

Adamczyk-Gruszka Olga, Gruszka Jakub, Świercz Grzegorz, Zwierzyńska Anna. Carcinoid syndrome: clinical case report of carcinoid tumor: duodenal bulb, lung, renal clear cell carcinoma. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(3):42-52. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.03.004>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.03.004>
<https://zenodo.org/record/6349993>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022:

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 20.02.2022. Revised: 28.02.2022. Accepted: 13.03.2022.

Carcinoid syndrome: clinical case report of carcinoid tumor: duodenal bulb, lung, renal clear cell carcinoma

Zespół rakowiaka: kliniczny opis przypadku rakowiaka: opuszki dwunastnicy, płuca, raka jasnokomórkowego nerki

Olga Adamczyk-Gruszka^{1,2}, Jakub Gruszka³, Grzegorz Świercz^{2,1}, Anna Zwierzyńska⁴

- 1- Klinika Położnictwa i Ginekologii, Wojewódzki Szpital Zespolony, Kielce
- 2- Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Collegium Medicum, Kielce;
- 3- II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
- 4- Studentka kierunku lekarskiego, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Collegium Medicum, Kielce

Abstract

In recent years, bariatric surgery has been the most widespread and, at the same time, the most effective method in the treatment of obesity. It is the most effective therapeutic option for obese patients, but it is associated with a high risk of surgery and late complications related to hormonal disorders, hypoglycemia, osteoporosis, and malabsorption syndrome. In recent years, the number of bariatric surgeries involving independent medical procedures has increased. The patient and the doctors involved in the planned surgery and further treatment should be aware of the possible risks and complications related to pathological obesity and the treatment used. A gastric carcinoid (GC) called gastric neuroendocrine tumor is a rare tumor that originates in gastric enterochromaffin-like cells. More than 75% of GCs are visible changes in endoscopy, the remainder is in the mucosa and is not identified by endoscopy. Therefore, a stomach map with rectal and fundal biopsies is required to confirm its presence. In current NET classifications it is recommended that neuroendocrine tumors (pNET) pancreatic tumors and NET tumors elsewhere be classified as neuroendocrine tumors (NETs).

Key words: Bariatric surgery; pregnancy and childbirth; metabolic syndrome; Gastric neuroendocrine (NET) tumor; gastric carcinoid (GC).

Abstrakt

Chirurgia bariatryczna w ostatnich latach jest najbardziej rozpowszechnioną, a zarazem najskuteczniejszą metodą w leczeniu otyłości. Jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną dla pacjentów otyłych, wiąże się jednak z dużym ryzykiem zabiegu operacyjnego, oraz powikłaniami późnymi związanymi z zaburzeniami hormonalnymi, hipoglikemią, osteoporozą, zespołem złego wchłaniania. W ostatnich latach zwiększa się liczba operacji bariatrycznych z udziałem

niezależnych procedur medycznych. Pacjent oraz lekarze biorący udział w planowanej operacji i dalszym leczeniu powinni być świadomi możliwych zagrożeń i powikłań związanych z otyłością patologiczną i zastosowanym leczeniem. Rakowiak żołądka (GC) zwany guzem neuroendokrynnym żołądka jest rzadkim nowotworem wywodzącym się z komórek enterochromafinopodobnych żołądka. Ponad 75% GC to widoczne zmiany w endoskopii, pozostała część znajduje się w błonie śluzowej i nie jest identyfikowana w badaniu endoskopowym. Dlatego wymagana jest mapa żołądka z biopsjami odbytu i dna żołądka, aby potwierdzić jego obecność. W aktualnych klasyfikacjach NET zaleca się, aby guzy neuroendokrynnego (pNET) guzy trzustki oraz guzy NET w innych lokalizacjach, były klasyfikowane jako guzy neuroendokrynnego (NET)

Słowa kluczowe: Operacja bariatryczna; ciąża i poród; zespół metaboliczny; Guz neuroendokrynnego (NET) żołądka; rakowiak żołądka (GC)

WSTĘP

Wzrost częstości występowania nadwagi i otyłości w ostatnich latach spowodował, że obecnie uważa się, że patologiczna otyłość osiągnęła rozmiary epidemii w wielu częściach świata. Prognozy Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wskazywały że do 2015 r. 2,3 miliarda dorosłych będzie miało nadwagę, a 700 milionów będzie otyłych [1]. Wskaźnik masy ciała (BMI) jest skuteczną metodą określania poziomów otyłości. Prawidłowa waga waha się od 18,5 do 24,9 kg/m², nadwaga od 25 do 30 kg/m², natomiast otyłość definiuje się jako BMI \geq 30 kg/m² i dzieli się na grupy:

- Klasa 1, BMI od 30 do 34,9 kg/m²
- Klasa 2, BMI od 35 do 39,9 kg/m²
- Klasa 3, BMI \geq 40 kg/m²
- Klasa 4, BMI od 50 do 59,9 kg/m².

Otyłość jest poważnym problemem zdrowotnym i wiąże się z wieloma powikłaniami mogącymi doprowadzić do śmierci. Stanami przewlekłymi występującymi w otyłości są: nadciśnienie tętnicze, hiperinsulinemia, cukrzyca, hipertriglicerydemia, niskie stężenie cholesterolu HDL w surowicy, hipercholesterolemia, choroby serca, hiperurecemia, kamienie żółciowe, nowotwory i udar. Te stany chorobowe związane z otyłością wzrastają przy BMI $>$ 30kg/m², zwiększając ryzyko zachorowalności i śmiertelności. Szacuje się, że zwiększone ryzyko przedwczesnej śmierci z w/w przyczyn waha się między 50%–100%. Długość życia mężczyzn rasy kaukaskiej o BMI $>$ 30 kg/m² jest skrócona średnio o 9 lat, a u osób o BMI $>$ 45 kg/m² skraca oczekiwaną długość życia o 13 lat w porównaniu z osobami szczupłymi (20-22 kg/m²) [2].

Podstawą leczenia jest modyfikacja stylu życia, dieta, farmakoterapia lub chirurgia bariatryczna. Złe wyniki leczenia zachowawczego zwiększyły liczbę zabiegów bariatrycznych. Chirurgia bariatryczna stała się najskuteczniejszym sposobem leczenia otyłości u osób, którym nie udało się przeprowadzić nadzorowanej medycznej utraty wagi, co miało skutkować trwałą utratą wagi. Wielu autorów w swoich badaniach klinicznych wykazało, że częstość występowania cukrzycy u osób otyłych zmniejszyła się po operacji chirurgicznej lub całkowicie ustąpiła, hiperlipidemii poprawiła się u 70% pacjentów, nadciśnienie u 62%, a obturacyjny bezdech senny ustąpił u 86%. Liczby te wskazują na 29% zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności związanej z otyłością po operacji. W innym badaniu śmiertelność ze wszystkich przyczyn zmniejszyła się o 40%, z powodu cukrzycy o 92%, z powodu choroby wieńcowej o 56%, z powodu nowotworów o 60%. Wykazano korzystny efekt zabiegów bariatrycznych poprzez zwiększony metabolizm glukozy i lipidów oraz zmiany w mechanizmach hormonalnych kontrolujących reakcje organizmu na głód i sytość, co prowadzi do ogólnej zmiany metabolizmu. Czyli zabiegi te należy wliczyć nie tylko jako redukcje masy ciała, ale również “metaboliczne” [3].

Wybór rodzaju zabiegu bariatrycznego zależy od dostępnej wiedzy specjalistycznej, preferencji pacjenta oraz przedoperacyjnej strategii ryzyka. Stosowane techniki obejmują zmniejszenie objętości żołądka, zaliczamy do nich: opaska (LAGB), wyłączenie żółciowo-trzustkowe (BPD) z przełączeniem dwunastniczym (BPDDS), rękawowa resekcja żołądka, bypass żołądka metodą Roux-en-Y. Opaska żołądkowa powoduje średnią utratę 20–30% początkowej masy ciała, co

odpowiada 41–54% utraty nadmiernej masy ciała, rękawowa gastrektomia 20%–30%, z równoważną utratą 45 %-64%, a RYGB około 35% z równoważną utratą 62%-75%, przy czym ta utrata utrzymuje się po 10-14 latach od operacji. RYGB wiąże się z większym długoterminowym sukcesem jest bardziej inwazyjna ale z wyższą krótkoterminową zachorowalnością w porównaniu z mniej inwazyjnymi zabiegami. Wśród osób z otyłością częściej zdarzają się choroby przewodu pokarmowego i choroby onkologiczne. Analiza predyspozycji genetycznych pozwala na wdrożenia odpowiedniego stylu życia, eliminację czynników ryzyka tj. spożywanie alkoholu, palenia tytoniu, włączenie diety bogato błonnikowej, utrzymywanie prawidłowej masy ciała. Wywiad rodziny i pozytywne testy genetyczne ułatwiają podjęcie decyzji o przeprowadzeniu kolektomii jelita grubego zamiast resekcji, chroniąc przed nawrotem choroby. Analiza mutacji genów związanych z dziedzicznym rakiem jelita grubego pozwala na objęcie obciążonych genetycznie pacjentów programem opieki dla rodzin wysokiego ryzyka zachorowania uwarunkowanego dziedzicznie[4,5].

Rakowiak żołądka (GC) zwany guzem neuroendokrynnym żołądka jest rzadkim nowotworem wywodzącym się z komórek enterochromafinopodobnych żołądka. Występuje najczęściej u kobiet po piątej dekadzie życia, a częstość jego występowania rośnie. Ponad 75% GC to widoczne zmiany w endoskopii, pozostała część znajduje się w błonie śluzowej i nie jest identyfikowana w badaniu endoskopowym. Dlatego wymagana jest mapa żołądka z biopsjami odbytu i dna żołądka, aby potwierdzić jego obecność. W aktualnych klasyfikacjach NET zaleca się, aby guzy neuroendokrynnego (pNET) guzy trzustki oraz guzy NET w innych lokalizacjach, tj: NET płuc i przewodu pokarmowego (GI-NET) (rakowiaki - które stanowią 70% wszystkich NET), były klasyfikowane jako guzy neuroendokrynnego (NET) [6]. NET we wszystkich lokalizacjach, w tym zarówno pNET, jak i GI-NET (rakowiaki), mogą stwarzać wyjątkowe problemy w ich leczeniu, które rzadko występują w przypadku innych nowotworów, tj.: gruczolakoraki/chłoniaki/itp. Leczenie polega na leczeniu NET, ponieważ związany jest z jego agresywnym wzrostem oraz leczeniem nadmiaru hormonów, który występuje u około 30% osób pNET i 3–13% pacjentów z GI-NET (rakowiakami) [7]. Często ze względu na zaawansowaną chorobę przerzutową wymagane jest leczenie osobno każdego z tych dwóch problemów [8].

Zespół rakowiaka jest najczęstszym ektopowym zespołem hormonalnym NET, a zarazem drugim opisanym w związku z NET jelita cienkiego. Od dawna stanowi zainteresowanie lekarzy ze względu na różnorodność i zmienność objawów. Leczenie jest trudne ponieważ objawy zespołu rakowiaka mogą być trudne do diagnostyki i kontrolowania [9]. W ostatnich latach badania kliniczne umożliwiły włączenie nowych metod leczenia u pacjentów z zespołem rakowiaka obejmując długo działające analogami somatostatyny, inhibitora hydroksylazy 1 tryptofanu, telotristatu [10], zastosowanie terapii [PRRT], MIBG(meta-jodobenzyloguanidyna) oraz innych ukierunkowanych na wątrobę (radioembolizacja, chemoembolizacja/embolizacja): zastosowanie megadawk analogów somatostatyny [11] nowych analogów somatostatyny, takich jak pasyreotyd [12]: chirurgiczne zmniejszenie masy i ablacja częstotliwościami radiowymi oraz stosowanie innych środków przeciwnowotworowych [13].

Wzrost częstości rakowiaka odzwierciedla ogólny wzrost częstości NET w bazie danych SEER [14]. Dotyczy on największego wzrostu w płucach (1,49/100000), przewodzie pokarmowym (3,56/100000) i nieznanach ogniskach pierwotnych (0,84 /100000). W bazie danych SEER pacjenci z zespołem rakowiaka częściej to: kobiety, rasy białej, z zaawansowany stopniem nowotworu, z niższym stopniem złośliwości i lokalizacją guza. W starszych badaniach klinicznych zespół rakowiaka występował rzadziej u pacjentów z rakowiakami dwunastnicy, odbytnicy, OUN, żołądka (typie 1), okrężnicy lub wyrostku robaczkowym (<1%), był 8-krotnie częstszy wśród innych obszarów jelita cienkiego, płuca, trzustki, rakowiaka żołądka typu 3 i uchyłka Meckela [15].

Molekularne podstawy niejednorodności występowania zespołu rakowiaka z rakowiakami w różnych tkankach są obecnie nieznane Wytwarzanie serotoniny przez NET trzustki jest wyższe niż ogólnie opisywane w piśmiennictwie o 1–4%, jedynie 0,8% z tych pacjentów miało zespół rakowiaka [16]. Osoby z nadprodukcją serotoniny miały na ogół wysokie poziomy chromograniny A w osoczu (CgA), chorobę ENET w stadium IV, a serotonina była negatywnym czynnikiem prognostycznym w analizie jednowymiarowej, ale nie w analizie wielowymiarowej [16].

Zespół rakowiaka charakteryzuje się występowaniem podczas choroby w pewnym okresie biegunki (do 78% przypadków), zaczerwienienia skóry (45-96%), świszczącego oddechu lub objawów astmy (3-18%), zmian skórnych przypominających pelagrę z hiperkeratozą i pigmentacją (1%) [17]. Objawy kardiologiczne mogą pojawiać się od 20-40%. Dotyczą niedomykalności zastawki trójdzielnej (90-100%)>zwężenia zastawki trójdzielnej (40-59%)> niedomykalności zastawki płucnej (50-81%)> zwężenia zastawki płucnej (25-59%)> niedomykalności zastawki mitralnej (40-43%), 27-43% pacjentów z CHD ma I klasę New York Heart Association, 30-40% klasę II, 13-31% klasę III i IV u 3-12%[18]. W zespole rakowiaka w ostatnich latach obserwowane jest reumatoidalne zapalenie stawów, bóle stawów, zmiany w oku związane ze zwłóknieniem prowadzące do niedrożności naczyń, zwłóknienie naczyń krwionośnych krezkowych jelit /występujące najczęściej u pacjentów z rakowiakiem jelita cienkiego [19]. Rzadsze problemy spowodowane zwłóknieniem obejmują zwłóknienie przestrzeni zaotrzewnowej prowadzące do niedrożności moczowodu, chorobę Peyroniego prącia, zwłóknienie opłucnej i płuc [20]. Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów z zespołem rakowiaka to: zmniejszona: szybkość przetwarzania, pamięć wzrokowa i werbalna, sprawność poznawcza, agresywne zachowanie i problemy językowe [21].

Wiele badań wskazuje, że zespół rakowiaka występuje wtedy, gdy do krążenia ogólnoustrojowego dostaną się wystarczające ilości hormonalnych/ bioaktywnych produktów uwalnianych z guza, ponieważ są one inaktywowane, jeśli zostaną uwolnione do krążenia wrotnego [22]. U 13% pacjentów zespół rakowiaka może rozwinąć się u pacjentów bez przerzutów do wątroby. Występuje w przypadku pierwotnych komórek NET w jajniku [23] ,jądrach [24], płucach/oskrzelach [25] , trzustce [26] lub sporadycznie z GI-NET z dużymi przerzutami do przestrzeni zaotrzewnowej [26]. Opisano wiele mediatorów zespołu rakowiaka w tym nadprodukcję serotoniny, która jest wykorzystywana do oceny obecności zespołu i jest oceniana poprzez określenie podwyższonej ilości produktu rozpadu serotoniny, 5-HIAA(kwas 5-hydroksy-indoloocetowy) w moczu [2,27], prostaglandyn, tachykininy (substancja P i neurokininy A), peptydów przewodu pokarmowego, innych kinin (bradykininy), rzadko histaminy (w rakowiakach przedniego odcinka jelita).

Rozpoznanie zespołu rakowiaka jest trudne. Pacjent w początkowym okresie zgłasza się z zaczerwienieniem, biegunką, z rozpoznaniem NET lub bez niego. Badaniem potwierdzającym rozpoznanie jest ocena 24-godzinnego 5-HIAA w moczu, którego czułość wynosi 73-91% ze swoistością 100%, Ostatnie badania pokazują, że ocena 5-HIAA w osoczu może być stosowana zamiast zbierania 5-HIAA w moczu [28].

Analogi somatostatyny stały się podstawowym leczeniem w celu opanowania objawów zespołu rakowiaka oraz do kontrolowania wzrostu rakowiaka u pacjentów z zaawansowaną chorobą, mogą kontrolować wiele objawów pozasercowych tj.: uderzenia gorąca, biegunkę. [29, 30].

W badaniach tych długo działający oktreotyd i lanreotyd kontrolowały objawy biegunki/uderzenia gorąca w 60-72% i 55 -75% pacjentów z objawami. ELECT[31]. W przypadku leczenia pasyreotydem hiperglikemia rozwija się u większego odsetka pacjentów niż obserwowana w przypadku leczenia oktreotydem-LAR [32], a hiperglikemia wystąpiła u 16% - 79%.

Zastosowanie inhibitora mTOR, ewerolimusu w przypadkach opornych na leczenie [33] na przykład jego zdolność do kontrolowania różnych zespoły czynnościowo-pNET (insulinoma itp.) [33]. PRRT (radioterapia kierowana peptydem) z użyciem Lu- Dotatate (z oktreotydem-LAR) wykazała wydłużone przeżycie wolne od progresji w porównaniu z samym oktreotydem-LAR. U pacjentów z zaawansowanymi, dobrze zróżnicowanymi NET z przerzutami do jelita. Zastosowanie leczenia I-MIBG (metajodobenzylguanidyna) u pacjentów często nie wymaga dodatkowego leczenia somatostatyną w celu kontrolowania zespołu rakowiaka.

Istnieją doniesienia, że różne terapie ukierunkowane na wątrobę są skuteczne w kontrolowaniu objawów zespołu rakowiaka u pacjentów opornych na somatostatynę. Należą do nich: ablacja falami radiowymi (RFA) wykonywana przezskórną, podczas laparoskopii lub w czasie operacji otwartej, radioembolizacja lub SIRT (selektywna radioterapia), TACE/TAE (przeztętnicza

chemoembolizacja/przeztętnicza embolizacja)[34- 36]. W badaniach TACE na ogół stosowano cisplatynę lub doksorubicynę jako środki chemioterapeutyczne, a ostatnio leki z doksorubicyną lub streptozotocyną [36]. Jeden ważny aspekt zastosowania radioembolizacji do kontroli zespołu rakowiaka opornego na leczenie u pacjentów z początkowo nieoperacyjnymi przerzutami do wątroby jest wskazywany w ostatnich pracach opisujących zwiększoną trudność i zwiększone ryzyko związane z późniejszą operacją wątroby u tych pacjentów po radioembolizacji, prawdopodobnie z powodu zmiany wywołane radioembolizacją [37]

OPIS PRZYPADKU

31 letnia pacjentka z rodzinną postacią genów MLH1. W wywiadzie stwierdzono występowanie zespołu metabolicznego, wola guzkowego, zaburzeń hormonalnych, leczenia niepłodności, otyłość patologiczną - zakwalifikowana do Klasy 4 BMI 55,8 kg/m². Pomimo stosowanego leczenia nie uzyskiwano zadowalających wyników. W 1999 roku z powodu kamicy pęcherzyka żółciowego występujących objawów napadowych kolki żółciowej, ostrego brzucha odczuwanego głównie w podżebrzu prawym i nadbrzuszu środkowym, nudności i wymiotów, dyskomfortu po spożyciu tłustych pokarmów, zgagi. Wykonano u pacjentki zabieg laparoskopowy podczas którego usunięto pęcherzyk żółciowy. Przebieg pooperacyjny był bez powikłań. W badaniu histopatologicznym pęcherzy żółciowy zapalnie zmieniony bez obecności komórek nowotworowych. Ze względu na narastające zaburzenia hormonalne, zespół metaboliczny, otyłość patologiczną, niepłodność pierwotną pacjentka przekazana do dalszej diagnostyki i leczenia w Poradni Endokrynologii Ginekologicznej. Pomimo stosowanego leczenia mającego spowodować redukcję masy ciała u pacjentki nie uzyskano efektu leczniczego pacjentka zakwalifikowana do Klasy 4, BMI 58,9 kg/m². W I kwartale 2000 roku u kobiety stwierdzono przepuklinę brzuszną. Pół roku później operowana w Oddziale Chirurgicznym gdzie wszczepiono jej siatkę przepuklinową. Przebieg pooperacyjny bez powikłań. Dwa lata później w 2002 roku pojawiły się niecharakterystyczne objawy bólowe dotyczące całego brzucha. Po kilku dniach ból zaczął lokalizować się w okolicy prawego dołu biodrowego, z nudnościami i wymiotami. W badaniu klinicznym stwierdzono zapalenie wyrostka robaczkowego. Wykonano laparoskopową appendektomię. W wyniku histopatologicznym wyrostek robaczkowy zmieniony zapalnie. Przez okres 4 lat bez dolegliwości, pacjentka pozostawała pod kontrolą Poradni Endokrynologicznej i Niepłodności. W 2006 roku pojawiły się u kobiety ponownie dolegliwości bólowe jamy brzusznej umiejscowione pośrodku brzucha, poniżej mostka nad pępkiem, które były opisywane jako pieczenie, palenie, czasem uczucie głodu, mdłości, odbijania, zgaga. Podczas zabiegu endoskopowego usunięto polipa opuszki dwunastnicy. W badaniu hist-pat stwierdzono obecność komórek rakowiaka w granicy cięcia chirurgicznego. Kontrolne badania endoskopowe i laboratoryjne - chromograniny, przeprowadzone na przełomie lat 2007- 2011, nie wykazały wznowy. Pacjentka pozostawała pod stałą kontrolą Centrum Onkologii. W 2007 roku pacjentkę włączono do leczenia w Poradni Endokrynologicznej z powodu zespołu metabolicznego. Podjęto decyzję o zastosowaniu oprócz diety, leków hipoglikemizujących, leków na nadciśnienie tętnicze i statyn. Z powodu otyłości patologicznej i braku poprawy po leczeniu farmakologicznym podjęto decyzję o leczeniu bariatrycznym. W czwartym kwartale 2007 roku u pacjentki wykonano laparotomię związaną z chirurgicznym leczeniem otyłości. Przyjęto u niej kryteria chirurgicznego leczenia otyłości zgodnie z zaleceniami National Institutes of Health i International Federation for the Surgery of Obesity: otyłość III stopnia (wskaźnik masy ciała, BMI > 40 kg/m²) z występowaniem dodatkowych chorób związanych z otyłością (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroba zwyrodnieniowa stawów), wiek 37 rok życia, zmniejszenie sprawności fizycznej, pogorszenie jakości życia, zaakceptowanie przez pacjentkę ryzyka operacyjnego, udokumentowane niepowodzenie w długoterminowym postępowaniu nieoperacyjnym w redukcji masy ciała, stabilność psychologiczna z realistycznymi oczekiwaniami, dobra informacja i motywacja, zaangażowanie w zmianę stylu życia, podtrzymujące środowisko rodzinne/społeczne, brak zaburzeń psychicznych, brak chorób endokrynologicznych (zaburzenia czynności nadnerczy i tarczycy), nienadużywanie alkoholu lub środków odurzających, stan po leczeniu niepłodności.

U pacjentki został wykonany zabieg regulowanej opaski żołądkowej. Po zabiegu operacyjnym w ciągu 12 miesięcy stwierdzono zmniejszenie masy ciała o 40 kg w stosunku do wartości wyjściowych (198 kg). Utrata masy ciała po operacji nie miała wpływu na jakość życia seksualnego pacjentki, nie spowodowała zmiany aktywności zawodowej, powrotu czynności owulacyjnej i zwiększenia płodności [1, 12-14]. Najbardziej znaczący ubytek masy ciała miał miejsce w ciągu pierwszego półrocza po operacji. Po dwóch latach doszło do zatrzymania redukcji i ponownego wzrostu masy ciała sprzed zabiegu [15]. Sytuacja ta mogła się wiązać z leczeniem zaburzeń miesiączkowania i stymulacją owulacji.

Od stycznia 2000 do września 2010 roku pacjentka nie stosowała żadnych farmakologicznych i mechanicznych środków antykoncepcyjnych. Ze względu na niepowodzenia położnicze i niepłodność pierwotną pacjentka przeprowadziła procedurę adopcijną. Wtórny brak miesiączki u 42-letniej kobiety nie stanowił problemu ponieważ cykle w ostatnich latach były nieregularne. Ostatnia miesiączka u pacjentki wystąpiła na przełomie sierpnia/września 2010 roku. Dokładnej daty kobieta nie pamiętała. W listopadzie 2010 roku z powodu nawracających wymiotów porannych, nudności, osłabienia, złego samopoczucia pacjentka wykonała test ciążowy. Z dodatnim wynikiem testu zgłosiła się do poradni ginekologicznej. W badaniu USG EV stwierdzono obecność ciąży pojedynczej odpowiadającej wielkością 11 Hbd, kosmówkę bez cech odklejania, prawidłową ilość wód płodowych. Ze względu na wiek pacjentki - 42 lata, choroby współistniejące, tj.: zespół metaboliczny, wole guzkowe, niedoczynność tarczycy, stan po usunięciu wyrostka robaczkowego, pęcherzyka żółciowego, po polipektomii z powodu rakowiaka dwunastnicy, zapalenia żył powierzchownych, hiperlipidemii, nadciśnienia tętniczego pacjentka została skierowana do poradni genetycznej w CZMP w Łodzi celem dalszej diagnostyki. Wykonane badania genetyczne nie wykazały nieprawidłowości. Ciężarna kilkakrotnie hospitalizowana z powodu zagrażającego poronienia, porodu przedwczesnego i PIH. U pacjentki w I trymestrze masa ciała wyniosła 149 kg, RR – 120/80 podczas leczenia hipotensyjnego metyldopą 3x1 tabletki. Aby ciąża przebiegała prawidłowo zastosowano dietę. W czasie ciąży kobieta przyjmowała 80 g białka/dobę w spożywanych produktach białkowych. W diecie uwzględniono minerały i witaminy z grupy B, A, E i D, foliany, aby nie dopuścić do ich niedoborów. Zalecenia dietetyczne obejmowały: zmniejszenie wielkości jednorazowego posiłku, powolne spożywanie pokarmu, oddzielne przyjmowanie pokarmów stałych i płynów, wypijanie 1,3-1,8 litra płynów na dobę. Liczba posiłków rozłożona na 6 w ciągu doby [16]. Przez całą ciążę przyrost masy ciała nie przekroczył 7 kg, a suplementacja żywieniowa została indywidualnie dostosowana do potrzeb pacjentki. W wykonywanych badaniach ultrasonograficznych ukierunkowanych na ocenę rozwoju płodu (ocenę tempa wzrastania płodu i obecności wad płodu), nie wykazano odchylenia od normy. Test OGTT wykonany w 26 tygodniu ciąży po doustnym obciążeniu 75 g glukozy dał wynik prawidłowy (na czczo 68 mg%, po 1h - 122 mg%, po 2h - 86 mg%). Ze względu na przeszłość onkologiczną pacjentka pozostawała pod stałą kontrolą poradni onkologicznej. Po konsultacji w styczniu 2011 roku w Centrum Onkologii ocenione parametry biochemiczne nie wykazały nieprawidłowości. Z powodu podejrzenia guza nadnercza pacjentka dwukrotnie hospitalizowana na Oddziale Patologii Ciąży, a następnie konsultowana w Klinice Patologii Ciąży. Wynik NMR nie potwierdził obecności pheochromocytoma. Ponowna hospitalizacja pacjentki w 39 tygodniu ciąży związana była z planowanym ukończeniem ciąży. W badaniu ultrasonograficznym wykonanym podczas przyjęcia do szpitala stwierdzono płód jeden żywy w położeniu główkowym o szacunkowej masie ciała według Hadlocka 3430 g, łożysko na ścianie tylnej III stopień dojrzałości według Grannuma oraz prawidłową ilość płynu owodniowego. Z powodu przebytego leczenia bariatrycznego, licznych chorób współistniejących, patologicznej otyłości zakwalifikowano kobietę do rozwiązania ciąży cięciem cesarskim w trybie planowym. 20 czerwca 2011 roku w znieczuleniu przewodowym podpajęczynówkowym cięciem poprzecznym nadłonowym otwarto powłoki jamy brzusznej. Mięsień macicy wraz z załamkiem pęcherzowo-macicznym nacięto poprzecznie w dolnym odcinku, załamek zsunięto ku dołowi. Wydobyto z położenia podłużnego główkowego płód 1 żywy płci żeńskiej w stanie ogólnym dobrym (Apgar 10) o masie 3750 g, który po odśluzowaniu i odpęgnienu przekazano pediatrze. Wydobyto kompletne łożysko wraz z błonami płodowymi.

Dożylnie podano dwie ampułki oxytocyny. Mięsień macicy mięśniakowato zmieniony zszyto szwem ciągłym przekładanym. W obrębie miednicy małej zmian chorobowych dotyczących przydatków, sieci nie stwierdzono. W badaniu palpacyjnym wątroby nieprawidłowości nie uwidoczniło. Cięcie cesarskie przebiegło bez powikłań, całkowita utrata krwi wyniosła około 350 ml. Położnica uruchomiona po 8 godzinach od zabiegu operacyjnego, wypisana do domu w 5 dobie w stanie ogólnym dobrym z raną pooperacyjną gojącą się przez rychłozrost, zachowaną perystaltyką jelit. W 10 dobie pacjentka zgłosiła się na oddział zdjęto szwy, rana wygojona.

W 2013 roku u 45 letniej pacjentki z powodu bólów brzucha wykonano badanie diagnostyczne. W obrazie TK opisywano zmianę guzową głowy trzustki i guz trzonu trzustki mogące odpowiadać procesowi neoplastycznemu. W Klinice Gastroenterologii i Transplantologii wykonano zabieg laparotomii. Podczas zabiegu stwierdzono zmianę guzową w okolicy guza trzustki. Wykonano resekcję zmiany w okolicy głowy trzustki i guzka trzonu trzustki. W badaniu histopat opisano fragment miększu trzustki z cechami hiperplazji komórek wysp trzustkowych. Węzły chłonne (2) z przerzutami nowotworu neuroendokrynnego /NET/ G1 immunohistochemicznie: Chromogranina+, Synaptofizyna +.

W połowie 2018 pacjentka hospitalizowana w Oddziale Chirurgii Klatki Piersiowej z Pododdziałem Chirurgii. W rozpoznaniu dotychczasowego przebiegu choroby stwierdzono: stan po leczeniu nieradykalnym polipektomii raka endokrynnego dwunastnicy 2006, stan po leczeniu przerzutów do węzłów chłonnych okolicy głowy trzustki 2013/ pT1N1M0, Immunologiczna niedoczynność tarczycy, zespół polimetaboliczny, dwa ogniska NET G2 /KI 67%/ w dwunastnicy, stan po gronkowcowym zapaleniu płuc. Ze względu na zmianę w płucach mogącą odpowiadać procesowi nowotworowemu wykonano resekcję klinową guzka segmentu 1 płuca prawego. Wynik histopat - Rakowiak typowy /typical carcinoid. Nowotwór o immunoprofilu: TTF+1+5, Synaptofizyna+, Chromogranina+, KI 67 w ok 5%. Nie stwierdza się martwicy nowotworowej ani figur podziału. Marker CD-56/+/ , marker Synaptofizyna/+/ , marker chromogranina A/+/ , marker Ki 67/+/

Ponowna hospitalizacja w grudniu 2018 roku w Klinice Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej. U 51-letniej chorej opisano w badaniu TK guz nerki prawej. Wykonano zabieg laparotomii podczas którego usunięto guz opuszki dwunastnicy, oraz wykonano klinową resekcję guza nerki prawej. Po zabiegu stan ogólny dobry. Prawidłowy pasaż jelitowy. Wynik histopat:

- guz dwunastnicy - well differentiated neuroendocrine tumor. G2. Indeks mitotyczny 1/2 mm², indeks proliferacyjny 6% w hot spot. Guz usunięty w całości z marginesem 1,5 mm nacieka błonę mięśniową, nie stwierdzono inwazji naczyń ani nerwów pT2

- Guz nerki prawej -clear cell renal cell carcinoma G1 usunięty w granicach zdrowych tkanek. Nie stwierdzono martwicy, inwazji naczyń cech sarkomatoidalnych ani rabdoidnych.

W styczniu 2020 hospitalizowana w Oddział Kardiologii z powodu zatorowości płucnej, zakrzepicy głębokiej żył lewej kończyny dolnej, nadciśnienia tętniczego, rakowiaka z przerzutami stanu po leczeniu operacyjnym opuszki dwunastnicy 2x, klinowej resekcji guza nerki, guza płuca, cukrzyca typu 2, otyłość, infekcji dróg moczowych. W badaniach laboratoryjnych TK klatki piersiowej i jamy brzusznej stwierdzono nieliczne zmiany ogniskowe w płucach, guzek 11mm w płacie środkowym płuca prawego, poza tym rozproszone zmiany włókniste, jamy opłucnowe wolne, powiększonych węzłów chłonnych w śródpiersiu i we wnękach płuc nie stwierdzono. Wątroba o obniżonej gęstości o cechach nasilonego stłuszczenia bez zmian ogniskowych i obszarów patologicznych. Pęcherzyk żółciowy usunięty. Obraz dróg żółciowych, trzustki, śledziony nadnerczy w granicach normy. Nerki w prawej nerce torbiel śr. 21mm mogąca odpowiadać zmianom włóknistym. W zastawce żołądka widoczne zmiany pozabiegowe. Pęcherz moczowy bz. Macica mięśniakowata. Przydatki prawe bz, lewy jajnik niejednorodny do konsultacji ginekologicznej. Węzły chłonne wewnątrz - zewnątrz otrzewnowe i pachwinowe niepowiększone. Przepuklina kresy białej. Ca 125 9,7; CEQ 0,6 , Ca 19,9 8,9

W sierpniu 2020 konsultowana w Instytucie Onkologii Hematologii, Kompleksowej Diagnostyce Genetycznej i Chorób Nowotworowych w celu potwierdzenia bądź wykluczenia genu MEN1 zespołu mnogich nowotworów neuroendokrynnych (nowotwór neuroendokrynn)

dwunastnicy, płuc, rak jasnokomórkowy nerki) typu 1 oraz genu CDKN1B związanych z zespołem mnogich nowotworów neuroendokrynych typu 4. Wykryto zmianę w aksonie 1 genu CDKN1B. Ze względu na charakter zmiany oraz niską częstość występowania została ona sklasyfikowana c.320dcIA/ zmiana ACMG20 - multiple endocrine neoplasia typ1 MEN1 and type4 (MEN4) Mol Cell Endocrinol. ryzyko dziedziczenia zmiany wynosi 50%.

OMÓWIENIE

NET to nowotwory komórek nabłonka z komórkami neuroendokrynymi, które mogą powstawać w całym organizmie, ale zwykle są obecne w błonie śluzowej trzustki lub przewodu pokarmowego. NET są klasyfikowane zgodnie z indeksem mitotycznym Ki-67 w trzech kategoriach (stopień 1, 2 i 3), który wykorzystuje specjalne barwienie do zliczania liczby komórek przechodzących zmiany mitotyczne. Wyższy indeks mitotyczny Ki-67 odpowiada słabemu zróżnicowaniu komórek nowotworowych z nielicznymi wyjątkami [39]. Wszystkie NET procesu nowotworowego określa się za pomocą biopsji (tumor-node-metastasis TNM), badań obrazowych tj: tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, lub scyntygrafia octreotidowa [40]. W diagnostyce NET jest niezbędna analiza immunohistochemiczna materiału. Za najbardziej swoiste markery immunohistochemiczne w NET uważa się Chromograninę A i synaptofizynę [41]. Dane od 2000 do 2012 roku Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER) wykazały, że tylko 7%-8% NET przewodu pokarmowego znajduje się w żołądku [42]. Za najczęstszą przyczynę prowadzącą do wykrycia NET w żołądku, uważa się przewlekłą niedokrwistość. U niektórych pacjentów występuje choroba refluksowa przełyku (GERD) lub krwawienie z przewodu pokarmowego, które wymagają oceny endoskopowej i ostatecznego rozpoznania.

U zdrowych ludzi komórki ECL syntetyzują i wydzielają histaminę w odpowiedzi na stymulację przez gastrynę, która jest wydzielana przez komórki G nabłonka żołądka. Podstawową funkcją histaminy i gastryny jest dodatnie sprzężenie zwrotne z komórkami okładzinowymi w celu zwiększenia wydzielania kwasu. NET żołądka dzieli się na trzy podgrupy w zależności od cech immunohistochemicznych i prognostycznych. Typ 1 związany jest z CAG. Poziom gastryny wzrasta w odpowiedzi na przewlekłą achlorhydrię, powodując hiperplazję komórek neuroendokrynych, a następnie dysplazję i potencjalny rozwój NET [43]. Występowanie GC typu 1 u pacjentów z CAG w ciągu roku wynosi około 0,4%. Wśród objawów występuje nieokreślony ból brzucha i niedokrwistość z niedoboru żelaza. W 22,2% guzy są bardzo małe mają rozmiary od 0,5 do 5 mm, wykryte przypadkowo w losowych biopsjach żołądka. Zmiany te można wyciąć endoskopowo. Nawrót po resekcji może osiągnąć nawet 65% w pierwszym roku obserwacji, co wymaga kontroli, Wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zalecają esophagogastroduodenoskopię (EGD) raz w roku po resekcji GC przez pierwsze trzy lata. Jednak optymalny harmonogram obserwacji nie został jeszcze ustalony [43]. W GC typie 2 nadmiar gastryny uwalniany jest z ogniska wtórnego, tj.: gastrinoma w trzustce lub dwunastnicy (zespół Zollingera-Ellisona), stymulując liczne ogniska NET żołądka. Po potwierdzeniu rozpoznania należy zlokalizować gastrinoma i wykonać resekcję chirurgiczną. Typ 3 składa się z różnych komórek endokrynych i może być związany z atypowym zespołem rakowiaka. Stężenie gastryny w surowicy jest zwykle prawidłowe. Agresywny charakter, choroba lokalnie inwazyjna lub przerzutowa jest często obserwowana w momencie rozpoznania. Leczeniem z wyboru jest częściowa lub całkowita resekcja żołądka wraz z zajęтыми węzłami chłonnymi. W przypadku braku naciekania limfatycznego, choroby dt. blaszki właściwej i błony podśluzowej można rozważyć leczenie endoskopowe. W chorobie nieoperacyjnej można zastosować terapie miejscowe, tj.: embolizacja tętnic, chemioterapia i radioablacja, w celu zmniejszenia progresji choroby i poprawy przeżycia. [44,45]. Rzadka postać NET żołądka, zwana GC typu 4, jako małe przerostowe i hiperplastyczne liczne zmiany w komórkach okładzinowych z wakuolizowaną cytoplazmą. Podstawową nieprawidłowością jest niezdolność komórek nowotworowych okładzinowych do wydzielania kwasu solnego (HCl) powodującego achlorhydrię, hipergastrynemię i proliferację komórek neuroendokrynych [43]. Po resekcji dobrze zróżnicowanego NET, zalecenia dotyczące nadzoru pod kątem nawrotów są dostępne ale ograniczone. Zaleca się długoterminową obserwację z badaniami obrazowymi, NMR i TK w typie 1 i 2 NET żołądka o rozmiarze powyżej 2 cm,

ponieważ nawrót w odległych miejscach może wystąpić po pięciu latach od operacji. NCCN sugeruje EGD przedział do 2 lat w NET żołądka o wielkości <2 cm [44]. Uważa się, że NET typu 3 zachowuje się tj. jak gruczolakorak żołądka. Leczenie uzupełniające chemioterapię i radioterapię można dodać jako opcję terapeutyczne po radykalnej resekcji.

NET żołądka typu 1 i 2 ma dobre rokowanie pod ścisłą kontrolą. Typ 3 posiada wysoką pięcioletnią śmiertelność (75%-87%) w słabo zróżnicowanych nowotworach. Typ 4 ma najgorsze rokowanie ze średnim przeżyciem 6,5-14 miesięcy od rozpoznania [44,45].

Rola biomarkerów, takich jak chromogranina A i kwas 5-hydroksyindoloocetowy (5-HIAA) w monitorowaniu nawrotu choroby, jest przedmiotem dyskusji w literaturze medycznej i obecnie nie jest zalecana jako standardowa strategia rutynowego nadzoru [46].

WNIOSKI

1/ NET żołądka są szeroko zróżnicowane na trzy typy i wszystkie mają inne strategie terapeutyczne

2/ Właściwa diagnoza za pomocą endoskopii i klasyfikacja histopatologiczna są ważne dla decyzji dotyczących leczenia.

3/ Chociaż jest to rzadkie, konieczne jest zachowanie GC w diagnostyce różnicowej nowotworów żołądka.

4/ Ostatnie badania wykazały, że jego częstotliwość rakowiaka wzrasta i pojawia się nowe spojrzenie w patogenezę różnych objawów klinicznych zespołu rakowiaka.

5/ Obecnie opisano kilka różnych podejść do leczenia objawów zespołu rakowiaka u pacjentów opornych na analogi somatostatyny.

6/ Postępy farmakoterapii wywołały wiele kontrowersji i nowych pytań bez odpowiedzi

Bibliografia

1. Frühbeck G. Bariatric and metabolic surgery: a shift in eligibility and success criteria. *Nature Reviews Endocrinol.* 2015;11(8):465–77
2. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *J Amer Med Assoc.* 2014;311–74-86. PMID: 24231879.
3. Hatfield MD, Ashton CM, Bass BL, Shirkey BA. Surgeon-Specific Reports in General Surgery: Establishing Benchmarks for Peer Comparison Within a Single Hospital. *J Amer Coll Surg.* 2015;222:113–121. PMID: 26725243.
4. Benotti P, Wood CG, Winegar DA, Petrick AT, Still CD, Argyropoulos G, Gerhard GS. Risk factors associated with mortality after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Ann Surg.* 2014;259:123. PMID: 23470583
5. Flum DR, Dellinger EP. Impact of gastric bypass operation on survival: a population-based analysis. *J Am Coll Surg.* 2004;199:543–551. PMID: 15454136
6. Klimstra DS. Pathologic Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30:1–19.
7. Jensen RT, Norton JA, Oberg K. Neuroendocrine Tumors In Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases, edn tenth Edited by Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. pp. 501–541
8. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2016;103:153–171.
9. Al-Efraij K, Aljama MA, Kennecke HF. Association of dose escalation of octreotide long-acting release on clinical symptoms and tumor markers and response among patients with neuroendocrine tumors. *Cancer Med.* 2015;4:864–870.
10. Pavel M, Horsch D, Caplin M, et al. Telotristat etiprate for carcinoid syndrome: a single-arm, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1511–1519
11. Howe JR, Cardona K, Fraker DL, et al. The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine

- Tumor Society. *Pancreas*. 2017;46:715–731. Recent consensus paper on the surgical management of small bowel NETs.
12. Wolin EM, Jarzab B, Eriksson B, et al. Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:5075–5086.
 13. James AH, Jamison MG et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *AM J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1311–1315.
 14. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017 (in press)
 15. Tsoukalas N, Chatzellis E, Rontogianni D, et al. Pancreatic carcinoids (serotonin-producing pancreatic neuroendocrine neoplasms): Report of 5 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6201
 16. Farley HA, Pommier RF. Surgical Treatment of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30:49–61
 17. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, et al. Analysis of 150 patients with carcinoid syndrome seen in a single year at one institution in the first decade of the twenty-first century. *Am J Cardiol*. 2008;101:378–381.
 18. Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid Heart Disease: From Pathophysiology to Treatment—‘Something in the Way It Moves’ *Neuroendocrinology*. 2015;101:263–273.
 19. Mota JM, Sousa LG, Riechelmann RP. Complications from carcinoid syndrome: review of the current evidence. *Ecancermedicalscience*. 2016;10:662. Recent review of the complications of carcinoid syndrome.
 20. Tsoukalas N, Chatzellis E, Rontogianni D, et al. Pancreatic carcinoids (serotonin-producing pancreatic neuroendocrine neoplasms): Report of 5 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6201
 21. Russo S, Nielen MM, Boon JC, et al. Neuropsychological investigation into the carcinoid syndrome. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;168:324–328
 22. Dobson R, Burgess MI, Valle JW, et al. Serial surveillance of carcinoid heart disease: factors associated with echocardiographic progression and mortality. *Br J Cancer*. 2014;111:1703–1709.
 23. Goldman T, Adamson K, Yang E. Resolution of right-sided heart failure symptoms after resection of a primary ovarian carcinoid tumor. *Tex Heart Inst J*. 2014;41:533–536.
 24. Takada H, Iwatsuki S, Itoh Y, et al. Primary pure carcinoid tumour of the testis: A case report and review of the literature. *Arch Ital Urol Androl*. 2016;88:245–246
 25. Schieman C, Pasiaka JL, McFadden SD, et al. Resolution of chronic diarrhea after resection of a localized pulmonary carcinoid tumor. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:1275–1276
 26. Haq AU, Yook CR, Hiremath V, et al. Carcinoid syndrome in the absence of liver metastasis: a case report and review of literature. *Med Ped Oncol*. 1992;20:221–223.
 27. Soga J, Yakuwa Y, Osaka M. Carcinoid syndrome: A statistical evaluation of 748 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res*. 1999;18:133–141
 28. Adaway JE, Dobson R, Walsh J, et al. Serum and plasma 5-hydroxyindoleacetic acid as an alternative to 24-h urine 5-hydroxyindoleacetic acid measurement. *Ann Clin Biochem*. 2016;53:554–560. Study showing accuracy of serum/plasma 5-HIAA determinations.
 29. Toumpanakis C, Caplin ME. Update on the role of somatostatin analogs for the treatment of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Oncol*. 2013;40:56–68
 30. Ducreux M. Carcinoid syndrome in neuroendocrine tumors: a prognostic effect? *Lancet Oncol*. 2017;18:426–428.

31. Vinik AI, Wolin EM, Liyanage N, et al. Evaluation of Lanreotide Depot/Autogel efficacy and safety as a carcinoid syndrome treatment (elect): A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Endocr Pract.* 2017 In press. Prospective randomized study of effectiveness of Lanreotide autogel in carcinoid syndrome (ELECT study)
32. Wolin EM, Hu K, Hughes G, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a long-acting release (LAR) formulation of pasireotide (SOM230) in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: results from a randomized, multicenter, open-label, phase I study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;72:387–395.
33. Riechelmann RP, Pereira AA, Rego JF, et al. Refractory carcinoid syndrome: a review of treatment options. *Ther Adv Med Oncol.* 2017;9:127–137. Paper reviewing new treatments for somatostatin refractory symptoms in carcinoid syndrome patients.
34. Cazzato RL, Garnon J, Ramamurthy N, et al. 18F-FDOPA PET/CT-Guided Radiofrequency Ablation of Liver Metastases from Neuroendocrine Tumours: Technical Note on a Preliminary Experience. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016;39:1315–21.
35. King J, Quinn R, Glenn DM, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer.* 2008;113:921–929
36. Makary MS, Kapke J, Yildiz V, et al. Conventional versus Drug-Eluting Bead Transarterial Chemoembolization for Neuroendocrine Tumor Liver Metastases. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27:1298–1304
37. Maker AV, August C, Maker VK, et al. Hepatectomy After Yttrium-90 (Y90) Radioembolization-Induced Liver Fibrosis. *J Gastrointest Surg.* 2016;20:869–870
38. Adamczyk Gruszka O, Lewandowska-Andruszuk I. Cięża i poród u pacjentki po operacji bariatrycznej i polipektomii z powodu rakowiaka dwunastnicy. *Studia Medyczne* 2011; 24 (4): 61-65
39. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76:182–188
40. Cho JH, Ryu JK, Song SY, et al. Prognostic validity of the American Joint Committee on Cancer and the European Neuroendocrine Tumors Staging Classifications for pancreatic neuroendocrine tumors: a retrospective nationwide multicenter study in South Korea. *Pancreas.* 2016;45:941–946
41. Kyriakopoulos G, Mavroei V, Chatzellis E, Kaltsas GA, Alexandraki KI. Histopathological, immunohistochemical, genetic and molecular markers of neuroendocrine neoplasms. *Ann Transl Med.* 2018;12
42. Cummings D, Wong J, Palm R, Hoffe S, Almhanna K, Vignesh S. Epidemiology, diagnosis, staging and multimodal therapy of esophageal and gastric tumors. *Cancers.* 2021;13:582.
43. Havu N. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion. *Digestion.* 1986;35:42–55
44. Dias AR, Azevedo BC, Alban LBV, et al. Gastric neuroendocrine tumor: review and update. *Arq Bras Cir Dig.* 2017
45. Saund MS, Al Natour RH, Sharma AM, Huang Q, Boosalis VA, Gold JS. Tumor size and depth predict rate of lymph node metastasis and utilization of lymph node sampling in surgically managed gastric carcinoids. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2826–2832
46. Di Giacinto P, Rota F, Rizza L, et al. Chromogranin A: from laboratory to clinical aspects of patients with neuroendocrine tumors. *Int J Endocrinol.* 2018:8126087.