



IZAZOVI U DIJAGNOSTICI NEUROENDOKRINI TUMORA

Doc. dr. ŽELJKO DEBELJAK, mag.
specijalist medicinske biokemije

Definicija i prevalencija

- Neuroendokrini tumori (NET) nastaju transformacijom živčanih i endokrinih stanica
- Mogu nastati u različitim tkivima/organima – skup bolesti koje dijele zajednička svojstva
- Najčešća lokalizacija je u probavnom traktu i plućima - 2/3 NET su karcinoidi (NET crijeva)
- Skupna prevalencija: 35 na 100 000 (< 1 na 2000)

Klinička svojstva

- WHO klasifikacija:
 1. dobrodiferencirane NET,
 2. dobro diferencirane neuroendokrine karcinome,
 3. loše diferencirane neuroendokrine karcinome,
 4. miješane endokrine i egzokrine karcinome te
 5. tumorima slične lezije.
- Često se otkriju slučajno
- Sekretorni i nesekretorni NET
- Kliničke manifestacije ovise o produkciji i vrsti hormona

Etiologija i genetika

- Za neke bolesti iz ove skupine postoji nasljedna komponenta: MEN1 i 2
- Mutacije gena koje se povezuju s NET uključuju:
 1. MEN 1 – metilacija histona (genska ekspresija)
 2. ATXX/DAXX – produžavanje telomera (stanična smrt)
 3. PTEN/PIK3CA – mTOR signalni put (stanična diferencijacija i proliferacija)
 4. RET protoonkogen - stanična diferencijacija i proliferacija

Dijagnostički pristupi

- Laboratorijski postupci
 1. Krvni testovi (Biomarkeri)
 2. Biopsija (PHD)

- Slikovne tehnike:
 1. Scintigrafija (oktreotid, m-jodobenzil-gvanidin)
 2. UZV
 3. CT (PET CT)
 4. MRI
 5. Bronhoskopija, kolonoskopija, gastroskopija ...

Biomarkeri

- Proteinske i neproteinske molekule koje mogu imati dijagnostičku i prognostičku namjenu
- Specifični markeri: hormoni
- Većina hormona pokazuje dnevnu varijaciju:
 1. 24h urin
 2. Vađenje krvi nakon stimulacije
 3. Vađenje krvi u točno određenim terminima
- Nespecifični markeri: kromogranini, NSE, proGRP, CEA, citokeratinski fragmenti

Mjerne tehnike za određivanje biomarkera

- Imunokemijski testovi
- Tekućinska kromatografija
- Masena spektrometrija (spregnuta s tekućinskom kromatografijom)

Neproteinski biomakeri sekretornih NET

- Serotonin i 5-hidroksiindoloctena kiselina (5-HIAA) - karcinoid
- Kateholamini i metaboliti (adrenalin, noradrenalin, dopamin, metanefrin, normetanefrin, VMA, HVA)– feokromocitom, neuroblastom
- Uzorci:
 1. Urin (24h)
 2. Plazma
 3. “Puna” krv

Proteinski biomarkeri sekretornih NET

- Inzulin (C-peptid)
- Glukagon
- Prolaktin
- Hormon rasta
- Paratireoidni hormon (PTH)

- Uzorci: serum, plazma

Nespecifiční proteínski biomarkeri

- Progastrin – oslobađajući peptid (proGRP, prepro neuromedin C)
- Kromogranini
- Neuron – specifična enolaza (NSE)
- Citokeratinski fragmenti (npr. CYFRA 21 - I)
- Pankreastatin

Kateholamin – producirajući NET

- **Feokromocitom (MEN2)**
- **Paragangliomi**
 - Odrasla dob
 - Hipertenzivne krize
 - Probir se temelji na određivanju metanefrina u 24h urinu
- **Neuroblastom**
 - Novorođenčad, djeca do 5 godina
 - Dopamin, VMA, HVA (L-DOPA interferira)
 - Daljnja obrada treba uključiti određivanje kromogranina A i NSE te slikovne tehnike

Serotonin – producirajući NET

- **Karcinoid**
 - Probavni trakt i bronh su najčešće lokalizacije
 - Često prisutne metastaze na jetri
 - Karcinoidna bolest srca
 - Probir uključuje određivanje serotonina u trombocitima i 5-HIAA u 24h urinu
 - Daljnja obrada uključuje određivanje kromogranina A, NTproBNP u serumu te slikovne tehnike

NET tiroideje i paratiroideje

- **Medularni karcinom štitnjače**
 - Crvenilo i dijareja (karcinoidni sindrom)
 - Laboratorijska obrada uključuje određivanje kalcitonina i CEA
 - Daljnja obrada uključuje slikovne tehnike (UZV štitnjače)
- **Primarni hiperparatireoidizam**
 - U cca 50% asimptomatski
 - Opća slabost, mučnina, povraćanje, poliurija, urolitijaza, osteoporoza
 - Laboratorijska obrada uključuje određivanje iPTH, Ca, iCa, Pi, ALP
 - Daljnja obrada može uključivati scintigrafiju (ektopična produkcija PTH)

NET hipofize

- Nesecernirajući tumori hipofize
- **Prolaktinom**
- Amenoreja, galaktoreja – žene
- Hipogonadizam, ginekomastija, erektilna disfunkcija – muškarci
- Pritisak na različite moždane strukture – vrtoglavice povraćanje, poremećaj vida
- Određivanje koncentracije prolaktina (makroprolaktin), FSH, LH, estrogena, testosterona(+obrada štitnjače)
- Daljnja obrada slikovnim tehnikama
- Adenom koji producira hormon rasta

NET pankreasa

- Sekretorni i nesekretorni (< 5% svih tumora pankreasa)
- **Gastrinom**
 - Simptomi: dijareja i peptički ulkus
 - Dijagnostika: određivanje koncentracije gastrina, proGRP
- **Inzulinom**
 - Simptomi: hipoglikemija
 - Dijagnostika: određivanje koncentracije inzulina (C-peptid) i glukoze
- **Glukagonom**
 - Hiperglikemija, tromboza, grlobolja, osip
 - Dijagnostika: određivanje koncentracije glukagona, elektrolita i glukoze
- **VIPom**
 - Simptomi: dijareja, dehidracija, hipokalemija, aklorhidrija
 - Dijagnostika: određivanje koncentracije VIP-a i elektrolita
- **Somatostatinom**
 - Simptomi: aklorhidrija, dijareja, kolelitijaza

NET pluća

- Mikrocelularni karcinom (SCLC) i karcinom velikih stanica (LCNEC)
- Dijagnostika započinje bronhoskopijom
- SCLC ponekad producira ACTH i ADH (SIADH)
- CEA, CYFRA 21-1, NSE
- Kromogranin A, ostali citokeratinski fragmenti
- Za SCLC: proGRP

Laboratorijska dijagnostika nesekretornih NET

- Najčešće su asimptomatski
- Simptomi se pojavljuju jedino u slučaju mehaničkog pritiska na okolna tkiva ili u slučaju metastaza tj progresije na štetu okolnog tkiva
- Laboratorijska obrada uključuje određivanje kromogranina A i NSE

Literatura

1. C. M. Korse, B. G. Taal, A. Vincent, M.-L. F. van Velthuysen, P. Baas, J. C.G.M. Buning-Kager et al. Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of Chromogranin A, Neuron specific enolase, Progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments. *Eur J Cancer* 48 (2012) 662 – 671.
2. S. Barco, I. Gennai, G. Reggiardo, B. Galleni, L. Barbagallo, A. Maffia et al. Urinary homovanillic and vanillylmandelic acid in the diagnosis of neuroblastoma: Report from the Italian Cooperative Group for Neuroblastoma. *Clin Biochem* 47 (2014) 848–852.
3. V. Zjačić-Rotkvić, D. Vrbanec, M. Cigrovski-Berković, L. Rotkvić, Smjernice za dijagnostiku i liječenje neuroendokrinih tumora probavnog sustava i gušterače, KB “Sestre Milosrdnice”, Zagreb, 2009.
4. N. Tohmola, O. Itkonen, T. Sane, H. Markkanen, S. Joenväärä, R. Renkonen, E. Hämäläinen, Analytical and preanalytical validation of a new mass spectrometric serum 5-hydroxyindoleacetic acid assay as neuroendocrine tumor marker. *Clin Chim Acta* 428 (2014) 38–43.
5. E. Bajetta, L. Ferrari, A. Martinetti, L. Celio, G. Procopio, S. Artale, N. Zilembo, M. Di Bartolomeo, E. Seregni, E. Bombardieri. Chromogranin A, Neuron Specific Enolase, Carcinoembryonic Antigen, and Hydroxyindole Acetic Acid Evaluation in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Cancer* 86 (1999) 858 – 865.