću incidenciju NET-ova među osobama bijele etničke pripadnosti i ženama nego među muškarcima. U posljednjim decenijama, incidencija NET-ova, uključujući plućne NET-ove, pokazala je uzlazni trend. Ovo povećanje se može pripisati napretku u medicinskim istraživanjima i poboljšanoj stopi otkrivanja.

PATOFIZIOLOGIJA

Precizni mehanizmi koji leže u osnovi nastanka i progresije neuroendokrinih tumora (NET) nisu u potpunosti razjašnjeni. Ipak, smatra se da ovi tumori u nekim slučajevima mogu nastati iz proliferišućih plućnih neuroendokrinih ćelija putem stanja poznatog kao difuzna idiopatska hiperplazija plućnih neuroendokrinih ćelija (DIPNECH) i formiranja tzv. tumorleta. Karcinoidni tumorleti su histološki identični NET-ovima, ali su manji, s promjerom manjim od 0,5 cm. DIPNECH je rijetko stanje koje karakteriše rasprostranjeno prisustvo plućnih karcinoidnih tumorleta i povremeno, tumora. Ovo stanje se javlja gotovo isključivo kod žena i može uzrokovati simptome kada je zahvaćen veliki dio plućnog tkiva.

Nedavne studije su pokazale da česte delecije na hromosomskoj regiji 11q kod tipičnih (TC) i atipičnih karcinoida (AC) uključuju lokus gena MEN-1, što sugerise da je riječ o posebnom genetskom događaju kod plućnih NET-ova. Dodatni gubici genetskog materijala, posebno na regijama 10q i 13q, povezani su s atipičnim karcinoidima (AC), što ukazuje na to da genetski faktori mogu biti uzrok njihovog agresivnijeg ponašanja.

PATOHISTOLOGIJA

Prema SZO svi NET-ovi mogu se podijeliti na tipične i atipične karcinoide, sitnoćelijski karcinom pluća i krupnoćelijski karcinom pluća sa neuroendokrinom diferencijacijom.

KARCINOIDI

Plućni karcinoidi su dobro ili umjereno diferentovani tumori sa neuroendokrinom diferencijacijom, koje se dalje dijele na tipične i atipične karcinoide (neuroendokrini tumori gradusa 1 i 2). Ovaj tip tumora vodi porijeklo iz Kultschitzkyevih ćelija. Tumorske ćelije su jasno pozitivne na opšte markere neuroendokrine diferencijacije. Pozitivna je i Grimelius-ova reakcija na argirofilne granule. Ultrastrukturno, nalaze se intracitoplazmatske brojne elektronski guste granule, dijametra od 100 do 400 nm. Genetski poremećaji su rijetke hromozomske aberacije kao što su delecija 1q32, 17p13 i 4q25. Postoji i kategorija karcinoida kod kojih se ne može sa sigurnošću utvrditi da li se radi o tipičnom ili atipičnom karcinoidu. Takve tumore nazivamo karcinoidi pluća bez posebne oznake (NOS). Periferni karcinoid maksimalne veličine do 2 mm, udružen sa bronhiektazijama i fibrozom pluća različite etiologije naziva se tumorlet. Klasifikacija karcinoida na tipične i atipične se zasniva na broju mitozna na 2 mm² i prisustvu/odsustvu nekroze.

TIPIČNI KARCINOID

Tipični karcinoidi se klasifikuju na osnovu broja mitozna < 2 na 2 mm², odsustva nekroze, veličine tumora > 0,5 cm. Indeks proliferacije (Ki-67) iznosi <5%. Mogu nastati bilo gdje od traheje do distalnih bronhiola. Centralni tip je najčešći, obično sporo raste i povezan je s opstrukcijom, infekcijom i krvarenjem. 5% metastazira, obično u regionalne limfne čvorove. Rijetke su udaljene osteoblastične metastaze u kostima. Desetogodišnje preživljavanje iznosi 70%. Citologija (bronhoalveolarna lavaža [BAL] i bris četkicom) često je negativna jer je tumor prekriven sluznicom. Periferni tipični karcinoidi nastaju u perifernom dijelu pluća, često ispod pleure. Obično su asimptomatski i otkriveni slučajno. Odlične su prognoze. Makroskopski, tipični karcinoidi koji nastaju u velikim bronhima rastu endobronhijalno polipoidno, a oni porijeklom iz manjih bronha u vidu perifernog čvora. Centralno lokalizovani tipični karcinoidi pokazuju mozaični ili trabekularni aranžman

poligonalnih ćelija sa granulisanom eozinofilnom ili svijetlom citoplazmom i regularnim okruglim jedrima sa hromatinom tipa "so i biber" (salt-and-pepper), Nukleolusi su tipično prominentni. Tumori mogu imati acinuse i mogu proizvoditi sluz. Ako su tumori periferno lokalizovani onda dominiraju vretenaste ćelije. Stroma je oskudnija od hijalizovanog veziva, često sa područjima kalcifikacije tumora grudnog koša velikog perifernog čvora i koštane metaplazije. Ponekad se javljaju nekroze i krvarenje. Tipični karcinoidi niskog su stepena malignosti.

ATIPIČNI KARCINOID

Atipični karcinoid predstavlja umjereno diferentovani neuroendokrini karcinom s atipičnim karakteristikama, neuroendokrini karcinomi gradusa 2. Definiše se kao tumor koji pokazuje 2–10 mitozna na 2 mm^2 , sa odsustvom ili žarištima nekroze, indeksom proliferacije (Ki-67) koji iznosi 5-30%. Zabilježeni su tumori s morfološkim karakteristikama karcinoida i više od 10 mitozna na 2 mm^2 , koji su predmet aktivnih istraživanja. Histološke karakteristike uključuju neuroendokrinu diferencijaciju, s obrascima rasta karakterističnim za neuroendokrine tumore, hromatinom tipa „so i biber” (salt-and-pepper), neupadljivim jedarcetom i umjerenom do obilnom citoplazmom. Razlikovanje od tipičnog karcinoida je ključno jer ovi tumori imaju lošiju prognozu i veću vjerovatnoću metastaziranja. Mogu se naći bilo gdje, od traheje do distalnih disajnih puteva, vjerovatnije je da će biti smješteni periferno nego tipični. Makroskopski, atipični karcinoidi koji nastaju u velikim bronhima rastu endobronhijalno polipoidno, a oni porijeklom iz manjih bronha u vidu perifernog čvora. Etiologija je nepoznata, mogu nastati u sklopu difuzne idiopatske hiperplazije plućnih neuroendokrinih ćelija i tumorleta.

SITNOĆELIJSKI KARCINOM PLUĆA

Ovo je najmaligniji tumor pluća koji vodi porijeklo iz ćelija APUD sistema, a sagrađen je od uniformnih sitnih, ovalnih ćelija sličnih zrnu ovsa ("oat cell") ili ćelija sličnih limfocitima, vrlo malog, okruglog ili ovalnog jedra i vrlo oskudne citoplazme. Predstavljaju male ćelije (obično manje od veličine 3 limfocita u stanju mirovanja) sa oskudnom citoplazmom, granuliranim nuklearnim hromatinom uz odsustvo ili slabu uočljivost jedaraca. Pokazuju > 10 mitozna/ 2 mm^2 , indeks proliferacije index (Ki-67) iznosi 70%-100%. Ponekad su ćelije poligonalne ili vretenaste. Stroma je oskudnija od hijalinizovanog veziva. Nekroze su obilne često slivene u vidu geografske karte. U zidovima krvnih sudova i u okolnom vezivnom

tkivu nalaze se obilne hematoksilinske mase, tj. bazofilni nukleuski materijal (tzv. Azzopardijev efekat). U 3% slučajeva može se javiti u kombinaciji sa skvamoznim ili adenokarcinom. Tumorske ćelije su jasno pozitivne na opšte markere neuroendokrine diferencijacije: Neuron specifičnu enolazu (NSE), hromogranin, sinaptofizin. U najvećem broju slučajeva pozitivne su na citokeratin i EMA. Problem se javlja u onim slučajevima mikrocelularnog karcinoma koji ne pokazuju ekspresiju nijednog od navedenih markera ili samo ponekog. Ultrastrukturno, karakteristične su elektronski guste (dense core) neuroendokrine granule koje su rijetke i ne nalaze se u svim ćelijama. Genetski poremećaji u tumorskim ćelijama su brojni: U preko 90% postoji amplifikacija (4 - 135 kopija) i pretjerana ekspresija c-myc onkogene i tačkasta mutacija, delecija i pretjerana ekspresija p53, u 70% poremećaj dugog kraka 13 hromozoma (13q14) gde je lociran rb gen (to ima za posljedicu stvaranje mutirane forme rb protein). Makroskopski, raste tipično muralno tj. peribronhijalno ili medijastinalno. Metastazira vrlo rano i brzo u mozak, jetru i naročito, u nadbubrežne žlijezde.

KRUPNOĆELIJSKI KARCINOM PLUĆA Ovo je rijedak tumor i čini oko 5% bronhogениh karcinoma. Predstavljaju NSCLC visokog stepena sa neuroendokrinom morfoloгијom, citoloгијom (izraženi nukleolusi i/ili umjerena do obilna citoplazma) i mitotskim indeksom > 10 mitoza/2 mm², indeksom proliferacije (Ki-67) 25%-80%. Sastoji se od krupnih ćelija, obilne eozinofilne ili svijetle citoplazme, krupnog vezikularnog jedra sa upadljivim jedarcetom, bez znakova skvamozne i adeno diferencijacije. Imunohistohemijski, postoji ekspresija citokeratina uglavnom niske molekulske težine i EMA. Genetske anomalije su brojne: 1q11-12, 1p13, 7q11, 17p11-13. Posebna varijanta je makrocelularni neuroendokrini karcinom koji se sastoji od tumorskih ćelija gore opisanih osobina, aranžiranim u organoidne, palisadne ili trabekularne strukture kao i rozete. Mitotski indeks je vrlo visok. Nekroze su obilne. Imunohistohemijski i ultrastrukturno tumorske ćelije pokazuju neuroendokrinu diferencijaciju. Makroskopski, to su obično periferni tumori, znatne veličine sa većim područjima nekroze i krvarenja.

KLINIČKA SLIKA

Simptomi i znaci neuroendokrinih tumora pluća zavise od lokalizacije, veličine,

postojanja udaljenih metastaza i sistemskih manifestacija (paraneoplastični sindromi). Više od 90% pacijanata imaju simptome u vrijeme otkrivanja bolesti.

LOKALNI SIMPTOMI

Centralno lokalizovani tumori obično su praćeni suvim neproduktivnim kašljem, hemoptizijama, dispnejom zbog opstrukcije, “sviranjem u grudima” ili stridorom. Tjelesna temperatura može biti povišena zbog opstruktivnog pneumonitisa. Tumore periferne lokalizacije prati kašalj, dispneja zbog restriktivnih poremećaja ventilacije ili izliva, bol.

KARCINOIDNI TUMORI: Klinički, pacijenti s plućnim karcinoidima često su asimptomatski, a tumori se otkrivaju slučajno tokom snimanja grudnog koša. Kada se simptomi ipak jave, centralni karcinoidi mogu uzrokovati kašalj, dispneju, hemoptiziju i ponavljajuće plućne infekcije.

MIKROCELULARNI KARCINOMI PLUĆA: Centralno smješteni tumori se prezentuju kašljem, hemoptizom, bronhijalnom opstrukcijom ili rekurentnom pneumonijom. Periferno smješteni tumori mogu biti asimptomatski i slučajno se identifikovati, ili praćeni simptomima u vidu kašlja, otežanog disanja zbog restriktivnih poremećaja ventilacije ili izliva, bola.

KRUPNOĆELIJSKI KARCINOMI PLUĆA Simptomi variraju ovisno o anatomske lokalizaciji. Centralno smješteni tumori prezentuju se kašljem, hemoptizom, bronhijalnom opstrukcijom ili rekurentnom pneumonijom. Periferno smješteni tumori mogu biti asimptomatski i slučajno se indentifikovati.

SIMPTOMI INTRATORAKALNE EKSTENZIVNE PROŠIRENOSTI NEUROENDOKRINIH TUMORA PLUĆA

a) **PANCOAST TUMOR ILI SUPERIOR SULCUS TUMOR** Ovaj tumor raste u plućnom vrhu, u blizini brahijalnog plexusa, uz moguću infiltraciju sedmog vratnog i prvog torakalnog pršljena. Prati ga intenzivan bol u ramenu koji se širi u ularnu regiju ruke. Većina “probija” pleuru i urasta u grudni zid uz destrukciju I i II rebra. Zbog invazije ogranaka i ganglija vratnog simpatikusa može se ispoljiti Horner-ov sindrom (ptozu gornjeg očnog kapka, mioza, crvenilo i anhidroza lica).

b) **SINDROM GORNJE ŠUPLJE VENE (SVCS)** obuhvata različite simptome koji proizlaze iz disfunkcije gornje šuplje vene. Iako uzrok SVCS-a može biti infektivan, upalni, tromboembolijski ili maligni, maligniteti čine do 90% uzroka, dok je 75% SVCS izazvano karcinomom bronha. U slučaju maligniteta, opstrukciju može uzrokovati invazija ili vanjska kompresija gornje šuplje vene (SVC) ili prateća tromboza krvi unutar SVC-a. SVCS pogađa do 10% pacijenata sa sitnoćelijskim karcinomom pluća (SCLC) i do 2–4% svih pacijenata s karcinomom pluća. SVCS nastaje uslijed povišenog venskog pritiska u gornjem dijelu tijela zbog opstrukcije SVC-a i manifestuje se simptomima kao što su edem glave, vrata, kapaka, gornjeg dijela trupa i ruku, te izraženo proširene vene. Edem larinksa i farinksa može uzrokovati suženje disajnih puteva. Izraženi su otok, pletora, prošireni venski sudovi kože i vrata, ramena i gornjeg dijela grudnog koša. Postoje dispneja, bol, glavobolja, vertigo, kašalj i disfagija.

Kompjuterizovana tomografija uz primjenu intravenskog kontrasta predstavlja metodu izbora za detaljniju vizuelizaciju SVC. Na dijagnozu okluzije ili kompresije gornje šuplje vene mogu ukazivati i sekundarni znaci, poput mreže kolateralnih krvnih sudova. Na CT snimku, ove kolateralne vene izgledaju kao vijugavi vaskularni kanali visoke gustoće. Najčešće vidljiva mreža venskih kolaterala obuhvata sistem vena azygos i hemiazygos. Ostali važni torakalni venski kolaterali uključuju vertebralne i subskapularne plexuse, medijastinalne, ezofagealne i dijafragmalne venske plexuse, te lateralne torakalne i površinske torakoabdominalne venske plexuse.

Liječenje: Indikovano je primiti urgentnu hemioradioterapiju sa ili bez endovaskularnog postavljanja stenta radi brzog ublažavanja simptoma i prevencije ponovne pojave sindroma VCS.

c) **PARALIZA REKURENTNOG NERVA** Praćena je promuklošću i najčešća je kod tumora u lijevom gornjem režnju zbog mogućnosti da u području aortnog luka nerv bude zahvaćen tumorskim rastom.

d) **PAREZA FRENİČNOG NERVA** Uzrokuje podizanje hemidijafragme i njene paradoksalne pokrete pri disanju. Do paralize dijafragme može doći uslijed kompresije ili invazije tumora na frenični živac ili na korijene živaca C3–5. Kod pacijenata mogu se javiti blagi znaci i simptomi respiratorne disfunkcije, uključujući dispneju pri naporu, dispneju u mirovanju i ortopneju. Ponekad jednostrana paraliza dijafragme dovodi do značajnog pada parcijalnog pritiska

kiseonika i smanjenja respiratornog kapaciteta. Među čestim vrstama tumora koji uzrokuju paralizu dijafragme su karcinom pluća i neoplazme timusa. Oštećenje freničnog živca ponekad može biti uzrokovano radioterapijom ili perkutanom ablacijom tumora pluća. Tumorska masa se obično uočava u regiji gdje se očekuje položaj freničnog živca, uz lateralne dijelove mediastinuma ili upodručju korijena živaca C3–5. Dijagnoza se može potvrditi primjenom tzv. „sniff testa” (testa naglog udisaja kroz nos), pri čemu se fluoroskopijom ili ultrazvukom prati pokretljivost hemidijafragme tokom izvođenja tog manevra, paradoksalno podizanje hemidijafragme tokom brzog udisaja ukazuje na paralizu.

e) INVAZIJA ZIDA GRUDNOG KOŠA Praćena je intenzivnim bolom na mjestu tumorske invazije. Zahvaćenost grudnog zida (GZ) javlja se u približno 5% svih primarnih neoplazmi pluća. Najčešći klinički simptom pri prezentaciji je bol u grudima (>60%), što je vrlo specifično za infiltraciju GZ (>90%). Opisuju se i dispneja i hemoptiza, posebno u slučaju velikih lezija. Početna dijagnoza se obično postavlja radiološkim putem, iako podaci iz literature jasno ukazuju na to da su osjetljivost i specifičnost CT-a i MRI-a slabe u nedostatku jasnih znakova tumorske infiltracije. Upotreba ultrazvuka, a posebno dinamičke MRI grudnog koša tokom disanja – kojom se prikazuju nezavisni pokreti zida grudnog koša i pluća – može biti korisna za isključivanje moguće invazije parijetalne pleure. Preoperativna tačnost se svakako poboljšava upotrebom PET skeniranja, naročito kod otkrivanja zahvaćenosti hilarnih i mediastinalnih limfnih čvorova te udaljenih metastaza. Realna šansa za izlječenje lokalno uznapredovalih tumora koji invadiraju GZ je hirurška resekcija, koja se sastoji od ekscizije primarnog karcinoma pluća zajedno sa zahvaćenim GZ (ponekad "en-bloc" resekcija) i odgovarajuće limfnodalne disekcije. Međutim, takvi pacijenti imaju visok rizik od postoperativnih komplikacija.

f) INVAZIJA PLUĆNE MARAMICE Invazija visceralne pleure obično je praćena pleuralnim izlivom. Pojava masivnog hemoragičnog izliva kod pacijenata starijih od 40 godina obično je uzrokovana karcinomom pluća. Kod onkoloških pacijenata često dolazi do razvoja velikih benignih i malignih pleuralnih izliva. Pacijenti se mogu prezentovati dispnejom, kašljem, bolom u grudima, gubitkom tjelesne težine, anoreksijom, umorom i opštom slabošću. Do benignih pleuralnih izliva može doći uslijed poremećene normalne resorpcije pleuralne tečnosti kada postoji opstrukcija limfnih puteva uzrokovana tumorom, uslijed nakupljanja reaktivne

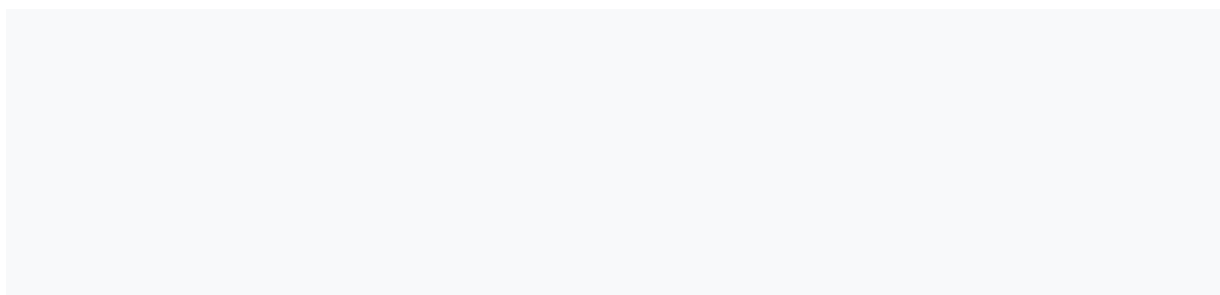
tečnosti u sklopu postopstruktivne upale pluća ili uslijed smanjenog onkotskog pritiska. Maligni izlivi obično nastaju kao posljedica direktnog zahvatanja pleure neoplazmom. Česte neoplazme povezane s malignim pleuralnim izlivima uključuju tumore pluća, dojke ili jajnika te limfome. Rjeđi tumori koji uzrokuju metastatske, maligne izlive uključuju karcinome gastrointestinalnog i genitourinarnog trakta. Adenokarcinom je najčešći histološki tip uočen kod malignih pleuralnih izljeva. Može se vizualizovati na RTG –u grudnog koša ili KT-u grudnog koša. Maligni pleuralni izlivi mogu se liječiti ponavljanom torakocentezom, drenažom putem trajnog katetera ili pleuroperitonealnim šantiranjem. Pleurodeza, uz upotrebu talka ili drugog sklerozantnog sredstva, često je izvođen postupak kod perzistentnih izliva. Međutim, ovaj postupak je kontraindikovano u slučajevima "zarobljenog pluća" (engl. *trapped lung*), koje onemogućava širenje pluća, ili kod multilokulacije izliva.

g) INVAZIJA PERIKARDA Kod onkoloških pacijenata mogu se javiti i benigni i maligni perikardijalni izlivi. Glavna komplikacija je ograničenje punjenja srca praćeno hemodinamskim poremećajem, što dovodi do srčane tamponade. Pored toga, zadebljanje perikarda može dovesti do konstriktivnog perikarditisa. Pacijenti mogu biti asimptomatski ili ispoljavati simptome kao što su dispneja, umor, kašalj i bol u grudima. Teži simptomi uključuju izraženu dispneju koja se pogoršava pri naporu, neobjašnjivu tahikardiju, distenziju jugularnih vena, paradoksalni puls, alternirajući puls i oslabljene srčane tonove. Benigno, upalno perikardijalno zadebljanje ili izliv mogu nastati zbog radioterapije ili hemioterapije ili zbog oštećene limfne drenaže, posebno kod limfomatozne zahvaćenosti mediastinalnih limfnih čvorova. Maligni perikardijalni izliv može nastati direktnim širenjem iz susjedne neoplazme u perikard, limfogenim i hematogenim širenjem, posebno kod limfoma i leukemije. Maligni perikardijalni izlivi mogu biti hemoragični i mogu se akumulirati sporo ili brzo. Najčešći tipovi tumora koji dovode do zahvaćenosti perikarda uključuju rak pluća, rak dojke, limfom i leukemiju, međutim, gotovo svaka vrsta raka može se proširiti na perikard. Ehokardiografija je test izbora za potvrdu sumnje na perikardijalni izliv, perikardiocentezu i drenažu. MR i CT srca mogu se izvesti za procjenu volumena srčanih komora tokom različitih faza srčanog ciklusa. Zadebljanje i nodularnost perikarda ukazuju na malignitet. Liječenje maligne perikardijalne bolesti uglavnom se sastoji od hemioterapije i/ili radioterapije za osnovni tumor. Perikardiocenteza, postavljanje perikardijalnog

drena i/ili instilacija sklerozirajućih sredstava uperikard mogu se povremeno izvesti kod refraktornih izljeva. Dodatne hirurške opcije uključuju izgradnju perikardijalnog prozora i perikardiektomiju.

h) INVAZIJA JEDNJAKA

Neoplazme koje zahvataju medijastinum mogu erodirati u susjedne strukture i rijetko dovesti do razvoja fistule između centralnih disajnih puteva i jednjaka. Fistula najčešće zahvata traheju, međutim, ponekad su zahvaćeni i glavni bronhi, češće na lijevoj strani nego na desnoj (na mjestu gdje lijevi glavni bronh prelazi preko jednjaka). Rijetko se fistula može razviti nakon radioterapije tumora koji zahvata i jednjak i centralni disajni put. Pacijenti se obično javljaju sa plućnim infekcijama, pojačanim sekretom, aspiracijskim pneumonitisom, kašljem nakon gutanja i/ili lošim nutritivnim statusom. Najčešći tip tumora koji uzrokuje ovu komplikaciju je karcinom jednjaka, mada uzročnik povremeno može biti i karcinom pluća. Na postojanje fistule obično se sumnja na osnovu kliničke slike, a dijagnoza se može potvrditi barijumskom ezofagografijom. Lokacija i veličina fistule mogu se dodatno procijeniti bronhoskopijom i ezofagoskopijom. Ovi pacijenti obično imaju veoma lošu prognozu i predstavljaju izazov za kliničko zbrinjavanje. Direktna komunikacija između lumena jednjaka i disajnog puta, može se vizualizirati na CT-u uz korištenje širokih prozora kako bi se potvrdila komunikacija.



SIMPTOMI I ZNACI NASTALI EKSTRATORAKALNIM ŠIRENJEM NEUROENOKRINIH TUMORA PLUĆA

KOMPRESIJA KIČMENE MOŽDINE

Maligna kompresija kičmene moždine (MSCC) česta je komplikacija koja negativno utiče na kvalitet života i preživljavanje. Između 2,5 i 5% pacijenata s terminalnim stadijem karcinoma razviti će MSCC, pri čemu karcinom pluća čini

15 –20% slučajeva. Najčešći uzrok MSCC-a, koji obuhvata više od 85% slučajeva, jeste hematogeno širenje ćelija karcinoma na tijelo pršljena i epiduralni prostor. Nakon toga, kolaps tijela pršljena može uzrokovati kompresiju kičmene moždine uslijed pomjeranja prema nazad, uz prisustvo ili odsustvo epiduralne mase mekog tkiva. Drugi mehanizmi nastanka MSCC-a uključuju direktno širenje tumora iz paraspinalne mase ili taloženje tumorskih ćelija u kičmenoj moždini. Torakalni dio kičme najčešće je mjesto nastanka MSCC-a (70% slučajeva), a slijede ga lumbosakralni (20%) i cervikalni dio kičme (10%). Klinička slika pacijenata uključuje bol u leđima, motornu slabost (obično zahvata donje ekstremitete), autonomnu disfunkciju i gubitak senzibiliteta.

CT i MRI mogu pokazati kolaps pršljenova i spinalnu ili paraspinalnu masu sa kompresijom i pomjeranjem tekalne vreće i kičmene moždine.

Bilsky i saradnici razvili su isključivo na snimanju zasnovanu skalu za ocjenjivanje kompresije kičmene moždine sa šest tačaka, koristeći T2-ponderirane MRI slike.

Liječenje: Opcije liječenja uključuju kortikosteroide, hirurški zahvat i radioterapiju u različitim kombinacijama.

CEREBRALNE HERNIJACIJE

Intrakranijalne metastaze, pri čemu je rak pluća najčešći primarni tumor (20%), predstavljaju najčešći uzrok cerebralne hernijacije – onkološkog hitnog stanja koje zahtijeva brzu procjenu i promptno liječenje kako bi se izbjegle ozbiljne neurološke posljedice ili smrtni ishod. Hernijacija mozga nastaje kada intrakranijalni patološki proces stvori pritisak koji pomjera moždano tkivo iz njegovog normalnog anatomskog položaja kroz čvrste strukture lobanje. Četiri različita tipa hernijacije mozga povezana su s povišenim intrakranijalnim pritiskom: Subfalcina, transalarna (silazna i uzlazna), transtentorijalna (uzlazna i silazna) i tonzilarna. Kod subfalcine hernijacije, koja je najčešći tip, ipsilateralni gyrus cinguli pomjera se prema dole i ispod čvrstog falxa (srpa) u središnjoj liniji, uz rizik od opsežnog cerebralnog infarkta kao posljedice kompresije prednje moždane arterije. Kod silazne transalarne hernijacije, uslijed efekta mase u frontalnom režnju, zadnji dio orbitalne površine frontalnog režanj pomjera se prema nazad i dole preko krila sfenoidne kosti, uz rizik od kompresije srednje moždane arterije. Kod uzlazne transalarne hernijacije, temporalni režanj se pomjera prema gore, potencijalno komprimujući supraklinoidni dio unutrašnje karotidne arterije uz prednji klinoidni nastavak, što dovodi do infarkta u

područjima vaskularizacije i prednje i srednje moždane arterije. Silazna transtentorijalna hernijacija unkusa preko tentoriuma cerebeluma može uzrokovati kompresiju okulomotornog živca(CN III). Infarkt u području vaskularizacije zadnje moždane arterije i hidrocefalus kao posljedica kompresije Silvijevog akvedukta mogu se uočiti kako kod silazne, tako i kod uzlazne transtentorijalne hernijacije. Pomjeranje cerebelarnih tonzila prema dole kroz foramen magnum, najčešće uzrokovano infratentorijalnom masom, može komprimovati produženu moždinu i ugroziti respiratorne centre, kao i komprimovati zadnju donju cerebelarnu arteriju, uzrokujući infarkte malog mozga.

PATOLOŠKE FRAKTURE KOSTIJU

Kosti su veoma često mjesto nastanka metastatske bolesti, pri čemu je rak pluća drugi najčešći primarni tumor, odmah nakon raka dojke. Na kraju, 30–65% pacijenata s metastatskim rakom pluća razvije metastaze na kostima, a 9–29% pacijenata s metastazama na kostima pretrpjeti će patološku frakturu. Najčešća mjesta nastanka patoloških fraktura kod metastatskih tumora su femur (44%), lumbalna kičma (17%) i humerus (11%). Konvencionalna radiografija je metoda snimanja prvog izbora. Patološke frakture kod pacijenata s rakom pluća obično su uzrokovane osteolitičkim metastazama, koje su vidljive kao radiolucetna područja. CT može biti koristan za procjenu područja koja je teško analizirati zbog preklapanja koštanih struktura, kao što su kičma i karlica. Prisustvo tumorske mase oko mjesta preloma ukazuje na postojanje osnovnog malignog procesa. Za razliku od drugih primarnih tumora, karcinom pluća se često širi na kortikalnu kost uz stvaranje tipičnih kortikalnih metastaza, odnosno takozvanih lezija tipa „otgriza” (engl. *cookie-bite lesions*). Liječenje: Hirurško liječenje. Upotreba ploča ili intramedularnih klinova uz dodatak koštanog ili artroplastike zgloba kada dođe do prijeloma.

KARCINOMATOZNI MENINGITIS

Karcinomatozni meningitis se javlja kod otprilike 5% pacijenata oboljelih od raka pluća, obično u kasnoj fazi bolesti. Karcinomatozni meningitis ima lošu prognozu, s visokim morbiditetom i preživljavanjem u rasponu od nekoliko sedmica ako se ne liječi, pa sve do 8 mjeseci uz pravovremeno liječenje. Hematogena diseminacija je najčešći mehanizam širenja leptomeningealnog tumora, ali se može javiti i direktno širenje tumora iz koštanih i moždanih lezija, te perivaskularno ili

perineuralno širenje. Simptomi karcinomatoznog meningitisa su brojni i uključuju simptome kranijalne neuropatije, simptome koji ukazuju na zahvaćenost moždane hemisfere i simptome zahvaćenosti kičmene moždine ili korijena živaca.

Dijagnoza Iako citologija cerebrospinalne tečnosti (CSF) ostaje zlatni standard u potvrđivanju dijagnoze karcinomatoznog meningitisa, preporučuje se MRI s kontrastom kako bi se lokalizovala mjesta bolesti prije lumbalne punkcije ili kako bi se podržala dijagnoza u sumnjivim slučajevima s negativnim citološkim nalazima. Tipični MRI nalazi kod karcinomatoznog meningitisa uključuju pojačanje signala endodima, leptomeninge i dure. Konkretno, unutar kičmenog kanala, nodularno pojačanje signala – često u predjelu **cauda equina** – predstavlja ključni nalaz koji ukazuje na karcinomatozni meningitis.

Liječenje treba biti zasnovano na multidisciplinarnom pristupu i uključuje hirurški zahvat (postavljanje ventrikuloperitonealnog šanta ili Ommaya rezervoara), radioterapiju područja s velikim tumorskim opterećenjem, te intratekalnu i sistemsku hemioterapiju.

METASTAZE U JETRI

Praćene su mučninom, gubitkom apetita, bolom u epigastrijumu i oštećenom funkcijom jetre.

PARANEOPLASTIČNI SINDROMI NEUROENDOKRINIH TUMORA PLUĆA

SCLC (karcinom pluća malih ćelija) je najčešći karcinom povezan sa PNS-om (paraneoplastičnim sindromom). PNS se može javiti u dva oblika: Prvi je povezan s proizvodnjom peptida, kao što su adrenokortikotropni hormon, amilaza, atrijalni natriuretski peptid, renin, prolaktin ili hormon rasta. Drugi oblik uzrokovan je

imunološkim odgovorom posredovanim antitijelima, kao što su Lambert-Eatonov mijastenični sindrom, encefalomijelitis, neuronopatija, cerebelarna degeneracija, retinopatija ili sindrom opsoklonus-mioklonus. Pojava PNS-a može prethoditi dijagnozi karcinoma mjesecima ili čak godinama, posebno u slučajevima koji se manifestuju neurološkim znakovima. Očekivano trajanje života nakon pojave PNS-a iznosi 9 do 11 mjeseci, međutim, medijana preživljavanja može se produžiti na 24 mjeseca .

NEUROENDOKRINI TUMORI PLUĆA	PARANEOPLASTIČNI SINDROMI
TIPIČNI KARCINOID	Karcinoidni sindrom, Kušingov sindrom, akromegalija, SIADH, DIK, eozinofilija, trombocitoza, anemija.

ATIPičNI KARCINOID	Kušingov sindrom, karcinoidni sindrom, Lambert Eaton sindrom, paraneoplastična cereberalna degeneracija, limbički encephalitis, DIK, eozinofilija, trombocitoza, anemija
MIKROCELULARNI KARCINOM PLUĆA	SIADH, Kušingov sindrom, Lambert Eatonov sindrom, limbički encephalitis, cerebelarna degeneracija, subakutna senzorna neuropatija, horeja-anti CRMP5 antitijela, optički neuritis, retinopatija povezana sa rakom, ganglionopatija autonomnog nervnog sistema, sindrom ukočene osobe, mioklonus opsoklonus, horeja, encefalomijelitis, vaskulitis, nerava I mišića, hiperekscitabilnost perifernih nerava (NEUROMIOTONIJA ILI ISAKOV SINDROM), dermatomiozitis, DIK, eozinofilija, trombocitoza, anemija
KRUPNOĆELIJSKI KARCINOM PLUĆA	Hiperkalcemija, ginekomastija, hipertrofična plućna osteoartropatija, akantozis nigrikans, migrirajući tromboflebitis, anemija, leukocitoidne reakcije, limbički encephalitis, periferna neuropatija

NEUROLOŠKI PARANEOPLASTIČNI SINDROMI

ENCEFALOMIJELITIS

Termin encefalomijelitis odnosi se na inflamatorne procese sa multifokalnom zahvaćenošću nervnog sistema uključujući mozak, moždano stablo, mali mozak i kičmenu moždinu. Često se povezuje sa disfunkciom dorzalnih ganglija i autonomnog nervnog sistema. Najčešći kliničko patološki sindromi su: 1. Kortikalni encefalitis koji se može manifestovati kao parcijalna epilepsija. 2. Limbički encefalitis koga karakterišu konfuzija, depresija, agitacija, anksioznost, ozbiljni deficit kratkoročnog pamćenja, kompleksni parcijalni epileptički napadi, ponekad i demencija. 3. Encefalitis moždanog stable čija su posledica poremećaji pokreta oka (nistagmus, opsoklonus, supranuklearna ili nuklearna pareza), pareza kranijalnog nerva, disartrija, disfagija. 4. Cerebelarna ataksija i narušenost obrasca hoda. 5. Mijelitis može da izazove simptome u donjim i gornjim motornim neuronima, mioklonus, ukočenost mišića i spazme. 6. Disfunkcija autonomnog nervnog sistema.

Encefalitis sa antitijelima na receptor GABA b obično je povezan sa limbičkim encefalitisom i epileptičkim napadima. U rijetkim slučajevima pacijenti mogu imati simptome od strane malog mozga i opsoklonus.

Encefalitis sa antitijelima na receptor AMPA pogađa sredovječne žene kod kojih se razvije akutna limbička disfunkcija ili rijetko izraženi psihijatrijski simptomi.

Terapija: Imunoterapija.

Encefalitis sa antitijelima na receptor glicina (GlyR) opisan je kod odraslih sa progresivnim encefalomijelitisom sa ukoćenošću i mioklonusom i sa spektrom simptoma sindroma ukoćene osobe.

LIMBIČKI ENCEFALITIS

Klasični paraneoplastični limbički encefalitis (LE) češće se povezuje s antitijelima usmjerenim protiv intracelularnih antigena, kao što su anti-Hu, Yo, Ri, Ma2, CRMP5 i amfifizin. Ova grupa LE-a najčešće se dovodi u vezu s osnovnim malignim oboljenjem ili pravim paraneoplastičnim procesom. Limbički encefalitis karakterišu konfuzija, depresija, agitacija, anksioznost, ozbiljni deficit kratkoročnog pamćenja, kompleksni parcijalni epileptički napadi i ponekad demencija. Treba obratiti pažnju na novonastale epileptičke napade, posebno one rezistentne na liječenje, jer oni često ukazuju na zahvaćenost medijalnog temporalnog režnja, koji se smatra najepileptogenijom regijom mozga.

Dijagnostika: Specifični tipovi limbičkog encefalitisa mogu se manifestovati

prepoznatljivom epileptičkom etiologijom i EEG obrascima. Na primjer, faciobrahijalni distonični napadi snažno ukazuju na anti-LGI1 encefalitis, dok se EEG obrazac tipa „ekstremna delta četka” (engl. *extreme delta brush*) često uočava kod anti-NMDAR limbičkog encefalitisa. Potrebno je analiza krvi na prisustvo specifičnih antitijela, MRI glave, lumbalna punkcija.

Liječenje: Liječenje osnovnog tumora smatra se primarnim pristupom u zbrinjavanju paraneoplastičnog limbičkog encefalitisa i može se provesti hemioterapijom ili hirurškim uklanjanjem tumora i smatra se terapijskom opcijom prve linije. Pored suportivne terapije, druge dostupne terapijske opcije uključuju primjenu visokih doza kortikosteroida, plazmaferezu, visoke doze imunoglobulina i imunosupresivne lijekove kao što su azatioprin i rituksimab. Primjena bortezomiba može se razmotriti u slučajevima povezanim s antitijelima na NMDA receptore, posebno kod refraktornih oblika bolesti.

CEREBELARNA DEGENERACIJA

Ovaj poremećaj nastaje zbog znatne degeneracije Purkinjeovih ćelija, sa varijabilnom zahvaćenošću drugih cerebelarnih kortikalnih neurona, dubokih cerebelarnih nukleusa i spinocerebelarnih traktova. Antitijela na naponski zavisne kalcijumske kanale tipa P/Q (VGCC) sreću se kod nekih pacijenata oboljelih od sitnoćelijskog raka pluća i cerebelarne disfunkcije.

Klinička slika: Prodromni simptomi koji često prethode ovom poremećaju obuhvataju vrtoglavicu, oscilopsiju, zamućen vid, diplopije, mučninu i povraćanje. Nakon nekoliko dana se razvija dizartrijska, ataksija i narušnost obrasca hoda i varijabilni nivoi disfagije.

Liječenje: Neurološka poboljšanja nastaju nakon uklanjanja tumora, zamjene plazme, intravenskih imunoglobulina, davanje ciklofosfamida, rituksimaba ili kortikosteroida.

SINDROM UKOČENE OSOBE

Za ovaj poremećaj karakteristični su ukočenost, krutost, bolni spazmi mišića, čiji su okidači auditorni, senzorni i emocionalni stimulusi. Ponekad je zahvaćen samo jedan ekstremitet. Postojanje antitijela amfifizina obično ukazuje na paraneoplastičnu etiologiju koja je povezana sa mikrocelularnim karcinomom

pluća i karcinomom dojke. Antitijela na receptor glicina mogu se otkriti kod sindroma ukočene osobe, ali i kod osoba sa progresivnim encefalomijelitisom, ukočenošću i mioklonusom.

Liječenje: Liječenje primarnog tumora i primjena kortikosteroida i lijekova koji poboljšavaju aktivaciju GABA receptora i oslobađanje GABA (diazepam, baklofen, natrijum valproat, tiagabin, vigabatrin).

OPSOKLONUS MIOKLONUS

Opsoklonus je poremećaj pokreta očnih jabučica koje karakterišu nevoljni, haotični trzaji očnih jabučica u svim pravcima. Patološki supstrat sindroma opsoklonus mioklonus nije jasan, ali istraživanja ukazuju da njega utiče dezinhibicija nucleusa fastigii malog mozga. Kod manjeg broja pacijenata koji imaju opsoklonus ataksiju i druge poremećaje pokreta očnih jabučica razvijaju se i anti Ri antitijela. U rijetkom slučajevima javljaju se i ukočenost mišića, laringospazmi, disfunkcija autonomnog nervnog sistema i demencija. Ako se tumor ne liječi adekvatno dolazi do progresije simptoma, koji izazivaju encefalopatiju, komu i smrt.

Liječenje: Liječenje tumora, primjena kortikosteroida, izmjena plazme, primjena intravenskih imunoglobulina.

EKTOPIČNI LAMBERT EATONOV SINDROM (LEMS)

LEMS je presinaptički poremećaj neuromišićne transmisije koji može da izazove slabost sličnu onoj kao kod mijastenije gravis. U patogenezi LEMS značajnu ulogu imaju autoantitijela usmjerena prema P/Q tipu kalcijumovih kanala na terminalnim završcima motornih nerava koje eksprimuje SCLC, što se može otkriti kod 5% LEMS pacijenata putem radiimunološke metode. Klinička slika: Proksimalni mišići nogu su više zahvaćeni, ali isto tako mogu da budu zahvaćeni i drugi mišići. Ispadi kranijalnih nerava, uključujući ptozu očnih kapaka i diplopije pojavljuju se kod oko 70%. Pacijenti sa LEMS imaju snižene ili ugašene mišićne reflekse udružene sa autonomnim poremećajima poput suvoće usta i impotencije.

Dijagnoza: Antitijela na SOX1 otkrivena su kod pacijenata s paraneoplastičnim poremećajima povezanim sa karcinomom pluća malih ćelija, posebno kod Lambert-Eatonovog mijasteničnog sindroma, te u manjoj mjeri kod pacijenata s

paraneoplastičnim sindromima pozitivnim na anti-Hu antitijela. Stimulacijom nerva dobije se početni odgovor male amplitude i pri niskofrekventnoj repetitivnoj stimulaciji (2-3 Hz) dobija se dekrementni odgovor. Pri visokofrekventnoj repetitivnoj stimulaciji (50 Hz) ili poslije napora ili vježbe dobija se inkrementni odgovor.

Liječenje: Simptomatska terapija podrazumijeva primjenu 3,4 diaminopiridina i piridostigmina.

HOREJA

Horeja je poremećaj pokreta koji se rijetko može javiti kao paraneoplastični sindrom povezan s karcinomima kao što su karcinom pluća malih ćelija, timom, non-Hodgkinov limfom i karcinom krajnika. Izraz „horeja” potiče od latinske riječi „Choreus”, što znači „ples”. Paraneoplastična horeja nastaje uslijed oštećenja bazalnih ganglija posredovanog antitijelima kao što su anti-CRMP5 i anti-Hu. Kod približno 70% slučajeva SCLC-a praćenih paraneoplastičnom horejom, u cerebrospinalnoj tečnosti mogu se detektovati anti-Hu i anti-CRMP5 antitijela. Poznato je da su anti-CRMP5 antitijela povezana s razvojem mijasteničnog sindroma (često kod timoma) ili paraneoplastične polineuropatije povezane sa SCLC-om. Ostali, rjeđi sindromi povezani s ovim antitijelima uključuju cerebelarnu ataksiju i poremećaje vida. Nedavne studije ukazuju i na ulogu IgG antitijela protiv fosfodiesteraze 10A u etiologiji paraneoplastične horeje. Prisustvo ovih antitijela u cerebrospinalnoj tečnosti, uz znakove horeje, može poslužiti kao upozoravajući znak na postojanje osnovnog tumora, često sedmicama prije pojave njegovih direktnih manifestacija.

Klinička slika:

Karakterišu je nasumične, kratkotrajne, djelimično usmjerene kontrakcije nalik plesu, koje prvenstveno zahvataju distalne dijelove ekstremiteta i mišiće lica. Ove kontrakcije se obično javljaju u stanju mirovanja, a prestaju tokom spavanja. Osobe s horejom imaju teškoće u održavanju kontinuiranih motoričkih aktivnosti, poput držanja predmeta.

Dijagnoza:

Kako bi se isključili sekundarni uzroci, osnovna dijagnostička obrada može uključivati pretrage krvi kao što su kompletna krvna slika, nivo šećera u krvi, elektroliti, kalcijum, magnezijum, vitamin B12 i paratireoidni hormon, kao i testove funkcije bubrega, jetre i štitne žlijezde. U određenim slučajevima može se uraditi i test na trudnoću.

Liječenje: Iako je liječenje osnovnog tumora od ključnog značaja, ono ne mora uvijek dovesti do povlačenja simptoma koreje. Opcije mogu uključivati glukokortikoide, plazmaferezu i intravenske imunoglobuline kao vidove imunomodulatorne terapije. Za kontrolu simptoma koreje mogu se koristiti i blokatori dopaminskih receptora i antipsihotici, bez obzira na osnovni uzrok.

SUBAKUTNA SENZORNA NEUROPATIJA

Među paraneoplastičnim sindromima, subakutna senzorna neuropatija predstavlja rijedak, ali tipičan oblik ispoljavanja karcinoma pluća malih ćelija.

Klinička slika: Uobičajena klinička slika paraneoplastične subakutne senzorne neuropatije uključuje razvoj simptoma u periodu kraćem od 12 sedmica, težinu stanja od najmanje 3 boda na Rankin skali, utrnulost praćenu bolom i senzornim poremećajima, zahvaćenost ruku i nogu koja ne prati obrazac dužine ekstremiteta (non-length-dependent), te često asimetričnu pojavu simptoma na početku bolesti. Većinu antineuronskih antitijela imuni sistem stvara kao odgovor na autoantigen nervnog sistema koji SCLC abnormalno eksprimira. Ovaj autoimuni odgovor usmjeren je na strukture nervnog sistema koje normalno ekspimiraju taj antigen, što dovodi do razvoja paraneoplastičnog sindroma. Kod jednog pacijenta može biti prisutno više vrsta antineuronskih antitijela, a time i više paraneoplastičnih sindroma istovremeno. Najčešće prisutna antitijela kod subakutne senzorne neuropatije su anti-Hu, dok se druga antitijela, poput anti-CV2/CRMP5, anti-amfifizina ili anti-Yo, rjeđe detektuju.

Liječenje: Čini se da onkološko liječenje dovodi do stabilizacije simptoma, dok je dodatna korist imunomodulatorne terapije (npr. kortikosteroidi, intravenski imunoglobulini, plazmafereza, rituksimab i ciklofosfamid kao najčešće primjenjivani oblici) minimalna.

GANGLIONOPATIJA AUTONOMNOG NERVNOG SISTEMA

Autoimuna autonomna ganglionopatija (AAG) je rijetka vrsta autonomne neuropatije. Može se manifestovati gubitkom svijesti ili vrtoglavicom prilikom ustajanja. Kod AAG-a, imunološki sistem oštećuje određeni receptor u autonomnim ganglijama. Ne zna se tačan uzrok autoimune autonomne ganglionopatije. Kod nekih osoba javlja se paraneoplastični AAG.

Klinička slika: Mogu se javiti zatvor, proširene zjenice (Adiževljeve zjenice), suva

usta ili suve oči, sinkopa, nizak arterijski krvni pritisak pri ustajanju (neurogena ortostatska hipotenzija), zadržavanje mokraće.

Otprilike dvije od tri osobe s AAG-om imaju visok nivo antitijela poznatih kao antitijela na ganglijske acetilholinske receptore (g-AChR antitijela). Istraživači smatraju da nivo g-AChR antitijela korelira s težinom simptoma.

Dijagnoza: Pored anamneze i kliničkog pregleda pacijenta mogu se koristiti testovi za provjeru funkcije autonomnog nervnog sistema. Gastrointestinalni testovi, poput testa pražnjenja želuca, radi provjere probave, kvantitativni test sudomotornog aksonalnog refleksa (QSART) za mjerenje rada znojnih žlijezda, termoregulacijski test znojenja radi utvrđivanja uzroka smanjenog ili pojačanog znojenja, test na nagibnom stolu (tilt-test) za provjeru srčanog ritma i krvnog pritiska pri promjeni položaja tijela. Analiza urina radi provjere funkcije mokraćne bešike. Takođe se može uraditi analiza krvi radi mjerenja nivoa g-AChR antitijela. Visok nivo g-AChR antitijela može ukazivati na AAG.

Liječenje: Liječenje je simptomatsko. Mogu se primjeniti plazmafereza, terapija intravenskim imunoglobulinima (IVIG), primjena visokih doza kortikosteroida poput metilprednizolona ili hidrokortizona putem intravenske infuzije, imunosupresivni lijekovi, lijekovi poput rituksimaba koji smanjuju uticaj imunološkog sistema na zdrave tjelesne sisteme. AAG nije izlječiva bolest. Kod otprilike jedne od tri osobe, simptomi AAG-a se poboljšavaju bez liječenja.

AUTOIMUNI GASTROINTESTINALNI DISMOTILITET

Autoimuni gastrointestinalni dismotilitet je oblik autoimune disautonomije koji se može javiti idiopatski ili kao posledica anatomske udaljenosti malignog tumora (paraneoplastični autoimuni gastrointestinalni dismotilitet). Iako tačan mehanizam nastanka antitijela usmjerenih protiv tumora nije razjašnjen, poznato je da ona ciljaju onkoneuralne antigene zajedničke za enteričke neurone i tumorske ćelije. Najčešće izolovano antitijelo kod paraneoplastičnog dismotiliteta je ANNA-1, koje prepoznaje nuklearni protein Hu i eksprimira se u neuronima centralnog, perifernog i enteričkog nervnog sistema. Tumori povezani s ekspresijom ANNA-1 uključuju karcinom malih ćelija pluća te karcinome dojke, prostate i jajnika. Tačan mehanizam kojim ANNA-1 antitijela dovode do disfunkcije enteričkog nervnog sistema i posljedičnog dismotiliteta nije razjašnjen. U in vitro modelu, anti-Hu antitijela pacijenata s paraneoplastičnim dismotilitetom, kao i komercijalna anti-Hu antitijela, dovela su do aktivacije apoptotske kaskade u kultivisanim mijenteričkim

neuronima i ćelijskoj liniji neuroblastoma.

VIZUELNI PARANEOPLASTIČNI SINDROMI

Okularni paraneoplastični sindrom se može manifestovati kao retinopatija povezana s karcinomom (CAR), retinopatija povezana s melanomom (MAR), bilateralna difuzna uvealna melanocitna proliferacija, optička neuropatija, paraneoplastična viteliformna retinopatija, sindrom opsoklonus-mioklonus ili Lambert-Eatonov mijastenični sindrom. Vizuelni poremećaj može biti uzrokovan uveitisom, retinitisom, optičkom neuropatijom ili drugim neurološkim promjenama. CAR i MAR spadaju među najčešće kliničke oblike PNS-a.

OPTIČKI NEURITIS

Paraneoplastični optički neuritis je rijedak fenomen koji je najčešće zabilježen uz karcinom malih ćelija ili timom.

Protein medijator odgovora na kolapsin, posebno CRMP-5 je neuronski citoplazmatski antigen. Onkoneuralna antitijela protiv ovog antigena vide se u tumorskim ćelijama mikrocelularnog karcinoma pluća i timoma i dovode do unakrsne reakcije imunološki posredovane autoimunosti. Moguće je da su uključena i druga autoantitijela a u ovom slučaju je detektovan anti-Sox-1.

Cross i saradnici opisali su trijadu staklastih ćelija, curenje iz retinalnih krvnih sudova i optički neuritis povezan sa anti-CRMP-5 antitijelima.

Optički neuritis manifestuje se gubitkom vida (zatamnjenje ili nagli pad oštrine vida, obično na jednom oku, koji može napredovati), tupim bolom u oku koja se pojačava, pri pokretanju oka, otežanim ili slabijim raspoznavanjem boja, pojavom bljeskova u vidnom polju.

Pokazalo se da rano liječenje ponekad rezultira brzim rješavanjem očnih simptoma, a brzo liječenje dovodi do ranijeg smanjenja autoantitijela u cirkulaciji.

Dijagnoza: Serološka analiza antineuronskih antitijela, prisustvo paraneoplastičnih antitijela CRMP-5 i SOX-1.

Liječenje: Primarni cilj je liječenje ili uklanjanje samog tumora. Primjenjuje se imunosupresivna terapija: Primjena visokih doza kortikosteroida, plazmafereza ili intravenski imunoglobulini.

UVEITIS

Uveitis je jedan od glavnih uzroka sljepila širom svijeta. Postoji utvrđena povezanost između uveitisa, osnovne maligne bolesti i imunološkog odgovora na tumore. Intraokularna upala se može manifestovati kao panuveitis ili optička neuropatija. Pažljiva procjena kliničkih nalaza izuzetno je važna jer oni mogu varirati od odsustva vidljivih oftalmoloških znakova do granulomatoznog oblika uveitisa. Cassell i saradnici proučavali su dva pacijenta s obostranim gubitkom vida, vitritisom te blijedim i edematoznim papilama vidnog živca. Pacijenti su bili pozitivni na antitijela protiv proteina koji posreduje u odgovoru na kolapsin 5 (anti-CRMP-5), a kasnije im je dijagnostifikovan SCLC. Cross i saradnici proučavali su 16 pacijenata s paraneoplastičnim entitetom koji je obuhvatao kombinaciju optičkog neuritisa i retinitisa, praćenih prisustvom upalnih ćelija u staklastom tijelu. Jedanaest od 16 pacijenata imalo je karcinom pluća malih ćelija (SCLC), a šest je imalo vitritis. Kod jedanaest pacijenata zabilježeno je više pozitivnih markera autoantitijela kao odgovor imunološkog sistema potaknut karcinomom malih ćelija (ANNA-1, Ca²⁺ kanali [tipovi P/Q i N], amfifizin, GAD65), kao i prisustvo anti-CRMP-5 antitijela. Nedavno su McGrath i saradnici objavili rezultate najveće poznate studije o citološki potvrđenom granulomatoznom vitritisu povezanim sa sistemskim malignitetima. Šest pacijenata imalo je obostranu zahvaćenost očiju, dok je kod preostala dva zahvaćeno bilo samo jedno oko.

RETINOPATIJA POVEZANA SA RAKOM

Radi se o paraneoplastičnoj disfunkciji čepića i štapića, koju karakterišu fototsenzitivnost, progresivan gubitak vida i percepcije boja, centralni i prstenasti skotomi, noćno sljepilo.

Klinička slika: Karakteristične kliničke odlike CAR-a mogu se sažeti kao progresivni gubitak vida, fotopsija, prstenasti skotom.

Dijagnoza: Prisutni su koncentrični defekti vidnog polja, te abnormalni nalazi elektroretinografije (slabljenje fotopskih i skotopskih odgovora na elektroretinogramu). U slučajevima CAR-a mogu biti prisutna serumska autoantitijela specifična za antigene retine. Najmanje 10 antitijela povezano je s patogeneom CAR-a. Donosa i saradnici su primijetili da imunološka reakcija na

retinalni S-antigen može uzrokovati opsežnu upalu oka i oštećenje fotoreceptora. Liječenje: U rijetkim slučajevima reaguju na kortikosteroide, izmjenu plazme i intravenske imunoglobuline.

MIŠIĆNO - SKELETNI I KOŽNI PARANEOPLASTIČNI SINDROMI

VASKULITIS NERAVA I MIŠIĆA

Izaziva bolnu i simetričnu i asimetričnu senzomotornu neuropatiju distalnih aksona sa promjenljivom proksimalnom slabošću. Uglavnom pogađa starije muškarce i povezan je sa povišenom SE i povećanom koncentracijom proteina u likvoru.

HIPEREKSCITABILNOST PERIFERNIH NERAVA (NEUROMIOTONIJA ILI ISAKOV SINDROM) Karakteriše ih spontana i neprekidna aktivnost mišićnih vlakana koja je perifernog porijekla.

Klinička slika: Javljaju se trzajevi i grčevi mišića, ukočenost, odloženo opuštanje mišića, spontani ili provocirani spazmi šake ili stopala. Zahvaćeni mišići mogu biti hipertrofični, kod nekih se razviju parastezije i hiperhidroza.

Liječenje: Fenitoin, karbamazepin, zamjena plazme.

UPALNE MIOPATIJE

Polimiozitis (PM) i dermatomiozitis (DM) su autoimune upalne miopatije koje se ponekad javljaju u sklopu malignih oboljenja. Karakteriše ih proksimalna, bezbolna slabost mišića. Dermatomiozitis je povezan sa heliotrofnim osipom (ljubičasta prebojenost kože oko očiju), Gottronovim papulama (ljubičaste papule i plakovi na dorzalnoj strani šaka) te, rjeđe, fotoosjetljivošću.

Dijagnoza: Procjena uključuje testiranje na autoantitijela (uključujući ANA, anti-Jo-1) i dokaze o miozitisu (povišene vrijednosti CK i aldolaze). Upalne miopatije imaju karakteristične EMG nalaze koji potvrđuju dijagnozu. Definitivna dijagnoza se postavlja biopsijom mišića i elektromiografijom.

Dermatomiozitis se često se javlja unutar godinu dana od postavljanja dijagnoze karcinoma. Iako se češće viđa kod karcinoma nazofarinksa, dojke i jajnika, zabilježena je i povezanost s karcinomom pluća, najčešće sa karcinomom pluća malih ćelija.

Liječenje: Terapija oralnim glukokortikoidima u visokim dozama predstavlja prvu liniju liječenja upalnih miopatija i treba je razmotriti uz istovremeno liječenje osnovnog maligniteta. U slučajevima refraktarne bolesti mogu se razmotriti

metotreksat/azatioprin ili rituksimab.

Akutna nekrotizirajuća miopatija

Kod pacijenata oboljelih od ovog sindroma razvijaju se mijalgije, a slabost koja zahvata ekstremitete i mišiće ždrijela i respiratornog sistema brzo napreduje i često izaziva smrtni ishod. Povišeni su mišićni enzimi u serumu, a biopsija mišića pokazuje obuhvatnu nekrozu sa minimalnom inflamacijom ili bez nje i ponekad sa depozitima komplementa.

Liječenje: Davanje kortikosteroida i liječenje osnovne bolesti.

HIPERTROFIČNA OSTEOARTROPATIJA

Hipertrofičnu osteoartropatiju (HOA) karakteriše abnormalna proliferacija kože, mekih tkiva i koštanog tkiva na distalnim dijelovima ekstremiteta. Postoje dva oblika bolesti: primarni i sekundarni. Primarna HOA (PHO), poznata i kao pahidermoperiostoza, obuhvata batičaste prste, periostozu i pahidermiju, te predstavlja rijetku genetsku bolest nepoznate etiologije. S druge strane, sekundarna hipertrofična osteoartropatija povezana je s različitim plućnim, srčanim, gastrointestinalnim i endokrinim oboljenjima. Patološki pregled digitalne patuljaste deformacije otkriva povećanu gustinu i dilataciju kapilara, edem i hiperplaziju fibroblasta i glatkih mišića krvnih sudova. Povećani faktor rasta vaskularnog endotela (VEGF) impliciran je kao patofiziološki mehanizam.

Batičasti prsti predstavljaju najčešći nalaz kod hipertrofične osteoartropatije sa pojavom akrolize. Zahvaćenost kože obuhvata dermalnu i žljezdanu hipertrofiju. Dermalna hipertrofija rezultira grubljim crtama lica i brazdastom kožom na licu i vlasištu, dok žljezdana utiče na lojne i znojne žlijezde u koži i rezultira seborijom, blefaroptozom, aknama i hiperhidrozom. Može postojati i ne-rupičasto, cilindrično oticanje mekog tkiva obje noge, što se manifestuje "slonovskim nogama".

Zadebljanje tubularnih kostiju može se vidjeti na gležnjevima i zglobovima jer mišići ne pokrivaju ova područja. Izlivi se mogu uočiti u većim zglobovima.

Formiranje nove kosti najizraženije je u subperiostalnom području distalne dijafize kostiju podlaktica i potkoljenica. Takođe, postoje izvještaji o osifikaciji ligamenata i međukoštanih membrana.

Dijagnoza: Nepohtodno je uraditi rendgenski snimak grudnog koša, standardne rendgenske snimke ekstremiteta, te pregled sinovijalne tečnosti. Radionuklidna scintigrafija kostiju prikazuje zahvaćenost periosta, dok pozitronska emisija

tomografija (PET) uz primjenu F-fluorodeoksiglukoze i CT snimanje mogu ukazati na periostitis i pojačano nakupljanje radiofarmaka u unutrašnjim organima.

Liječenje: Regresija HOA uočena je nakon liječenja osnovne bolesti. S obzirom na prekomjernu proizvodnju VEGF-a uzrokovanu PGE2, inhibitori ciklooksigenaze-2 (COX-2) su tretman izbora. Kod osoba s refraktornim bolovima u kostima, bisfosfonati su se pokazali učinkovitima. Kod osoba s HOA s cijanotičnom kongenitalnom srčanom mana ili plućnim malignitetom, oktreotid se također koristi za ublažavanje bola.

AKANTOZA NIGRICANS

Akantoza nigrikans predstavlja zadebljanje i hiperpigmentaciju kože u intertriginoznim regijama (nabori na vratu, pazušne jame). Oralne lezije su rjeđe. Iako se AN povezuje s endokrinopatijama, zabilježena je i paraneoplastična varijanta. Kod nekih pacijenata istovremeno se javlja fenomen „dlanova poput tripica koji podrazumijeva baršunasto, naborano zadebljanje dlanova a rjeđe i tabana. U nekim slučajevima, ovaj fenomen predstavlja prvi znak osnovnog malignog oboljenja. Kod ovih kožnih sindroma uočene su abnormalnosti receptora za faktor rasta sličan insulinu (IGFR) i fibroblasta. Stanje AN-a i fenomen „dlanova poput tripica” obično se značajno popravljaju liječenjem osnovnog maligniteta, a korisna je i primjena topikalnih retinoida.

ENDOKRINOLOŠKI PARANEOPLASTIČNI SINDROMI

KARCINOIDNI SINDROM

Karcinoidni sindrom je rijedak kod plućnih NET-ova, s procijenjenom incidencijom od 2% do 12%, te se obično javlja samo u slučajevima s ekstenzivnim jetrenim ili ekstrahepatičnim metastazama. To je posljedica metabolizma prvog prolaza, koji inaktivira vazoaktivne supstance. Izaziva ga lučenje supstanci kao što su serotonin, histamin, hromogranin i somatostatin. Serotonin ima brojne biološke efekte uključujući stimulaciju intestinalne sekrecije inhibicijom apsorpcije, stimulaciju povećanog intestinalnog motiliteta i stimulaciju fibrogeneze. Crvenilo i dijareja su su dva najčešća sindroma koja se pojavljuju tokom bolesti. Karakteristično crvenilo nastupa iznenada , to je tamocrveno ili ljubičasto crvenilo gornjeg dijela tijela, naročito vrata i lica , često praćeno

osjećajem toplote povremeno udruženo sa pruritusom, lučenjem suza, dijarejom ili otokom lica. Epizode crvenila mogu da budu kratke, da traju 2-5 minuta, naročito u početku ili mogu trajati satima, naročito kasnije tokom bolesti. Kod NET karcinoida bronhija crvenilo je često produženo i traje satima do danima i prate ga salivacija, lučenje suza, dijaforeza dijareja i hipotenzija. Dijareja se obično javlja sa crvenilom, opisuje se kao vodenasta dijareja. Može da postoji i steatoreja kao i pojava abdominalnog bola sa dijarejom. Kardiološke manifestacije nastaju usled stvaranja fibroznih plakova koji zahvataju endokard, primarno na desnoj strani i najčešći su na ventrikularnoj strani trikuspidalnog zaliska i rjeđe na listićima pulmonalnog zaliska. Pacijenti koji imaju karcinoidnu bolest srca 90-100% njih imaju trikuspidalnu stenozu, 50-81% pulmonalnu insuficijenciju, 25-59% pulmonalnu stenozu i 11% lijevostrane lezije. Druge kliničke manifestacije obuhvataju sviranje u plućima ili sindrome slične astmi, lezije na koži slične pelagri, oštećene kognitivne funkcije. Smatra se da je lučenje serotonina odgovorno za pojavu dijareje, ali ne i za pojavu crvenila. Takođe i tahikinini mogu da budu uključeni uz nastanak dijareje. U brojnim studijama pokazalo se tahikinini (supstanca P, neuropeptid K) skladište u NET (karcinoidima) GIT i da se oslobađaju tokom pojave crvenila. Kod pacijenata se može razviti tipičan ili rijetko atipičan karcinoidni sindrom. Kod atipičnog karcinoida smatra se da postoji nedostatak dopa dekarboksilaze, s toga se 5-HTP ne može pretvoriti u 5-HT (serotonin), s toga su nivoi serotonina u plazmi normalni, dok u urinu mogu biti povišeni zato što se PHTP u bubrezima konvertuje u 5-HT. Jedna od najneposrednijih komplikacija karcinoidnog sindroma jeste razvoj karcinoidne krize koja može da nastane spontano ili isprovocirano. Kod pacijenata se razvija intenzivno crvenilo, dijareja, bol u stomaku, tahikardija, hipertenzija ili hipotenzija, konfuzija ili stupor. Ako se ne tretira na odgovarajući način može da nastupi terminalni ishod.

Dijagnoza karcinoidnog sindroma se postavlja na osnovu mjerenja serotonina u plazmi ili mokraći ili njihovih metabolita u mokraći. Najčešće se mjeri 5-HIAA (2-8 mg/D). Kod atipičnog karcinoidnog sindroma treba da se mjere drugi metaboliti triptofana u mokraći poput 5-HTP i 5-HT. Transezofagealna ehokardiografija je posebno važna za postavljanje dijagnoze karcinoidne bolesti srca i za njeno praćenje. Liječenje: Tretman obuhvata izbjegavanje stanja koja izazivaju crvenilo, dodatak nikotinamida u ishranu, tretman insuficijencije srca diureticima, tretman sviranja u grudima pomoću oralnih bronhodilatatora, kontrolu dijareje sredstvima kao što su

loperamid i difenoksilat. Ako pacijenti i dalje imaju sindrom, lijekovi izbora su antagonisti receptora serotonina ili analozi somatostatina (oktereotid, lanreotid).

KUŠINGOV SINDROM

Ektopična proizvodnja ACTH predstavlja 10-20% slučajeva Kušingova sindroma. Sitnoćelijski karcinom pluća je najčešći uzrok ektopične sekrecije ACTH, za njim slijede karcinoidi bronha i timusa, neuroendokrini tumori pankreasa, drugi karcinoidi i feohromocitomi. Ektopičnu proizvodnju ACTH izaziva pojačana ekspresija gena proopiomelanokortina (POMC) koji osim ACTH kodira i melanotropin (MSH), beta lipoprotein i neke druge peptide. Ponekad NET pankreasa, štitne žlijezde, karcinoidi i rak prostate proizvode kortikotropin oslobađajući hormone (CRH). Kada su nivoi CRH dovoljni visoki, CRH može izazivati kortikotropnu hiperplaziju nadbubrežne žlijezde i Kušingov sindrom. Klinička slika: Kliničke manifestacije Kušingovog sindroma uključuju zadržavanje tečnosti i hipertenziju, hipokaliemiju, metaboličku alkalozu, intoleranciju na glukozu, šećernu bolest, depresiju, promjenu ličnosti, povremeno psihozu izazvanu kortikosteroidima. Veoma visoki nivoi izazivaju hiperpigmentaciju, izrazitu osjetljivost kože sa stvaranjem modrica.

Dijagnoza: Nivo ACTH u plazmi >22 pmol/L, nivoi slobodnog kortizola su 2-4 puta veći od normalnog nivoa. Deksametazon u visokim dozama smanjuje nivo kortizola u serumu na testu u 8 h ujutro (50% smanjenja od početne vrijednosti), u 80% slučajeva kod adenoma hipofize koji luče ACTH, a više u 90% slučajeva ne može da smanji ektopični ACTH, osim kod bronhijalnih karcinoida. Kateterizacija petroznih sinusa se izvodi kada nije jasan izvor ACTH koji uzrokuje Kušingov sindrom.

Liječenje: Liječenje osnovnog maligniteta može da smanji nivo ACTH, ali rijetko može da smanji nivo kortizola do normalnih vrijednosti. Farmakološka terapija sa ketokonazolom, metiraponom, mitotanom i drugim agensima koji blokiraju sintezu ili aktivnost steroida često je najpraktičnija strategija da se ektopično lučenje ACTH drži pod kontrolom.

AKROMEGALIJA

Hipersekrecija GH obično je posledica adenoma somatotropnih ćelija. Pored mnogo češćih adenoma somatotropnih ćelija koje luče GH, mješoviti

mamosomatotropni tumori i acidofilni adenomi matičnih ćelija luče GH i PRL, te mješoviti plurihormonski tumori, pacijenti sa parcijalnom empty sella. Postoje prikazi pacijenata sa ektopičnom sekrecijom GH prouzrokovanom tumorima koji vode porijeklo od pankreasa, jajnika, pluća i hematopoeznih tkiva. Ektopično lučenje hormona koji oslobađa hormon rasta (GHRH) iz malignih ćelija može se manifestovati kao akromegalija. U slučaju karcinoma pluća, kao uzročnici su identifikovani bronhijalni karcinoidi i epidermoidni karcinomi, dok su slučajevi povezani SCLC rjeđe zabilježeni. U rijetkim slučajevima (karcinoid bronha, SCLC) pretjeranim stvaranjem GHRH može da izazove akromegaliju usled hronične stimulacije somatotropnih ćelija. Takvi pacijenti se javljaju doktoru sa klasičnim znacima akromegalije, povišenim nivoima GH, uvećanjem hipofize na MRI preledu i patološkim karakteristikama pituitarne hiperplazije.

Klinička slika: Manifestuje se čeonim izbočinama, uvećanjem šaka i stopala, pojačanim rastom donje vilice sa prognacijom. Otoci mekih tkiva dovode do zadebljanja petnog jastučeta, grubih crta lica i krupnog nosa, javlja se masna koža, slabost i zamaranje proksimalnih mišića. Kod većine pacijenata razvija se visceromegalija, tj. kardiomegalija, makroglosija, uvećanje štitne žlijezde. Pojava opstrukcije gornjih disajnih puteva prije svega larinksa mekim tkivom dovodi do apneje u snu. Akromegalija je povezana sa rizikom od pojave polipa debelog crijeva.

Dijagnostika: U akromegaliji su nivoi IGF1 u serumu povišeni u odnosu na uzrast. Usled pulsne sekrecije GH mjerenje nivoa GH ne pomaže da se dijagnostikuje ili isključi akromegalija.

Liječenje: Hirurško uklanjanje primarnog tumora obično predstavlja najuspješniju opciju liječenja. Analizi somatostatina, koji inhibiraju oslobađanje hormona rasta, predstavljaju još jednu mogućnost liječenja.

SIADH SINDROM

SIADH sindrom predstavlja sindrom neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona i najčešći je PNS kod mikrocelularnog karcinoma pluća i karcinoida pluća. To je stanje euolemične, hipoosmolarne hiponatriemije koja je, u slučaju karcinoma pluća, posljedica ektopične produkcije ADH-a, koja dovodi do prekomjernog izlučivanja natrijuma mokraćom. Kompenzatorni odgovori na SIADH kao što je smanjen osjećaj žeđi, mogu neznatno da uspore razvoj

hiponatriemije. Međutim, kada prekomjerna proizvodnja ADH traje duže vrijeme , osmotska kontrola žeđi i hipotalamično lučenje ADH mogu se reprogramirati. Hiponatriemija se obično razvija sporo, ali se može pogoršati davanjem tečnosti intravenskim putem i uvođenjem novih lijekova.

Klinička slika: Simptomi SIADH-a zavise od stepena i brzine nastanka hiponatriemije. Nespecifični simptomi, poput glavobolje i umora, mogu biti prvi znakovi paraneoplastičnog SIADH-a. Akutna (<48 sati) i teška hiponatremija (nivo natrijuma u serumu <120 meq/L) dovodi do cerebralnog edema, uzrokujući promjene mentalnog statusa, konvulzije i smrt. Hronična hiponatremija, blagog do umjerenog stepena, možda neće izazvati nikakve značajne neurološke simptome. Većina pacijenata nema nikakve simptome.

Dijagnoza: Hiponatriemija i smanjena osmolalnost seruma javljaju se u okruženju normalne ili povećane osmolalnosti urina.

LIJEČENJE: Definitivno liječenje podrazumijeva liječenje samog malignog oboljenja. Ponovna pojava SIADH-a može biti povezana s recidivom ili progresijom tumora. Kod akutne, teške hiponatremije, posebno ako su prisutni neurološki simptomi, primjenjuje se hipertonični fiziološki rastvor. Izbjegava se prebrza korekcija zbog rizika od osmotske demijelinizacije. U blažim, asimptomatskim slučajevima, prvi korak je ograničenje unosa slobodne vode (1 L/dan). Farmakološka terapija se može primijeniti ako konzervativne mjere ne daju zadovoljavajući odgovor. Demeklociklin, tetraciklinski antibiotik, smanjuje bubrežni odgovor na ADH i koristi se u liječenju SIADH-a. Antagonisti receptora za vazopresin (konivaptan, tolvaptan) povećavaju izlučivanje slobodne vode putem urina i takođe su se pokazali efikasnim.

HIPERKALCIEMIJA Postoji nekoliko karakterističnih humoralnih uzročnika humoralne hiperkalcemije u malignitetu , ali je najčešće izaziva preomjerna proizvodnja PTHrP. PTHrP takođe može da utiče na inicijaciju i progresiju tumora tako što djeluje kroz antiapoptozne i hemokine puteve. PTHrP je je strukturalno povezan sa PTH i vezuje se za receptor PTH , čime se objašnjavaju slične biohemijske karakteristike humoralne hiperkalcemije u malignitetu i hiperparatireoidizma. Proizvodnju PTHrP mogu da stimulišu mutacije u onkogenima, izmijenjena ekspresija virusnih ili ćelijskih transkripcionih faktora i lokalni faktori rasta. Osim uloge u humoralnoj hiperkalcemiji u malignitetu , put PTHrP može da predstavlja i potencijalnu metu za terapiju kojom će se usporiti rast

tumora. Kada su nivoi kalcijuma znatno povećani (3,5 mmol/L) pacijenti mogu osjećati umor, promjene mentalnog statusa, mogu biti imati simptome dehidracije ili simptome nefrolitijaze.

Dijagnoza: Prisutne su povišene vrijednosti kalcijuma u serumu, hipofosfatemija i hiperkalciurija. Pacijenti sa hiperkalciemijom u malignitetu obično imaju metaboličku alkalozu. Nivoi PTH trebaju da budu smanjeni.

Liječenje: Preporučuje se liječenje fiziološkim rastvorima i bisfosfonatima. Pri nemogućnosti korekcije hiperkalciemije preporučuje se hemodijalizni tretman. Kada je potrebno brzo dejstvo radi hiperkalciemije razmotriti davanje kalcitonina.

GINEKOMASTIJA Ginekomastija kao paraneoplastični sindrom zabilježena je kod približno 2,4% pacijenata s karcinomom pluća. Procjena ginekomastije treba započeti isključivanjem njenih čestih uzroka. Potrebno je prikupiti detaljne podatke o upotrebi lijekova (uključujući androgenu terapiju kod muškaraca s hipogonadizmom) te isključiti postojanje hroničnih oboljenja jetre ili bubrega. Treba provjeriti nivoe β -hCG-a. Ukoliko su povišeni, dijagnostička obrada treba obuhvatiti potragu za trofoblastičnim i testikularnim tumorima koji luče β -hCG. Ginekomastiju mogu uzrokovati i netrofoblastični tumori želuca, jetre i bubrega putem ektopične produkcije β -hCG-a. Među njima, karcinomi pluća su najčešći uzrok lučenja hCG-a. Potpuno povlačenje ginekomastije nakon resekcije ili liječenja karcinoma pluća, praćeno promjenama nivoa β -podjedinice hCG-a, potvrđuje povezanost između ginekomastije, tumora pluća i nivoa β -hCG-a.

HIPERTRIHOZA

Kod mikrocelularnog karcinoma pluća (SCLC), ektopična sekrecija hormona poput ACTH može uzrokovati Kušingov sindrom. Zbog naglog porasta ACTH i kortizola, pacijenti mogu razviti i paraneoplastične dermatološke promjene, uključujući hipertrihozu ili pojačan rast dlaka, uz mišićnu slabost i povišenu glukozu u krvi.

Nagli i visoki porast kortizola i androgenih spojeva potiče rast dlaka.

Klinička slika: Uočava se hipertrihoza: Pojačan, neočekivan rast dlaka na licu i tijelu, kušingoidni izgled (mjesečasto lice i nakupljanje masti, opšta slabost i gubitak mišićne mase i umor), metabolički poremećaji, visok arterijski krvni pritisak i skokovi glukoze u krvi.

Liječenje tumora: Primarna hemioterapija za SCLC smanjuje lučenje hormona, kontrola kortizola. Mogu se davati lijekovi za blokiranje sinteze kortizola u nadbubrežnoj žlijezi, potrebno je praćenje elektrolita i glukoze u krvi.

HEMATOLOŠKI /VASKULARNI PARANEOPLASTIČNI SINDROMI

ANEMIJA: Paraneoplastična anemija kod karcinoma pluća malih ćelija (SCLC) obično se javlja kao anemija hronične bolesti uzrokovana upalnim citokinima ili rjeđe kao aplazija crvene loze i autoimuna hemolitička anemija. Anemija povezana s karcinomom (CRA) česta je pojava koja se javlja kod više od 30% pacijenata s karcinomom u trenutku postavljanja dijagnoze. Češće se otkriva kod pacijenata s uznapredovalom bolešću, gdje predstavlja specifičan simptom neoplastične bolesti kao posljedicu hronične upale. Proinflamatorni citokini, prvenstveno IL-6, koje luče i tumorske i imune ćelije, igraju ključnu ulogu u etiopatogenezi CRA. Oni podstiču promjene u proliferaciji eritroidnih progenitora, proizvodnji eritropoetina (EPO), preživljavanju cirkulišućih eritrocita, ravnoteži željeza, redoks statusu i energetske metabolizmu, a sve to može dovesti do anemije. Otkriće hepcidina omogućilo je bolje razumijevanje odnosa između imunoloških ćelija, metabolizma željeza i anemije kod hroničnih upalnih bolesti. Pored toga, hronična upala utiče na narušavanje nutritivnog statusa, što zauzvrat može uzrokovati anemiju kod hroničnih bolesti (CRA) ili doprinijeti njenom nastanku.

Liječenje: Transfuzija koncentrata eritrocita, liječenje preparatom rHuEpo, suplementacija preparatima gvožđa.

LEUKEMOIDNA REAKCIJA: Leukemoidna reakcija kod sitnoćelijskog karcinoma pluća (SCLC) je rijedak paraneoplastični sindrom. Označava izrazito visok broj bijelih krvnih zrnaca (obično iznad $20-50 \times 10^9/L$) u krvi, koji oponaša leukemiju, ali nije uzrokovan malignitetom koštane srži nego samim tumorom koji luči faktore rasta poput G-CSF, GM-CSF ili interleukina. Javlja se bez znakova prave upale ili bakterijske bolesti. Često pokazuje teži ili napredniji oblik samog tumora.

Liječenje: Smanjuje se uspješnim liječenjem osnovnog karcinoma pluća.

EOZINOFILIJA: Neuroendokrini tumori pluća mogu da proizvode IL5 koji stimulise rast eozinofila. Pacijenti koji imaju eozinofiliju obično nemaju simptome. Pacijenti koji imaju izrazito povišen broj eozinofila mogu da osjete tegobe u vidu kratkog daha i zviždanjau grudima.

Dijagnoza: Rendgenski snimak pluća može da otkrije raširene plućne infiltrate čiji je uzrok infiltrisanje eozinofila i njihovo aktiviranje u plućima.

Liječenje: Liječenje je usmjereno na onovni malignitet. Za otežano disanje koriste se kortikosteroidi.

TROMBOCITOZA: Trombocitoza je povezana s lošom prognozom raka pluća, a nedavno je utvrđeno da ima visoku pozitivnu prediktivnu vrijednost pri otkrivanju ove bolesti. Trombocitoza (nivo trombocita u perifernoj krvi veći od $400 \times 10^9/L$) odavno je prepoznata kao pokazatelj loše prognoze kod pacijenata sa karcinomom pluća. Liječenje: Paraneoplastična trombocitoza ne zahtijeva drugo liječenje osim liječenja osnovnog tumora.

MIGRIRAJUĆI TROMBOFLEBITIS

Migrirajući ili rekurentni tromboflebitis mogu biti inicijalne manifestacije karcinoma. Istovremeno postojanje tromboze perifernih vena i visceralnog karcinoma, naročito raka pankreasa, nazivamo Trousseauov sindrom. Stvaranje ugrušaka mogu da može biti podstaknuto oslabljavanjem prokoagulanasa ili citokina iz ćelija tumora ili povezano sa inflamatornim ćelijama ili adhezijom ili agregacijom trombocita. Vensku trombozu mogu izazvati hemioterapijski agensi koji oštećuju endotel (bleomicin, L-asparaginaza, analozi talidomida, visoke doze cisplatine, busulfana karmustina).

Klinička slika: Kod tromboze dubokih vena postoji bol i otoci u nogama, osjetljivost na dodir, osjećaj toplote i crvenilo.

Kod razvoja plućne embolije razvija se dispneja, bolovi u grudima, sinkopa.

Dijagnoza: Dijagnoza tromboze dubokih vena postavlja se na osnovu bilateralne kompresibilne ultrasonografije, dok se dijagnoza plućne embolije postavlja na osnovu CTPA, perfusionom scintigrafijom.

Liječenje: Liječenje treba započeti nefrakcionisanim heparinima ili niskomolekularnim heparinima, tokom bar 5 dana, a potom prevesti na oralnu antikoagulantnu terapiju. Alternativni pristup je da se daje niskomolekularni heparin tokom 6 mjeseci.

DISEMINOVANA INTRAVASKULARNA KOAGULACIJA

Prema definiciji Naučnog i standardizacijskog odbora (SSC) Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (ISTH), DIK je stečeni sindrom koji karakteriše intravaskularna aktivacija koagulacije bez lokalizacije. Proces započinje u mikrocirkulaciji i uzrokuje oštećenje mikrovaskulature, što može dovesti do disfunkcije organa. Može se manifestovati kao akutno, po život opasno stanje uzrokovano dekompenzacijom hemostatskog sistema (označeno kao manifestni,

akutni ili dekompenzovani DIK) ili kao hronični subklinički proces uzrokovan kompenzacijom hemostatskog sistema (nazvan nemanifestni, hronični ili kompenzovani DIK. Neobjašnjive trombotske epizode treba da pobude sumnju na hronični DIK. Pacijenti oboljeli od karcinoma imaju četiri do sedam puta veći rizik od razvoja trombotskih događaja, u rasponu od venske ili arterijske tromboze do sistemskih sindroma, kao što je diseminovana intravaskularna koagulacija. Glavni faktori rizika povezani s rakom uključuju mjesto primarnog tumora, stadijum bolesti, terapiju (uglavnom hemioterapiju, hormonske i antiangiogene lijekove), primjenu lijekova koji stimuliraju eritropoezu, te prisustvo centralnih venskih katetera i transfuziju krvi. Klinička slika može varirati od abnormalnih nalaza testova koagulacije do katastrofalnih trombotskih i hemoragijskih manifestacija. Laboratorijski marker su trend smanjenja trombocita, produženje vremena koagulacije, hipofibrinogenemija i povećan D-dimer. Svjesni smo akutnog DIC-a s krvarenjem i trombotičkim manifestacijama, ali ne i hroničnog DIC-a s promjenama samo u laboratorijskim nalazima ili lokalizovanim tromboembolijskim događajima. Neobjašnjive trombotske epizode treba da pobude sumnju na hronični DIK. Hronični DIC može napredovati u akutni DIC kada potrošnja trombocita i faktora koagulacije premaši njihovu proizvodnju, a jetra više ne može čistiti produkte razgradnje fibrin. Liječenje ovog stanja uključuje terapiju osnovne bolesti, ali i suportivno liječenje.

NEINFEKTIVNI ENDOKARDITIS

Neinfektivni endokarditis nastaje stvaranjem sterilnog ugruška zbog nakupljanja trombocita i fibrina na srčanim zaliscima i okolnom endokardu, kao reakcija na traumu, cirkulišuće imune komplekse, vaskulitis hiperkoagulabilna stanja. Neinfektivni endokarditis je rijedak, a dijagnoza se obično postavlja na obdukciji. Vegetacije mogu biti klinički neupadljive ili mogu postati sjelo infekcije, dovodeći do infektivnog endokarditisa, mogu također uzrokovati embolizaciju ili disfunkciju zalistaka. Destrukcija zalistaka kod kateterizacije desnog srca i druge bolesti kao što su sistemski eritemski lupus, antifosfolipidni sindrom a rijetko i granulomatoza sa poliangiitisom, HIV infekcija ili COVID-19 mogu dovesti do neinfektivnog endokarditisa. U bolesnika s kroničnim iscrpljujućim bolestima, DIK-om, mucin-produkujućim metastatskim karcinomima (npr. pluća, želuca ili gušterače) ili hroničnim infekcijama (npr. tuberkulozom, upale pluća, osteomijelitisom), na zaliscima se

mogu stvoriti velike trombotske vegetacije i uzrokovati značajnu emboliju mozga, bubrega, slezine, mezenterijuma, ekstremiteta i koronarnih arterija.

Klinička slika: Vegetacije uzrokuju simptome ako njihova veličina i položaj uzrokuju valvularnu disfunkciju, katkad s dispnejom i/ili palpitacijama, srčani šum i povišenom temperaturom. Simptomi su posljedica embolije i ovise o zahvaćenom organu (npr. mozak, bubrezi, slezena, prsti)

Dijagnoza: Potrebno je uzeti serijske hemokulture i učiniti ehokardiografiju.

Negativne hemokulture i vegetacije na zaliscima (ali ne i atrijski miksom) upućuju na dijagnozu. Pregled embolusa nakon embolektomije može omogućiti postavljanje dijagnoze. Potrebno je učiniti testiranje na hiperkoagulabilnost, antinuklearna antitijela i antifosfolipidni sindrom.

Liječenje: Antikoagulacija je često potrebna kod neinfektivnog endokarditisa, ali se izbjegava kod infektivnog endokarditisa, osim ako već postoji potreba za njom kao što je mehanički zastoj. Slikovne pretrage mozga mogu pomoći u odabiru liječenja. Ako slikovne pretrage mozga ne prikazuju leziju sklonu hemoragijskoj transformaciji, liječenje se sastoji od antikoagulantne terapije heparinom (intravenski nefrakcionirani ili supkutani niskomolekularni heparin). Predisponirajuće poremećaje treba liječiti kad god je to moguće. Prognoza je loša, više zbog ozbiljnosti predisponirajućih stanja koja su dovela do razvoja endokarditisa.

OSTALI PARANEOPLASTIČNI SINDROMI

GLOMERULARNE BOLESTI

Rak pluća se obično povezuje sa paraneoplastičnim nefrotskim sindromima, od kojih je najčešća membranozna glomerulopatija (MGN). Zabilježeni su i slučajevi bolesti minimalnih promjena (MCD), IgA nefropatije, membranoproliferativnog glomerulonefritisa (MPGN) i fokalne segmentne glomeruloskleroze, između ostalih. Patogeneza može uključivati odgovor antitijela domaćina na oslobađanje tumorskih antigena. Ovi kompleksi mogu suzbiti antineoplastične efekte citotoksičnih limfocita. Isključivanje drugih uzroka i poboljšanje stanja nefrotskog sindroma tokom liječenja maligniteta mogu ukazivati na dijagnozu.

Klinička slika: Nefrotski sindrom se obično manifestuje prije ili u vrijeme postavljanja dijagnoze raka, rjeđe se javlja nakon dijagnoze.

Liječenje: Pokazalo se da hirurška resekcija primarnog tumora u nekim slučajevima dovodi do povlačenja paraneoplastičnog nefrotskog sindroma.

Hemioterapija i radioterapija su se takođe uspješno koristile, kako za SCLC tako i za uznapredovali NSCLC. Međutim, progresija tumora dovodi do recidiva bubrežne bolesti. Koriste se režimi zasnovani na karboplatinu, s obzirom na nefrotoksičnost cisplatina. Liječenje primarnog tumora i rana primjena steroida predstavljaju osnovu u zbrinjavanju paraneoplastičnog MCD-a.

DIJAGNOSTIKA

BIOHEMIJSKA EVALUACIJA

Nivoi plazma hromogranina A (CGA), sinaptofizina, neuron-specifične enolaze (NSE), krvna slika, elektroliti, funkcija jetre i bubrega su testovi indikovani u dijagnostičkom procesu i praćenju NET-ova. Nivoi CGA, ako su inicijalno povišeni pri dijagnozi, mogu pomoći u praćenju aktivnosti bolesti, posebno kod pacijenata s metastatskom bolešću.

Specifični testovi se izvode kada su prisutni simptomi koji ukazuju na hormonsku sekreciju. Oni uključuju: Urinarnu 5-hidroksiindolsirćetnu kiselinu, metabolit serotonina, često povišenu kod pacijenata sa karcinoidnim sindromom, određivanje nivoa ACTH kod pacijenata sa sumnjom na Cushingovu bolest, nivoa hormona rasta u plazmi i faktora rasta inzulina-I kod pacijenata sa znacima akromegalije koji pokazuju povišene vrijednosti. U slučajevima paraneoplastičnih sindroma, kao što je Cushingov sindrom, visoka koncentracija kortizola može se otkriti u serumu, a povišeni su i nivoi kortizola u 24-satnom urinu. Molekularno profilisanje tumorskog tkiva može se razmotriti, posebno za AC-ove. Genetsko savjetovanje i testiranje treba smatrati neophodnim za osobe s naslijeđenim genetskim sindromima.

RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA:

Zlatni standard za radiološko otkrivanje i evaluaciju plućnih NET-ova je kompjuterizirana tomografija (CT) s intravenskim kontrastom. I rendgenski snimci grudnog koša i CT snimci obično pokazuju dobro definisane okrugle, a ponekad i blago režnjate mase u slučajevima plućnih NET-ova.

Fluorodeoksiglukozna pozitronska emisiona tomografija je najkorisnija u razlikovanju dobro diferenciranih NET-ova od neuroendokrinih karcinoma visokog stepena, koji obično pokazuju intenzivnu apsorpciju FDG-a. Oktreotidni jednofotonski emisioni CT i druge nove tehnike snimanja, poput galijumom obilježenih somatostatinskih analoga, pokazale su obećavajuće rezultate u poboljšanju osjetljivosti detekcije plućnih NET-ova. Snimanje somatostatinskih receptora korištenjem indijum-111 obilježenog oktreotida može povećati osjetljivost za dijagnozu, stadij i praćenje recidiva. Magnetna rezonanca (MRI), posebno srčana MRI, može pružiti detaljnije informacije o invaziji u obližnje strukture kao što su proksimalni veliki krvni sudovi, srčane strukture ili perikard. Upotreba radioaktivno obilježenih analoga somatostatina, kao što je galijum Ga-68 DOTATOC (OctreoScan), omogućava identifikaciju i razlikovanje timusnih NET-ova od drugih maligniteta koji nastaju u prednjem medijastinumu.

ENDOSKOPIJA

Bronhoskopski pregled uz biopsiju tkiva predstavlja zlatni standard za dijagnostifikovanje plućnih NET-ova. Međutim, zbog velike prokrvljenosti ovih tumora, bronhoskopska biopsija nosi rizik od krvarenja. Kod malih, inkapsuliranih masa treba pokušati hiruršku resekciju tumora. Kod većih masa s nejasnim granicama, preporučuje se biopsija tkiva prije pokušaja hirurške resekcije. Većina biopsija se izvodi kao biopsija iglom širokog promjera (tzv. *core* biopsija) pod kontrolom CT-a. U alternativnim situacijama, kada nema dovoljno tumorskih ćelija za postavljanje definitivne dijagnoze putem imunohistohemije ili protočne citometrije, ili kada lokacija tumora ne omogućava pristup pod kontrolom CT-a – prednost se može dati endoskopskoj ili transbronhijalnoj biopsiji tankom iglom pod kontrolom ultrazvuka, odnosno transbronhijalnoj aspiraciji iglom pod kontrolom endobronhijalnog ultrazvuka. Ove tehnike su takođe poželjne kada postoji metastatska bolest u medijastinalnim limfnim čvorovima.

Ako rezultati biopsije ostanu nedovoljno jasni, preporučuje se hirurški pristup prema lokaciji tumora. Prednja medijastinotomija je indikovana u slučajevima kada masa zahvata prednji zid grudnog koša. S druge strane, ako je masa zahvatila bilo koju stranu grudnog koša i kada postoji sumnja na moguće metastaze u plućima opravdan je pristup putem videotorakoskopije (VATS).

LIJEČENJE

Hirurško liječenje

NET-ovi stadijuma I do III liječe se hirurškom resekcijom, jedinom kurativnom metodom liječenja plućnih NET-ova. Za plućne NET-ove stadijuma I, koji su lokalizovani i ograničeni na pluća bez zahvaćenosti limfnih čvorova, hirurška resekcija sa lobektomijom je često tretman izbora. Međutim, pneumonektomija ili bilobektomija mogu biti potrebne za centralno locirane lezije. U slučajevima kada je tumor manji i nalazi se u perifernim regijama pluća, segmentektomija ili klinasta resekcija mogu se smatrati alternativom. TC, koji imaju povoljnu histologiju i lokalizovani su bez zahvaćenosti limfnih čvorova, često se mogu liječiti ograničenijim resekcijama, a ipak postići izlječenje. Međutim, za AC-ove, koji imaju veći rizik od recidiva i metastaza, slijede se hirurške smjernice za NSCLC. Lobektomija se često razmatra za lezije manje od 2 cm, a disekcija medijastinalnih limfnih čvorova se izvodi kod svih pacijenata. Međutim, generalno se preporučuju disekcije medijastinalnih limfnih čvorova kod svih pacijenata s plućnim NET-ovima, jer omogućavaju precizno određivanje stadijuma i pomažu u daljim odlukama o liječenju. Posljednjih godina, videotorakoskopska hirurgija (VATS) je postala preferirana tehnika za resekciju plućnih neuroendokrinih tumora (NET). Budući da je većina plućnih NET-ova intrabronhijalne lokalizacije i ima tendenciju sporog rasta, naglasak je stavljen na razvoj procedura resekcije pluća kojima se čuva plućni parenhim. One uključuju "sleeve" lobektomiju i "sleeve" pneumonektomiju, koje su dale odlične dugoročne rezultate. Kod SCLC hirurško liječenje dolazi u obzir samo u ranoj fazi (T1-2N0M0). Hirurški zahvat (lobektomija i pneumonektomija) je preporučeni tretman za LCNEC u ranoj fazi koji je podložan resekciji. Lobarna resekcija ima prednost u odnosu na sublobarne resekcije zbog boljih ishoda preživljavanja kod LCNEC-a stadijuma I. Ipak, visoka učestalost recidiva, naročito unutar prve dvije godine, nalaže primjenu multimodalnog pristupa koji uključuje adjuvantnu hemioterapiju.

Radijacijska onkologija

Karcinoidi slabije reaguju na radioterapiju nego karcinom pluća malih ćelija (SCLC). Ipak, u određenim slučajevima, RT se može koristiti kao dio terapijskog pristupa za plućne karcinoide. Smjernice NCCN-a preporučuju primjenu adjuvantne terapije cisplatinom i etopozidom, uz ili bez zračenja, kod atipičnih karcinoida (AC) stadijuma III. Evropsko društvo za neuroendokrine tumore

(ENETS) takođe zagovara adjuvantno liječenje kod AC-a sa zahvaćenim limfnim čvorovima, ali ne i kod tipičnih karcinoida (TC). Hemioradioterapija se često preporučuje za liječenje lokalno uznapredovale bolesti koja se ne može hirurški odstraniti. Uobičajena doza zračenja u ovom kontekstu iznosi 60 Gy. Ograničeni stadijumi SCLC uključuje karcinome koji su stadijuma od 1 do 3 i mogu se liječiti zračenjem i hemioterapijom s ciljem izlječenja bolesti. Ekstenzivni stadijum uključuje stadijum 4, koji se ne može liječiti visokim dozama zračenja, te se radioterapija koristi za ublažavanje određenih simptoma uzrokovanih karcinomom u uznapredovalom stadijumu. Profilaktičko zračenje mozga preporučuje se pacijentima koji su odgovorili na početno liječenje kako bi se smanjio rizik od moždanih metastaza.

Medicinska onkologija

Adjuvantna hemioterapija se ne preporučuje za neuroendokrine tumore stadijuma I do III jer je rizik od recidiva nizak. Ako operacija nije opcija za lokalno uznapredovali karcinom, preporučuje se hemioradioterapija. Hemioterapija čini osnovu liječenja metastatskih NET-ova stadija IV. Sistemska terapija se započinje u vrijeme progresije. Različite opcije za sistemski tretman uključuju analoge somatostatina, hemioterapiju, inhibitore mTOR (cilj rapamicina kod sisara) i agense protiv faktora rasta vaskularnog endotela (bevacizumab, sunitinib, malat, talidomid). Neuroendokrini tumori (NET) slabije reaguju na hemioterapiju u poređenju sa agresivnijim oblicima, kao što su karcinomi pluća malih ćelija (SCLC). Ipak, u nedostatku efikasnijih alternativa, režimi hemoterapije koji se koriste za SCLC ponekad se primjenjuju i u liječenju uznapredovalih ili metastatskih plućnih NET-ova. Djelotvornost kod uznapredovalih plućnih NET-ova pokazala je i kombinacija temozolomida i kapecitabina. Terapija usmjerena na mTOR (ciljni protein rapamicina kod sisara). Utvrđeno je da signalni put mTOR igra ulogu u patogenezi NET-ova. U studiji RADIANT-4 ispitivana je uloga everolimusa kod nefunkcionalnih plućnih i gastrointestinalnih (GI) NET-ova. Analizi somatostatina Male studije pokazuju da uprkos niskim stopama odgovora, terapije usmjerene na somatostatinske receptore poboljšavaju simptome karcinoidnog sindroma i progresiju bolesti. PROMID studija je pokazala aktivnost dugodjelujućeg somatostatina kod neuroendokrinih tumora srednjeg crijeva. Prepoznavanje somatostatinskih receptora na tumoru omogućava ranu upotrebu terapije radioligandima peptidnih receptora u uznapredovalim slučajevima.

SCLC se obično liječi hemioterapijom, pri čemu su cisplatin i etopozid ili karboplatin etopozid standardni režim liječenja. Nedavni napredak uključuje dodavanje inhibitora imunoloških kontrolnih tačaka (atezolizumab , durvalumab) hemioterapiji prve linije, a potom kao terapija održavanja, čime se poboljšava preživljavanje bez progresije bolesti i ukupno preživljavanje.

Ponekad je korisno uključiti karboplatin i irinotekan ili cisplatin i irinotekan. Kada je riječ o uznapredovalom ili metastatskom LCNEC-u, esto se preporučuju režimi hemioterapije na bazi platine koji se koriste za SCLC (npr. etopozid i cisplatin), iako LCNEC pokazuje slabiju osjetljivost na hemioterapiju u odnosu na SCLC. Noviji podaci sugerišu da bi ekspresija RB1 mogla poslužiti kao potencijalni biomarker za odabir odgovarajućeg režima liječenja. Gubitak RB1 ukazuje na potrebu za hemioterapijom tipa SCLC, dok očuvan RB1 upućuje na tretmane tipa NSCLC. Uloga imunoterapije i drugih ciljanih terapija kod LCNEC-a i dalje je predmet istraživanja.

PROGNOZA Na prognozu plućnih neuroendokrinih tumora (NET) utiču veličina tumora, gradus, stadijum bolesti i starija životna dob. Približne stope petogodišnjeg preživljavanja za stadijume od I do IV iznose redom 93%, 85%, 75% i 57%. Tipični karcinoidi (TC) imaju bolju prognozu od atipičnih slučajeva. Stopa petogodišnjeg preživljavanja za pacijente s TC iznosi 90%, dok za atipične karcinoide (AC) iznosi približno 60%. Zahvaćenost limfnih čvorova smatra se nepovoljnim prognostičkim faktorom.

REFERENCE:

1. NCCN Guidelines for Patients Neuroendocrine tumors , 2026.
2. Thoracic Neuroendocrine Tumors Tony Boualoy; Gopal Menon; Jason M. Wallen. Author Information and Affiliations Last Update: September 5, 2025.
3. Lung Neuroendocrine tumors
Atypical carcinoid tumor / neuroendocrine tumor, grade Authors: , *Philippe Joubert, M.D., Ph.D.* Editorial Board Member: Carolyn Glass, M.D., Ph.D. Editor-in-Chief: Debra L. Zynger, M.D. Last author update: 9 December 2020 Last staff update: 18 June 2025
4. Adler imaging of urgencies and emergencies in the lung cancer patient Cureus 2024 Feb 23;16(2):e54758. doi: 10.7759/cureus.54758 Editors: Alexander Muacevic, John R Adler Bruno De Potter¹ & Jef Huyskens¹ & Birgitta Hiddinga^{2,3} & Maarten Spinhoven¹ & Annelies Janssens² & Jan P. van Meerbeeck² & Paul M. Parizel¹ & Annemie Snoeckx¹ Received: 4 October 2017 / Revised: 31 January 2018 / Accepted: 5 February 2018 / Published online: 11 April 2018 # The Author(s) 2018 J Thorac Dis 2016 Nov;8(Suppl 11):S855–S862. doi: 10.21037/jtd.2016.05.51

5. Primary lung tumors invading the chest wall Pier Luigi Filosso 1,✉ Alberto Sandri 1, Francesco Guerrera 1, Paolo Solidoro 2, Giulia Bora 1, Paraskevas Lyberis 1, Enrico Ruffini 1, Alberto Oliaro 1

6. Neuroendocrine tumors Typical carcinoid tumor / neuroendocrine tumor, grade 1

Authors: Andréanne Gagné, M.D., M.Sc., Philippe Joubert, M.D., Ph.D. Editorial Board Member: Jefree J. Schulte, M.D. Editor-in-Chief: Debra L. Zynger, M.D.
Last author update: 28 April 2023. Last staff update: 13 March 2026

7. Orlandi R. Neuroendocrine neoplasms of the lung: The latest updates. *World J Clin Oncol* 2025; 16(5): 106630 [PMID: 40503410 DOI: 10.5306/wjco.v16.i5.106630]

8. Lung Neuroendocrine tumors Large cell neuroendocrine carcinoma
Author: Kyriakos Chatzopoulos, M.D., Ph.D. Editorial Board Member: Luka Brčić, M.D., Ph.D. Last author update: 5 March 2026.

9. Prof. dr sci. med. Stanetić M, Pulmološki priručnik Banja Luka 2002.

10. Harisonovi principi interne medicine 19. Izdanje Kasper, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo

11. NeuroSciences Yournal Neurosciences (Riyadh) . 2020 Oct;25(5):403–405.
doi: 10.17712/nsj.2020.5.20200095 Small cell carcinoma presenting as ocular paraneoplastic syndrome due to CRMP-5 George Castle 1,✉ Greg Heath 1

12. BMJ Case Rep . 2020 Aug 24;13(8):e235668. doi: 10.1136/bcr-2020-235668
Paraneoplastic subacute sensory neuropathy with triple positive antineuronal antibodies associated with small-cell lung cancer Virginie Hean 1, Jean-Philippe Camdessanché 1, Pascal Cathébras 2, Martin Killian 2,3,

13. Paraneoplastic neurological syndromes of small cell lung cancer Maedeh Barahman ¹Gholamreza Shamsaei ²Davood Kashipazha ²Mohammad Bahadoram ²Esma'il Akade ³

¹⁴. Paraneoplastic syndromes in lung cancer and their management Asad Anwar¹, Firas Jafri¹, Sara Ashraf², Mohammad Ali S. Jafri³, Michael Fanucchi³
AUGUST 2019. Eur J Case Rep Intern Med . 2019 Jun 3;6(6):001134.

doi: 10.12890/2019_001134 Ann Transl Med . 2019 Aug;7(15):359.

doi: 10.21037/atm.2019.04.86

15. A Paraneoplastic Syndrome to Remember: A Case of Disseminated Intravascular Coagulation in Lung Cancer

Rita Gameiro 1,✉ Rodolfo Gomes 1, Vanda Jorge 2, Bárbara Picado 1, Fernando Martos Gonçalves 1, José Lomelino Araújo ¹ PMID:

PMC6601689 PMID: 31293997 Eur J Case Rep Intern Med. 2019 Jun 3;6(6):001134. doi: 10.12890/2019_001134

16. Front Physiol . 2018 Sep 20;9:1294. doi: 10.3389/fphys.2018.01294

Pathogenesis and Treatment Options of Cancer Related Anemia: Perspective for a Targeted Mechanism-Based Approach Clelia Madeddu 1, Giulia

Gramignano 2, Giorgio Astara 3, Roberto Demontis 1, Elisabetta Sanna 4, Vinicio Atzeni 5, Antonio Macciò 4,* PMID: PMC6159745 PMID: 30294279

17. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22781-autoimmune-autonomic-ganglionopathy>

18. A Lung Cancer Patient Presenting With Gynecomastia: An Uncommon Paraneoplastic Syndrome

Ganesh Sanjan 1, Saikat Banerjee 1,✉ Ruchi Dua 1, Prakhar Sharma 1

19. Paraneoplastic syndromes in lung cancer and their managementAsad

Anwar1, Firas Jafri1, Sara Ashraf2, Mohammad Ali S. Jafri3, Michael

Fanucchi3AUGUST 2019.Eur J Case Rep Intern Med

. 2019 Jun 3;6(6):001134. doi: 10.12890/2019_001134

20. Endokarditisinfektivni, Libman-Sacks) (<https://www.youtube.com/watch?v=kW-85yk0ErQ>) autora Osmosis (<https://open.osmosis.org/>) licenciran je pod licencijom

CC-BY-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>). 1. Hurrell H,

Roberts-Thomson R, Prendergast BD: Non-infective

endocarditis. *Heart* 106(13):1023–1029, 2020. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315204

21. Hypertrophic Osteoarthropathy Marissa Krugh; Prabhakar N. Vaidya. Author Information and Affiliations Last Update: November 7, 2022.

22. NCCN Guidelines for Patients SCLC 2026.

