

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE —CAROL DAVILA , BUCUREȘTI,  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
FACULTATEA DE MEDICINĂ

***IMPLICAȚII FIZIO-PATOLOGICE ȘI  
PARTICULARITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL TUMORILOR  
NEUROENDOCRINE***  
**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**



Conducător de doctorat:

**PROF. UNIV. DR. BĂDĂRĂU IOANA ANCA**

Student-doctorand:

**BĂNICĂ (CĂS.MIRICĂ) ALEXANDRA**

București, 2018

## CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b> .....	pag. 1
<b>I. PARTEA GENERALĂ – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b> .....	pag. 3
1. Fiziopatologia sistemului neuroendocrin difuz.....	pag. 3
2. Tumorile neuroendocrine –generalități.....	pag. 3
3. Feocromocitoamele și paraganglioamele.....	pag. 3
4. Tumorile neuroendocrine gastroenteropancreatice.....	pag. 3
<b>II. CONTRIBUȚII PERSONALE</b> .....	pag. 4
5. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	pag. 4
6. Metodologia generală a cercetării.....	pag. 5
7. Studiul 1-Feocromocitoame.....	pag. 10
7.1. Introducere, ipoteza de lucru .....	pag. 10
7.2. Materiale și metode.....	pag. 10
7.3. Rezultate.....	pag. 11
7.4. Concluzii.....	pag.13
8. Studiul 2-Paraganglioame.....	pag. 14
8.1. Introducere, ipoteza de lucru.....	pag. 14
8.2. Materiale și metode.....	pag. 14
8.3. Rezultate.....	pag. 15
8.4. Concluzii.....	pag. 16
9. Studiul 3-Tumori neuroendocrine gastroenteropancreatice.....	pag. 17
9.1. Introducere, ipoteza de lucru.....	pag. 17
9.2. Materiale si metode.....	pag. 17
9.3. Rezultate .....	pag. 17
9.4. Concluzii.....	pag. 18
<b>10. Concluzii finale și contribuții personale</b> .....	pag. 20
<b>11. Originalitatea și caracterul inovator. Perspective de viitor</b> .....	pag. 22

**ABREVIERI UTILIZATE ÎN REZUMATUL TEZEI DOCTORALE**

ADK digestive-adenocarcinoame digestive

CgA-cromogranina A

CEA-antigen carcinoembrionar

CT-tomografie computerizată

ENS-enolaza neuronală specifică

Feo-feocromocitoame

HTA-hipertensiune arterială

HVS-hipertrofie de ventricul stâng

ICC-insuficiență cardiacă congestivă

I.N.E.C.I.Parhon București-Institutul Național de Endocrinologie C.I.Parhon, București

Pgl-paraganglioame

RMN-rezonanță magnetică nucleară

TA-tensiune arterială

TNE-tumori neuroendocrine

TNE GEP-tumori neuroendocrine gastroenteropancreatice

TSNS-tumori suprarenale nesecretante

## **Lucrări științifice publicate in extenso în cadrul cercetării doctorale**

Mirică Alexandra, Ioana Anca Bădărău, Mirică R, Păun S, Diana Păun, **A rare case of metastasized non-funcțional pancreatic neuroendocrine tumor with a good long term survival**, Journal of Medicine and Life, vol IX, issue 4, october-december ,pp369-372,2016,PRINT ISSN: 1844-122x, <http://www.medandlife.ro/306-vol-ix-iss-4-october-december-2016/original-articles-vol-ix-iss-4/778-a-rare-case-of-metastasized-non-funcțional-pancreatic-neuroendocrine-tumor-with-a-good-long-term-survival>

Alexandra Mirică, Ioana Anca Bădărău, Radu Mirică, Sorin Păun, Cătălina Poiană, Diana Păun, **Recent advances in the genetics of pheochromocytomas and paragangliomas**, Modern Medicine,vol23,no.3,pp217-222,2016,ISSN:1223 0472<http://www.medicinamoderna.ro>

Alexandra Mirică, Ioana Anca Bădărău, Radu Mirică, Sorin Păun, Cătălina Poiană, Constantin Dumitrache, Diana Păun, **Current approaches and recent developments in the clinical management of catecholamine-producing neuroendocrine tumors**, Current Health Sciences Journal, vol 42, supplement 5, pp9-14, 2016,Online edition ISSN 2069-4032,Printed edition ISSN 2067-0656

Mirică Alexandra, Bădărău Ioana Anca, Bobeică Elena, Păun S., Mirica R., Dumitrache C., Poiană Cătălina, Păun Diana Loreta, **Clinical use of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumors**- Current health science journal – volume 41, 2015, supplement 4, online edition ISSN: 2069-403, printed edition ISSN: 2067-0656, [www.chsjournal.org](http://www.chsjournal.org), indexed in PMC, Index Copernicus, DOAJ, National Library of Medicine, EBSCO, CiteFactor, Scientific WebPlus, getCITED, DRJI, IQOAJ

Alexandra Mirică, Ioana Anca Bădărău, Ana Maria Ștefănescu, Radu Mirică, Sorin Păun, Daciana Andrada Costina Ștefan, Diana Loreta Păun, **The Role of Chromogranin A in Adrenal Tumors**, REV.CHIM.(Bucharest) vol 69,nr.3, 2018, ISSN 2537-5733, <http://www.revistadechimie.ro>

## **Mențiune**

Această lucrare doctorală a fost cofinanțată din Fondul Social European prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007 – 2013. Investește în oameni! Axa prioritară 1: Educația și formarea în sprijinul creșterii economice și dezvoltării societății bazate pe cunoaștere. Domeniul major de intervenție 1.5: Programe doctorale și post-doctorale în sprijinul cercetării. Titlul proiectului: Promovarea științei și calității în cercetare prin burse doctorale (PROSCIENCE). Numărul de identificare al contractului: Politehnica POSDRU/187/1.5/S/155420. Beneficiar: Universitatea Politehnică București. Partener 2: Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

## INTRODUCERE

Tumorile neuroendocrine (TNE) cuprind o mare varietate de neoplazii foarte rare care aparțin endocrinologiei de graniță, cu numeroase implicații fiziopatologice și interdisciplinare, integrând date din mai multe specialități medicale: endocrinologie, oncologie, gastroenterologie, chirurgie, etc.

*Motivația alegerii* acestei teme se datorează faptului că fiziopatologia acestor tipuri tumorale este încă incomplet elucidată, reprezentând o provocare diagnostică și terapeutică datorită rarității și diversității fenotipice. Acestea pot secreta numeroase peptide și amine biologice active, putând determina comportamente biologice diferite și consecutiv având efecte metabolice și sistemice foarte diferite.

*Importanța și actualitatea temei* se reflectă în numărul crescător de articole științifice și studii clinice efectuate și publicate în literatura de specialitate recentă .

Cercetarea noastră vizează entități clinice rare, a căror caracterizare și analiză reprezintă o lucrare de pionierat la nivel național, încadrându-se în direcțiile de cercetare ale lumii medicale contemporane.

Incidența acestor tipuri particulare tumorale a crescut în ultima decadă de timp datorită metodelor moderne de diagnostic, cât și a informării medicilor cu privire la diagnosticarea și managementului clinic al acestora. Studiile epidemiologice au raportat că aceste tipuri tumorale au cuprins 1,25% din totalul afecțiunilor maligne iar incidența lor este în creștere cu aproximativ 6% pe an (Yao *et al.*, 2008; Leoncini *et al.*, 2017).

În momentul de față se cunoaște că tumorile neuroendocrine sunt mai frecvente decât adenocarcinoamele și deși au o rată mai lentă de creștere decât acestea, pot manifesta un caracter clinic mult mai agresiv (Dogan *et al.*, 2012) . Acestea se pot dezvolta oriunde în organismul uman, având în vedere prezența ubicuitară a celulelor neuroendocrine: hipofiză, tiroidă, paratiroide, tractul gastro-intestinal, pancreas, tractul bronho-pulmonar, glanda suprarenală, ganglionii simpatici, etc. În funcție de celulele neuroendocrine de origine, de localizare și de caracterul secretor, tabloul clinic poate varia semnificativ.

Simptomele sunt frecvent nespecifice sau absente, iar în peste 50 % din cazuri sunt metastatice în momentul diagnosticului, rezultând importanța stabilirii unor markeri specifici în diagnosticul precoce (Barakat, Meeran and Bloom, 2004; Gustafsson, Kidd and Modlin, 2008).

Cercetările în acest domeniu sunt în plină expansiune, întrucât se caută markeri specifici de diagnostic precoce, de identificare a potențialului malign , de creșterea acurateții diagnosticului și stabilirea unei strategii terapeutice țintite eficiente . Elucidarea acestora ar duce la îmbunătățirea prognosticului bolii, astfel crescând ratele de supraviețuire și calitatea vieții pacienților. Progresele studiilor genetice au avut un impact major în caracterizarea etiopatogeniei ereditare a feocromocitoamelor (Feo) și paraganglioamelor (Pgl). În anii 2000 se credea că doar 10% dintre acestea recunosc o cauză genetică, însă în prezent au fost descrise peste 18 gene, ale căror mutații conduc la dezvoltarea acestor tipuri tumorale în peste 30-40% dintre cazuri. În plus, studii de amploare vizează amprenta genetică a acestor tipuri tumorale, fiind o posibilă cheie fiziopatologică pentru evoluția ulterioară a terapiei medicale personalizate (Dahia, 2014; Mirica *et al.*, 2016).

Obiectivul principal al acestei lucrări este investigarea particularităților clinice, de diagnostic și de tratament în tumorile neuroendocrine, vizând Feo, Pgl și tumorile neuroendocrine gastroenteropancreatice (TNE GEP). Lucrarea de față își propune sistematizarea cunoștințelor prezente referitoare la aceste complexe tipuri tumorale, cu scopul de a îmbunătăți prognosticul pacienților prin rezultatele și concluziile studiului, contribuind la dezvoltarea unor strategii eficiente de diagnostic precoce și terapie adaptată fiecărui tip tumoral.

*Ipoteza de cercetare* a plecat de la premisa că TNE sunt un grup eclectic de entități clinice, care deși se aseamănă prin celulele de origine (celulele neuroendocrine ubiquitare), prin unele metode de diagnostic și tratament, acestea se diferențiază prin numeroase elemente fiziopatologice și clinice , al căror studiu și analiză ar putea evidenția particularități și corelații utile în stabilirea unor algoritmi individualizați de diagnostic și tratament, precum și în identificarea unor factori de prognostic.

*Metodologia cercetării științifice* a cuprins constituirea a trei loturi de studiu cu pacienți diagnosticați cu Feo, Pgl și TNE GEP , iar în mod complementar formarea a trei loturi de pacienți martori (controli) , respectiv un lot de subiecți sănătoși, un lot de pacienți cu tumori

suprarenale nesecretante și un lot de pacienți cu adenocarcinoame digestive de etiologie non-endocrină.

*Obiectivul științific general* al tezei doctorale a constat în identificarea caracteristicilor epidemiologice, clinice și paraclinice, de diagnostic și tratament ale pacienților cu trei tipuri diferite de TNE și analiza comparativă a datelor cu cele trei loturi de martori (controli).

*Obiectivele științifice specifice* au vizat atât evidențierea caracterelor comune tumorale, cât și punctarea particularităților de diagnostic și tratament.

*Caracterul interdisciplinar* al cercetării doctorale reiese din complexitatea studiului, fiind susținut de numeroșii factori clinici și paraclinici luați în considerare pentru cercetare, implicând numeroase specialități medicale care colaborează pentru diagnosticul și tratamentul acestor pacienți (endocrinolog, chirurg, anesteziat, oncolog, cardiolog, gastroenterolog, radiolog, etc).

Impactul științific potențial al rezultatelor acestui studiu doctoral este unul semnificativ, fiind printre puținele studii efectuate pe pacienții cu TNE, la nivel național.

*Teza este alcătuită din două părți:* partea generală, care prezintă statusul actual al cunoașterii asupra TNE și partea specială, constând în trei studii clinice, pentru fiecare în parte fiind detaliate metodologia de lucru, rezultatele, discuțiile și concluziile iar în final fiind sintetizate concluziile finale și contribuțiile personale. Așadar, în partea generală sunt prezentate sumarizat caracteristicile fiziopatologice ale sistemului neuroendocrin difuz, generalități despre TNE, particularitățile fiziopatologice, de diagnostic și tratament pentru Feo și Pgl, precum și pentru TNE GEP. În partea specială am realizat un studiu analitic observațional, retrospectiv desfășurat pe perioada anilor 2000-2017, cu includerea a 104 pacienți și 88 de subiecți martori (controli).

## II. CONTRIBUȚII PERSONALE

### **Ipoteza de lucru și obiectivele cercetării**

Obiectivul principal al acestei lucrări este investigarea particularităților clinice, de diagnostic și de tratament în tumorile neuroendocrine, vizând Feo, Pgl și TNE GEP.

Diagnosticul și opțiunile terapeutice diferă semnificativ în funcție de tipul tumoral, însă există markeri biologici comuni, specifici TNE, cum ar fi cromograninele (CgA fiind cea mai frecvent dozată), ENS, serotonină. CgA este o glicoproteină, fiind localizată în granulele secretorii dense ale celulelor neuronale și neuroendocrine, alături de hormoni, amine și peptide. Majoritatea studiilor și autorilor opinează asupra utilității semnificative a dozării CgA în diagnosticul, monitorizarea tratamentului și a riscului de recidivă pentru TNE. În plus, creșteri semnificative au fost raportate și în tumorile adrenocorticale benigne și alte neoplazii non-endocrine (neoplazii de sân, neoplazii de colon, hepatice, gastrice, etc), însă sunt necesare studii suplimentare care să elucideze aceste aspecte.

Prezenta lucrare își propune să contribuie la îmbunătățirea cunoștințelor și la standardizarea îngrijirii clinice în ceea ce privește diagnosticul, tratamentul și monitorizarea pacienților diagnosticați cu TNE, pentru a consolida cooperarea dintre pacienți și clinicieni, în beneficiul pacienților.

*Ipoteza cercetării* a pornit de la faptul că tumorile neuroendocrine sunt un grup heterogen de entități clinice, care deși împărtășesc caractere comune celulare neuroendocrine, diferă semnificativ prin tabloul clinic și consecințele sistemice, cu impact important asupra metodelor diagnostice, terapeutice și al prognosticului.

*Am pornit de la premisa* că analizând interrelațiile dintre particularitățile tumorale și studiind corelațiile între diverși parametri clinici și biologici, atât între loturile de studiu cât și comparativ cu loturile de martori (controli), se vor identifica noi date, utile în alcătuirea unor algoritmi de diagnostic și tratament.

*Scopul studiului* doctoral a fost de a analiza particularitățile tumorilor neuroendocrine (Feo, Pgl, TNE GEP) și de a identifica posibile corelații între diverși factori clinici și hormonal, cu impact asupra evoluției și prognosticului.

*Obiectivul general al tezei doctorale* a constat în evaluarea caracteristicilor epidemiologice, clinice și paraclinice, de diagnostic și tratament ale pacienților cu TNE și analiza comparativă a datelor cu loturile de martori (controli). În vederea studiului și îndeplinirii **obiectivului general**, am cercetat și am încercat să răspundem la următoarele întrebări:

- 1) există particularități epidemiologice, clinice și hormonale ale TNE?
- 2) se pot identifica particularități în diagnosticul și tratamentul TNE?
- 3) se pot identifica corelații între factorii biologici și clinici și implicațiile sistemice și metabolice ale TNE?
- 4) se pot identifica factorii de prognostic și rata de recidivă în TNE?
- 5) care este puterea diagnostică a dozării cromograninei A în raport cu alți biomarkeri în diagnosticarea TNE ?
- 6) care este utilitatea clinică a dozării CgA în tumorile suprarenale nesecretante și în ADK digestive ?

### **Direcții de cercetare**

Pentru a realiza obiectivele cercetării doctorale am alcătuit următoarele studii:

Studiul 1: Evaluarea și prezentarea particularităților epidemiologice, clinice, biologice, diagnostice și de tratament în cazul Feo

Studiul 2: Evaluarea și prezentarea particularităților epidemiologice, clinice, biologice, diagnostice și de tratament în cazul Pgl

Studiul 3: Evaluarea și prezentarea particularităților epidemiologice, clinice, biologice, diagnostice și de tratament în cazul TNE GEP

### **Metodologia generală a cercetării**

Lotul general de studiu de 104 pacienți a fost format din 3 loturi, diferențiate după diagnostic, dar făcând parte din grupa TNE, respectiv 69 pacienți diagnosticați cu Feo, 16 pacienți diagnosticați cu Pgl și 19 pacienți cu TNE GEP.

Lotul general de 88 de subiecți martori (controli) a fost grupat în trei categorii complementare fiecărui lot de studiu astfel: 38 pacienți diagnosticați cu tumori suprarenale nesecretante (TSNS), 14 pacienți diagnosticați cu adenocarcinoame digestive (ADK) non-endocrine și 36 de pacienți martori (controli) sănătoși.

Am efectuat colectarea retrospectivă a datelor pacienților diagnosticați și tratați de Feo, Pgl și TNE GEP, din foile clinice de observație și din dosarele electronice ale pacienților, din arhiva I.N.E.C.I.Parhon București. Astfel au fost colectate datele pacienților din loturile de studiu pentru Feo, Pgl, TNE GEP și datele pacienților din loturile de martori (controli) respectiv lotul TSNS și lotul subiecților sănătoși. Pentru pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală curativă (Feo, Pgl, TNE GEP) , datele au fost consemnate preoperator (la momentul diagnosticului) și post-operator (la 2-4 săptămâni).

Pentru constituirea lotului de martori (controli) de adenocarcinoame (ADK) digestive de cauza non-endocrină, s-au prelevat probe de ser de la pacienți diagnosticați cu neoplazii digestive (gastrice, pancreatice, colonice ) preoperator și postoperator la 7 zile, de la pacienții internați în secția de Chirurgie 1 a Spitalului Clinic de Urgență București. Probele de ser au fost transportate în condiții de siguranță și control al temperaturii și ulterior prelucrate în Laboratorul de Cercetare Științifică din cadrul I.N.E.C.I.Parhon București, pentru analiza concentrației serice a Cg A pre și postoperator.

În ceea ce privește alcătuirea lotului martor (control) format din subiecți sănătoși (controli), acesta a fost format din pacienți evaluați în I.N.E.C.I.Parhon București, pentru screening-ul diverselor afecțiuni, pacienții nefiind diagnosticați cu patologii cronice, endocrine sau neoplazice și nici nu urmau o medicație cronică. Aceștia le-au fost recoltate probe de ser , care au fost ulterior prelucrate pentru dozarea CgA și a analizelor biochimice uzuale în Laboratorul de Cercetare Științifică din cadrul I.N.E.C.I.Parhon București.

### **Protocol general**

Studiul doctoral a constat în analiza observațională , retrospectivă a dosarelor medicale scrise și electronice ale pacienților diagnosticați cu Feo, Pgl, TNE GEP și TSNS. Astfel au fost înregistrate într-o bază de date, numeroase date privind antecedentele patologice personale și familiale, datele antropometrice, demografice, rezultatele testelor bio-umorale și hormonale, investigațiile imagistice, rapoartele chirurgicale, rezultatele anatomo-patologice, imunohistochimice, datele din evaluarea cardiologică și oftalmologică preoperatorie și rezultatele screening-ului genetic în cazul în care acestea au fost disponibile. S-au urmărit de asemenea durata de timp de la apariția simptomelor și până la diagnosticul corect și durata medie de monitorizare a pacientului (exprimată în număr de ani).

Prognosticul și evoluția clinică au fost analizate prin rata de supraviețuire generală, definită ca intervalul de timp de la diagnosticul tumorii și intervenția chirurgicală curativă, până la momentul posibilului deces, indiferent de recidivă loco-regională sau la distanță a bolii și prin rata de recidivă loco-regională sau la distanță.

Este de menționat că s-au luat în considerare numai decesele pacienților care au survenit în contextul bolii de bază sau în urma complicațiilor metastazelor loco-regionale sau la distanță.

Având în vedere originea embriologică comună, lotul de Feo a fost analizat comparativ cu lotul de Pgl și cu două loturi de martori (controli) formați din : lotul de TSNS și lotul de martori (controli) sănătoși. Consecutiv, lotul de studiu al TNE GEP a fost analizat comparativ cu lotul de martori (controli) alcătuiți din pacienții cu ADK digestive și lotul de martori (controli) sănătoși.

### **Parametrii analizați**

#### **A. Indicatori antropometrici:**

- a. Date de demografie: vârsta, genul feminin sau masculin, mediul de proveniență: rural/urban
- b. Date clinice: antecedente personale patologice, antecedente heredocolaterale, semne și simptome clinice, etiologia genetică sau sporadică a bolii și asocierea de alte tumori
- c. Stilul de viață: statusul de fumător sau nefumător
- d. Determinarea greutateii corporale (exprimată în kilograme) și a înălțimii (exprimată în centimetri), folosind dispozitive standard , în vederea calculării indicelui de masă corporală IMC (exprimat în kilogram/metru pătrat) conform formulei : raportul dintre greutate (în kilograme) și înălțime (exprimată în metri pătrați). Conform OMS, un indice de masă corporală cuprins sub 18.5 kg/m<sup>2</sup> este considerat caracteristic subponderalității, între 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> este asociat normoponderalității, între 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> coincide supraponderalității, 30-34.99 kg/m<sup>2</sup> definește obezitatea gradul I, 35-39.9 kg/m<sup>2</sup> semnifică obezitate gradul II iar un indice de masă corporală peste 40 kg/m<sup>2</sup> corespunde obezitității morbide.

#### **B. Indicatori paraclinici:**

##### **1. Testele biochimice:**

-glicemia a jeune (valori de referință 70-100mg/dl) și hemoglobina glicată (valori de referință 4.8-5.9 %) : aceasta s-a efectuat pe aparat Sysmex CA 1500™ Siemens Healthcare Global™

-lipidograma: colesterol total (valori de referință 0-200mg/dl), trigliceride (valori de referință 50-200mg/dl), fiind determinate pe aparat Konelab 60I Prime™ Thermo FisherScientific™.

## 2. Evaluările hormonale

**-funcția suprarenală** : dozarea metanefrinelor (valori de referință 10-90pg/ml) și normetanefrinelor libere plasmatice (valori de referință 15-180 pg/ml) prin metoda ELISA de tip competitiv folosind kit ELISA de la LDN GmbH și dozarea metanefrinelor (valori de referință 50-350ug/24ore) și normetanefrinelor urinare (100-600ug/24ore) prin metoda cromatografiei de lichide sub înaltă presiune (HPLC); dozarea nivelurilor plasmatice de aldosteron și renină (valori de referință 40-310 pg/ml respectiv 2.64-27.66 ng/ml) prin metoda imunochimică cu detecție prin chemiluminiscență, evaluarea cortizolului plasmatic(valori de referință 6.2-19.4microgram/dl) și ACTH-ului (valori de referință 3-66 pg/ml) prin metoda imunochimică cu detecție prin chemiluminiscență, folosind kituri Elabscience® și Phoenix Pharmaceuticals®.

- **dozarea markerilor specifici tumorilor neuroendocrine**: evaluarea CgA serice (valori de referință 20-100ng/ml) prin metoda ELISA folosind kit ELISA de la LDN GmbH, dozarea ENS (valori de referință 0-12ng/ml) prin metoda imunochimică cu detecție prin chemiluminiscență, dozarea serotoninei serice (valori de referință 80-450 ng/ml) și a metabolitului său urinar 5HIAA (valori de referință1-10 mg/24 ore) prin metoda HPLC

-dozarea antigenului carcinoembrionar (valori de referință <3.0 ng/mL pentru nefumători și <5.0 ng/mL pentru fumători), insulinemiei (valori de referință<20 uU/ml) , gastrinemiei (valori de referință<100 pg/ml), peptid C (valori de referință 0.8-3.1ng/ml) prin tehnica imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA).

## C. Indicatori imagistici:

Tomografia computerizată abdominală și pelvină a fost efectuată în scopul diagnosticului sau în scopul monitorizării postoperatorii.

Parametrii analizați au fost: dimensiunile tumorale, localizarea, invazia limitrofă, prezența determinărilor secundare, caracterele imagistice caracteristice fiecărui tip tumoral (gradul de vascularizație, zone de necroză intratumorală, zone chistice, zone de hemoragie, calcificări intratumorale, infiltrarea țesuturilor adiacente). De asemenea au fost notate rezultatele și tipul investigațiilor imagistice din foile de observație ale pacienților.

#### **D. Indicatori cardiovasculari**

-Electrocardiograma în 12 derivații- efectuată cu ajutorul unui aparat EKG de către personal specializat, folosind următorii parametrii: ritmul, morfologia și durata undelor și complexelor specifice

-Măsurarea tensiunii arteriale cu ajutorul unui tensiometru electronic de braț Omron M7 Intelli IT , în vederea stabilirii prezenței și gradului hipertensiunii arteriale

-Notarea din foaia de observație clinică a diagnosticelor de : insuficiență cardiacă congestivă (ICC), hipertrofie de ventricul stâng (HVS) , tulburări de ritm cardiac, prezența unor urgențe hipertensive sau a unor evenimente cerebrovasculare acute (infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, encefalopatia hipertensivă, disecția de aortă) și evaluarea gradului de retinopatie hipertensivă stabilit în urma evaluării oftalmologice efectuate la diagnostic.

**E. Examinarea histopatologică** macroscopică, microscopică și imunohistochimică a piesei de excizie tumorală efectuată de către un medic anatomopatolog, folosind parametrii imunohistochimici de caracterizare a tumorilor neuroendocrine (CgA pozitiv, sinaptofizină pozitiv), evaluarea indicelui de proliferare Ki67, a numărului de mitoze observat în 10 câmpuri de examinare microscopică. În plus pentru TNE GEP s-au luat în considerare următorii parametrii histopatologici: gradul tumoral conform clasificării OMS 2010 și stadializarea TNM a TNE GEP impusă de criteriile ENETS.

**F. Investigarea tipului de tratament chirurgical** (clasic/laparoscopic), chirurgie curativă, urmărind tipul de complicații intraoperatorii sau postoperatorii.

**G. Evaluarea tipului de tratament non-chirurgical** urmat de către pacient, printre care terapia cu analogi de somatostatină, tipul de tratament chimioterapic sau de radioterapie.

**H. Evaluarea prognosticului și evoluției clinice a pacienților** prin monitorizarea generală și prin evaluarea apariției recidivei loco-regionale sau la distanță.

## STUDIUL 1 –FEOCROMOCITOAME

Ipoteza de lucru a derivat din considerentul cunoscut că Feo aparțin grupului de TNE cu origine neurală , alături de Pgl, neuroblastoame, etc. Deși este recunoscut în literatura medicală de specialitate că Feo și Pgl împart unele caractere comune referitoare la etiopatogenie, anatomopatologie, căi moleculare de tumorigeneză, metode de diagnostic și tratament, acestea se pot individualiza prin tabloul clinic, fenotipul secretor, consecințele metabolice, sistemice și potențialul metastatic . În plus, utilitatea dozării CgA în diagnosticul și monitorizarea Feo reprezintă un subiect îndelung analizat în literatura de profil.

Studiul a cuprins colectarea datelor și includerea a **69 pacienți** evaluați, diagnosticați și tratați de Feo de etiologie sporadică sau genetică. S-au investigat numeroși parametrii clinici, paraclinici, metodele de diagnostic și tratament, precum și rata de supraviețuire globală și rata recidivelor locale sau la distanță.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- exprimarea consimțământului informat al pacienților
- pacienți diagnosticați clinic, hormonal, imagistic și histopatologic cu Feo sporadic sau în cadrul unui sindrom genetic
- date complete privind diagnosticul clinic, hormonal, imagistic, abordarea chirurgicală, date anatomo- patologice, imunohistochimice, evoluția post-operatorie

Criterii de excludere:

- lipsa exprimării consimțământului informat al pacienților
- date incomplete în fișele de observație clinică ale pacienților
- pacienți la care examenul histopatologic nu a confirmat diagnosticul de Feo

## Rezultate Feo

### Corelații între parametrii clinici, hormonal și tumorali preoperator

Referitor la corelația privind nivelurile serice ale Cg A preoperator cu dimensiunea tumorală a Feo, rezultatele analizei statistice au indicat o asociere pozitivă, cu înaltă semnificație statistică ( $P < 0.0001$ ,  $r = 0.86$ ), fiind redat grafic în Fig.II.1.

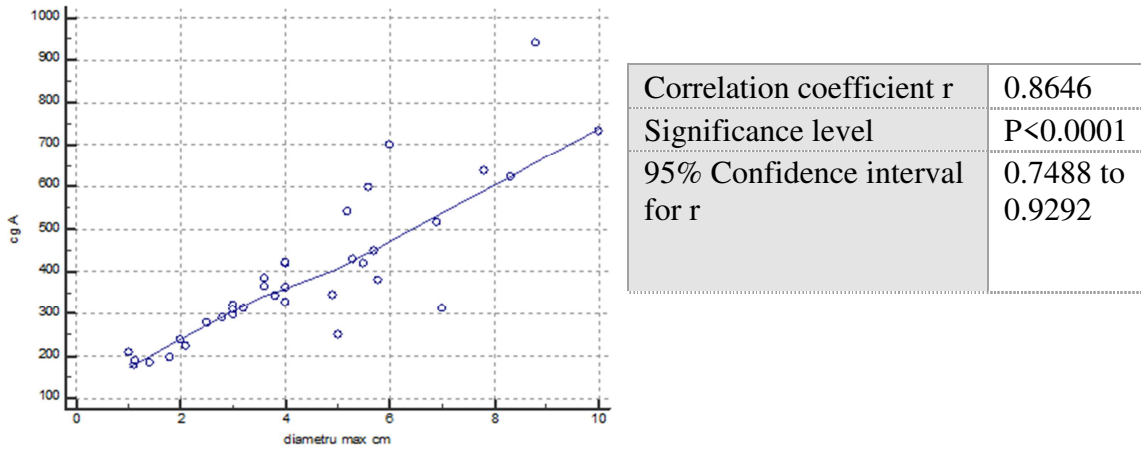


Fig.II.1. Corelația CgA și dimensiunea tumorală în lotul de Feo

### Analiza puterii diagnostice a Cg A comparativ cu metanefrinele și normetanefrinele plasmatice pentru Feo

Referitor la sensibilitatea și specificitatea metanefrinelor plasmatice pentru diagnosticul Feo, fiind redat grafic în Fig.II.2, rezultatele analizei statistice au indicat că o valoare cut-off a metanefrinelor plasmatice  $> 58$  pg/ml are o sensibilitate de 94.2% și o specificitate de 100% pentru diagnosticul Feo, fiind înalt semnificativ statistic ( $p < 0.0001$ ) și  $AUC = 0.970$ .

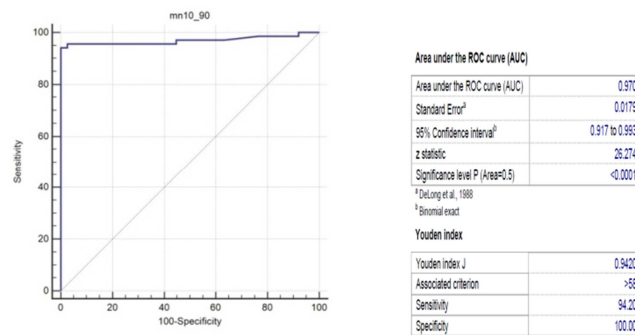


Fig.II.2. Sensibilitatea și specificitatea metanefrinelor în diagnosticul Feo

Similar, analizând sensibilitatea și specificitatea normetanefrinelor plasmatiche pentru diagnosticul Feo, fiind ilustrat în Fig.II.3, rezultatele au indicat că o valoare cut-off a normetanefrinelor plasmatiche > 72 pg/ml are o sensibilitate de 98.55% și o specificitate de 100% pentru diagnosticul Feo, cu înaltă semnificație statistică ( $p < 0.0001$ ) și  $AUC = 0.990$ .

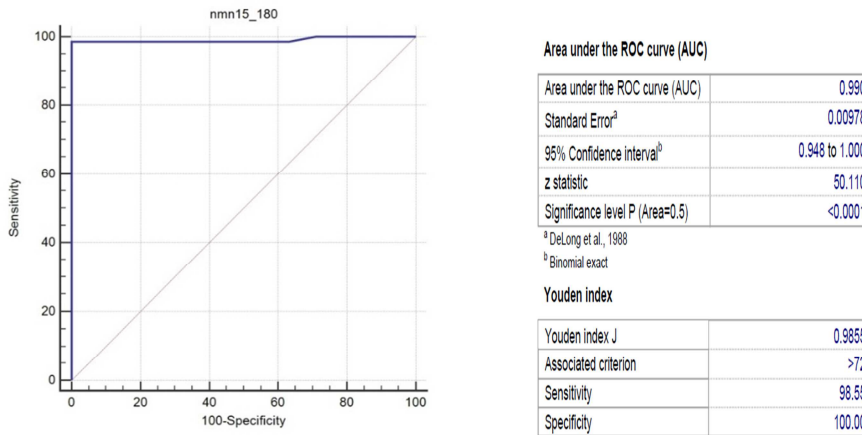


Fig.II.3.Sensibilitatea și specificitatea normetanefrinelor în diagnosticul Feo

Adițional, combinând metanefrinele și normetanefrinele plasmatiche ca element diagnostic, nu sunt diferențe semnificative statistice între cele două curbe ROC ( $p = 0.31$ ), sugerând o putere diagnostică similară din punct de vedere statistic, conform Fig.II.4.

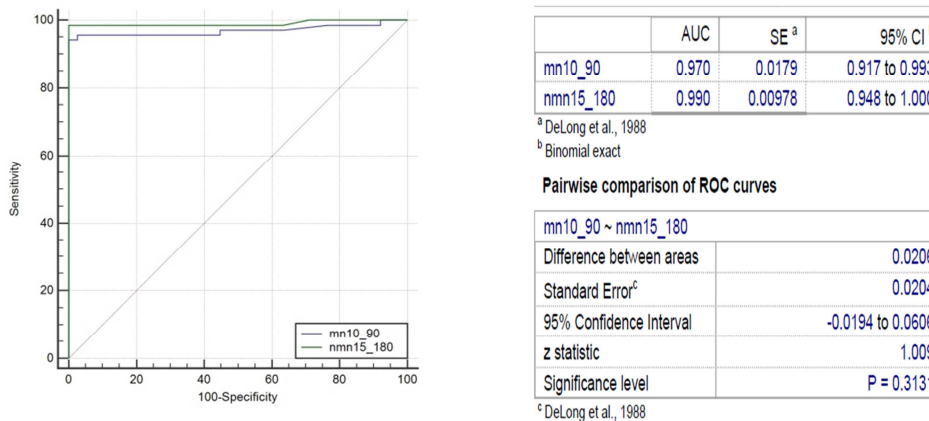
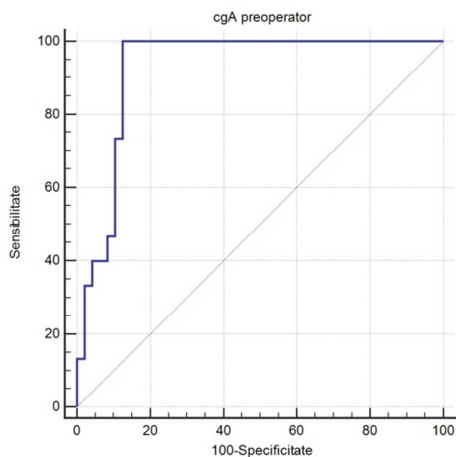


Fig.II.4.Sensibilitatea și specificitatea metanefrinelor și normetanefrinelor în diagnosticul Feo

Analizând sensibilitatea și specificitatea CgA pentru diagnosticul Feo, conform Fig.II.5., am obținut o sensibilitate de 100% pentru valori cut-off ale  $CgA > 197$  ng/ml și o specificitate de 87.5%, cu înaltă semnificație statistică ( $p < 0.0001$ ) și  $AUC = 0.926$ .



#### Area under the ROC curve (AUC)

Area under the ROC curve (AUC)	0.926
Standard Error <sup>a</sup>	0.0325
95% Confidence interval <sup>b</sup>	0.832 to 0.977
z statistic	13.120
Significance level P (Area=0.5)	<0.0001

<sup>a</sup> DeLong et al., 1988

<sup>b</sup> Binomial exact

#### Youden index

Youden index J	0.8750
Associated criterion	>197
Sensitivity	100.00
Specificity	87.50

Fig.II.5. Sensibilitatea și specificitatea CgA pentru diagnosticul Feo

### Concluzii Feo

1. Am înregistrat o predominanță a pacienților de sex feminin, cu o vârstă medie de debut a Feo de 46.43 de ani , cu un vârf de incidență în decada a patra de vârstă
2. Cele mai frecvente semne și simptome clinice care au alcătuit tabloul clinic au fost următoarele: hipertensiune arterială, cefaleea și palpitațiile
3. Metodele imagistice cele mai utilizate pentru diagnosticul Feo au fost CT, RMN și ecografia abdominală, identificând un diametru mediu tumoral de 4.75cm iar localizarea cea mai frecventă fiind la nivelul adrenalei drepte
4. Chirurgia laparoscopică a fost principala opțiune terapeutică
5. Am obținut date semnificative statistic în privința diferențelor pre și postoperatorii pentru următorii parametrii hormonali și neuroendocrini: CgA, ENS , metanefrine și normetanefrine plasmatic, metanefrinele și normetanefrinele urinare
6. Dinamica valorilor tensiunii arteriale sistolice, parametrilor metabolici (glicemie, HbA1c, colesterol total, trigliceride) și prevalențele tulburărilor glicemice și ale sindromului metabolic au înregistrat scăderi semnificative postoperator
7. Dimensiunile tumorale ale Feo sunt interdependente cu nivelurile serice ale Cg A, ENS, ale metanefrinelor și normetanefrinelor plasmatic și urinare

8. În privința corelațiilor interhormonale, nivelurile ENS serice se corelează semnificativ cu nivelurile normetanefrinelor plasmatică iar nivelurile CgA serice se corelează cu nivelurile metanefrinelor plasmatică și urinare
9. Media TA sistolice este semnificativ crescută în cazul pacienților cu Feo ce asociază anomalii de segment ST-T, HVS sau retinopatie hipertensivă
10. Pacienții cu Feo și ICC prezintă niveluri crescute semnificativ ale metanefrinelor urinare iar subiecții cu HVS asociază niveluri crescute ale metanefrinelor plasmatică
11. Tulburările glicemice (diabet zaharat sau prediabet) și sindromul metabolic apar frecvent la pacienții cu vârstă înaintată, în timp ce sexul masculin se asociază frecvent cu sindromul metabolic
12. Pacienții care au asociat boala metastatică au înregistrat o rată de supraviețuire mai mică și niveluri semnificativ crescute ale CgA , normetanefrinelor plasmatică și ENS iar analiza statistică nu a atins pragul semnificației statistice în privința dimensiunilor și localizării tumorilor ca factori de prognostic negativ
13. Cea mai bună putere diagnostică pentru Feo o dețin normetanefrinele plasmatică (AUC=0.99), urmat de metanefrine plasmatică (AUC=0.97) și CgA (AUC=0.92)
14. Valoarea medie a CgA a diferit semnificativ statistic între loturi, cea mai ridicată valoare fiind înregistrată pentru Feo, urmat de Pgl, TSNS și martorii sănătoși

## Studiul 2 Paraganglioame

### Ipoteza de lucru și obiective specifice

*Ipoteza de lucru* a fost inițiată pornind de la accepțiunea universală că Pgl se integrează în grupul TNE neurale împreună cu Feo, neuroblastoame, etc. Este cunoscut că Pgl și Feo împărtășesc același profil genetic, secretor și opțiuni de management clinic, însă se pot diferenția prin numeroase elemente, cum ar fi simptomatologia, reflexia sistemică și metabolică și capacitatea de metastazare. Adicional , utilitatea dozării markerilor neuroendocrini (CgA ) în diagnosticul Pgl reprezintă un subiect îndelung cercetat în literatura de specialitate.

Studiul 2 a cuprins evaluarea și includerea datelor medicale a **16 pacienți** diagnosticați, tratați și monitorizați de Pgl.

Criterii de includere:

- exprimarea consimțământului informat al pacienților
- pacienți diagnosticați clinic, hormonal, imagistic și histopatologic cu Pgl sporadice sau în cadrul unui sindrom genetic
- date complete privind diagnosticul clinic, hormonal, imagistic, abordarea chirurgicală, date anatomo- patologice, imunohistochimice, evoluția post-operatorie

Criterii de excludere:

- lipsa exprimării consimțământului informat al pacienților
- date incomplete în fișa de observație clinică a pacienților
- pacienți la care examenul histopatologic nu a confirmat diagnosticul de Pgl

## Rezultate Pgl

### Analiza corelațiilor dintre parametrii clinici, hormonal și tumoral preoperator

Valoarea medie a CgA preoperator în lotul de Pgl a fost de  $279.35 \pm 83.38$  ng/ml, iar valoarea acestui biomarker neuroendocrin s-a corelat pozitiv cu dimensiunea tumorală ( $P=0.0043$ ,  $r=0.6$ ), așa cum reiese din figura II.6

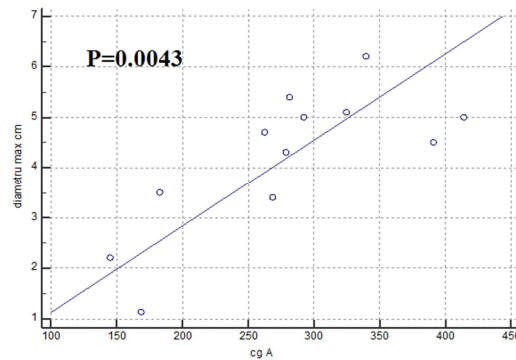


Fig.II.6.Corelația între valoarea CgA preoperator și dimensiunea tumorală în lotul dePgl

## Concluzii Pgl

Din analiza statistică a lotului de Pgl se pot extrage următoarele concluzii:

1. Repartiția pe sexe a indicat o predominanță a sexului feminin cu o vârstă medie de  $42.38 \pm 10.3$  ani și cu un maxim al incidenței în decada a patra de vârstă
2. Tabloul clinic al Pgl a fost alcătuit în principal din HTA , angină pectorală și palpitații
3. Cea mai frecventă metodă imagistică utilizată a fost CT, urmat de RMN și ecografia de regiune cervicală iar în privința localizării, cele mai frecvente Pgl au fost situate la nivelul abdomenului, dintre care cele mai frecvente Pgl abdominale fiind juxtaadrenale sau la nivelul organului Zuckerkandl, înregistrându-se un diametrul tumoral mediu de  $4.1 \pm 1.4$ cm
4. Variația postoperatorie a CgA, NSE, metanefrinelor și normetanefrinelor a înregistrat scăderi semnificative
5. Dinamica parametrilor metabolici pre și postoperator (colesterol total seric, trigliceride, hemoglobină glicată) precum și prevalențele tulburărilor glicemice și ale sindromului metabolic nu a înregistrat reduceri semnificative statistic
6. Variațiile glicemiei a jeune și ale TA sistolice pre și postoperator au fost semnificative statistic, în sensul reducerii acestora
7. Valorile CgA, ENS, normetanefrinelor plasmaticice și urinare s-au corelat pozitiv semnificativ statistic cu dimensiunea tumorală a Pgl
8. Afectarea cardiacă în general s-a corelat semnificativ statistic cu nivelurile urinare ale normetanefrinelor urinare, însă la limita semnificației cu valoarea maximă a TA sistolice
9. În privința corelațiilor interparametrice, valoarea CgA s-a corelat pozitiv cu nivelurile normetanefrinelor plasmaticice și urinare, în timp ce ENS s-a corelat numai cu nivelurile normetanefrinelor plasmaticice
10. Prezența tulburărilor glicemice în momentul diagnosticului s-a corelat pozitiv semnificativ statistic cu vârsta de debut, implicând o vârstă medie mai crescută a pacienților ce asociau Pgl și disglucemii
11. Rata recidivei a fost mai ridicată pentru cazurile cu indicele  $Ki67 > 5\%$  și  $Ki67 > 10\%$ , putând fi considerați factori de prognostic negativ în timp ce pentru nivelurile hormonale nu s-a atins pragul semnificației statistice
12. CgA a dovedit o putere diagnostică mai bună decât a normetanefrinelor și metanefrinelor plasmaticice în diagnosticul Pgl

### **Studiul 3 TNE gastroenteropancreatice**

#### **Ipoteza de lucru . Obiective specifice**

Ipoteza de lucru a pornit de la premisa că TNE GEP cuprind o mare varietate de tipuri tumorale, a căror origine comună în celulele neuroendocrine larg distribuite de-a lungul tractului digestiv, va permite identificarea unor elemente comune , utile în diagnosticul, tratamentul și monitorizarea pacienților cu această patologie. Rolul CgA în diagnosticul și monitorizarea TNE GEP este confirmat de studii recente iar utilitatea dozării CEA este controversată. Adicional, studiul rolului CgA în ADK digestive reprezintă un subiect de interes în literatură de specialitate.

Studiul 3 a cuprins evaluarea și includerea datelor a **19 pacienți** diagnosticați și tratați de tumori neuroendocrine gastroenteropancreatice.

Criterii de includere :

- exprimarea consimțământului informat al pacienților
- pacienți diagnosticați clinic, hormonal, imagistic și histopatologic cu TNE GEP
- date complete privind diagnosticul clinic, hormonal, imagistic, abordarea chirurgicală, date anatomo- patologice, imunohistochimice, evoluția post-operatorie

Criterii de excludere:

- exprimarea consimțământului informat al pacienților
- date incomplete în fișa de observație clinică a pacienților
- pacienți la care examenul histopatologic nu a confirmat diagnosticul de TNE GEP

### **Rezultate TNE GEP**

#### **Corelații între parametrii clinici, biologici și tumorali preoperator**

Analizând relația dintre nivelurile serice ale CgA și prezența bolii metastatice hepatice în general (Fig.II.7), am identificat o diferență semnificativă statistic ( $p=0.01$ ,  $f\text{-ratio}=7.66$ ) între concentrațiile de CgA astfel: în cazurile de TNE GEP ce asociau boală metastatică hepatică nivelurile CgA au atins niveluri de  $1070.16 \pm 838.12$  ng/ml ( $n=6$ ), fiind substanțial mai ridicate decât în cazurile de TNE GEP fără determinări secundare la care media CgA a atins valoarea medie de  $420.30 \pm 166.39$  ng/ml ( $n=13$ ).

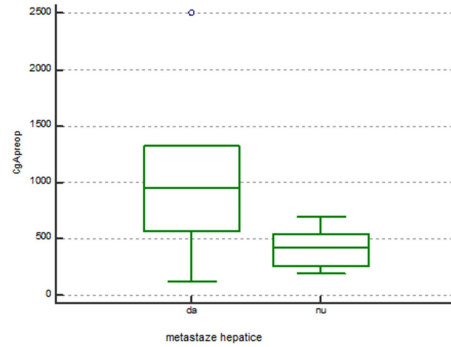


Fig.II.7. Comparația nivelurilor de CgA în funcție de prezența metastazelor hepatice în lotul de TNE GEP

### Concluzii TNE GEP

1. În lotul de studiu TNE GEP am înregistrat o preponderență a pacienților de sex masculin, o vârstă medie de  $46.84 \pm 11.58$  de ani și un vârf de incidență în decada a cincea de vârstă
2. Tabloul clinic la diagnostic a cuprins în principal dureri abdominale, scădere ponderală și diaree
3. Cele mai folosite metode imagistice au fost CT, RMN și ecografie abdominală în proporție iar în privința localizărilor tumorale, am obținut o egalitate a distribuției între pancreas și intestinul subțire, cu o dimensiune tumorală medie de  $3.47 \pm 1.35$  cm
4. Cea mai întâlnită metodă de tratament adoptată în primă instanță a fost intervenția chirurgicală iar în privința tratamentelor non-chirurgicale, cea mai utilizată terapie a fost administrarea de analogi de somatostatină, urmată de tratamentele chimioterapice, respectiv radioterapeutice
5. Nivelurile CgA și ENS ale pacienților cu TNE GEP cu determinări secundare hepatice sunt semnificativ crescute, comparativ cu cei fără boală metastatică
6. Am identificat corelații pozitive semnificative statistic între nivelurile plasmatice al CgA, serotoninei și cele ale 5HIAA, însă nu am atins pragul semnificației în privința dimensiunilor tumorale cu niciun parametru biologic
7. Nivelurile CgA s-au corelat la limita semnificației statistice cu gradul de invazie tumorală clasificat prin criteriile TNM și cu gradul de diferențiere histologică (G1, G2)
8. Variațiile CgA, ENS, serotoninei serice și 5HIAA urinar au înregistrat scăderi postoperatorii semnificative statistic pentru lotul de TNE GEP, în contrast cu variația CEA care a fost ne semnificativă

9. Analiza statistică nu a indicat date semnificative referitoare la asocierile dintre sex, vârstă peste 50 de ani, localizare, caracter funcțional, dimensiune tumorală și rata recidivei, astfel neputându-i considera factori de prognostic negativ
10. CgA este un marker mai bun în diagnosticul TNE GEP comparativ cu CEA, însă fără atingerea pragului de semnificație statistică
11. Valorile CgA în momentul diagnosticului au fost semnificativ crescute în lotul TNE GEP comparativ cu loturile de ADK digestive și martori sănătoși iar variațiile pre și postoperatorii ale CgA în cazul TNE GEP și ADK digestive au fost semnificative statistic
12. Valoarea CgA este semnificativ crescută în cazul ADK digestive, comparativ cu valorile CgA ale martorilor sănătoși

### **Concluzii finale și contribuții personale**

Analiza rezultatelor identificate în cadrul celor 3 studii ale tezei doctorale mi-au permis concluzionarea următoarelor afirmații:

1. În privința caracteristicilor epidemiologice, sexul feminin este dominant în randul Feo și Pgl, cu excepția cazului TNE GEP în care predomină pacienții de sex masculin. În timp ce Feo și Pgl au un vârf de incidență în decada a patra a vârstă, TNE GEP se manifestă frecvent în decada a cincea de vârstă
2. HTA și palpitațiile domină tabloul clinic al Feo și Pgl iar durerile abdominale și scăderea ponderală sunt caracteristice TNE GEP
3. Tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară sunt cele mai utilizate metode de diagnostic imagistic în cazul tuturor TNE, detectând dimensiuni tumorale mai crescute în cazul Feo și Pgl comparativ cu TNE GEP
4. Chirurgia prin abord laparoscopic este prima opțiune de tratament în cazul tuturor TNE
5. Dimensiunile tumorale ale Feo sunt în corelație pozitivă semnificativă statistic cu nivelurile serice ale CgA, ENS, metanefrinelor, normetanefrinelor plasmaticice și urinare în timp ce dimensiunile Pgl se corelează semnificativ cu nivelurile serice ale CgA, ENS și ale normetanefrinelor plasmaticice și urinare. Dimensiunile TNE GEP nu se asociază semnificativ statistic cu niciun parametru biologic
6. CgA prezintă valori crescute în toate cazurile de TNE (Feo, Pgl, TNE GEP), valoarea cea mai crescută înregistrându-se în cazul TNE GEP
7. În cazul Feo, TA sistolică ridicată este semnificativ asociată cu anomaliiile de segment ST-T, HVS și retinopatia hipertensivă
8. Pacienții cu Feo ce asociază ICC prezintă niveluri semnificativ crescute ale metanefrinelor urinare, în timp ce nivelurile metanefrinelor plasmaticice sunt frecvent crescute la subiecții cu Feo și HVS
9. În cazul bolii metastatice asociate Feo valorile CgA, normetanefrinelor plasmaticice și ENS au valori semnificativ crescute iar TNE GEP prezintă valori semnificativ crescute ale CgA și ENS în cazul asocierii bolii metastatice, în special în prezența metastazelor hepatice
10. Feo au cel mai mare impact asupra metabolismului glucidic, lipidic și în privința TA sistolice, înregistrându-se reduceri semnificative postoperator în comparație cu Pgl

11. Pacienții cu Feo sau Pgl ce dezvoltă tulburări glicemice și sindrom metabolic au frecvent vârste înaintate iar pacienții de sex masculin au asociat frecvent sindrom metabolic
12. Recidiva a fost semnificativ crescută în cazul Pgl cu indicele Ki67>5% și Ki67>10% putând fi considerat un factor de prognostic negativ. În cazul Feo nu s-a atins pragul semnificației statistice în cazul dimensiunilor și localizării tumorale; de asemenea în cazul TNE GEP niciun parametru nu a atins pragul semnificației statistice în estimarea capacității de recidivă
13. Cea mai bună performanță diagnostică pentru Feo o dețin metanefrinele și normetanefrinele plasmatice, în timp ce pentru diagnosticul Pgl, CgA are o putere diagnostică mai mare decât a metanefrinelor și normetanefrinelor plasmatice. În cazul TNE GEP, CgA are o putere diagnostică mai bună comparativ cu CEA, însă fără semnificație statistică
14. Valoarea CgA este semnificativ mărită în TSNS comparativ cu martorii sănătoși și similar aceasta este semnificativ crescută în ADK digestive în contrast cu subiecții sănătoși

Rezultatele studiului doctoral se aliază celor din literatura de specialitate într-o proporție majoritară, oferind date importante despre caracteristicile epidemiologice, clinice și biologice ale TNE făcând posibilă clarificarea unor elemente din istoria lor naturală, precum și conturarea implicațiilor fiziopatologice și a particularităților de diagnostic și tratament ale acestora. Considerăm că sunt necesare studii suplimentare efectuate pe cohorte mai mari de pacienți cu TNE pentru clarificarea mecanismelor exacte fiziopatologice cu impact asupra tumorigenezei și studierea corelațiilor dintre factorii clinici, biologici și tumorali ce determină evoluția și prognosticul pacienților.

## **Originalitatea și contribuții inovative ale tezei**

Studiul nostru care a vizat studiul unei patologii heterogene neuroendocrine, cu identificarea particularităților de diagnostic și tratament, se remarcă prin anumite aspecte de originalitate. În primă instanță, din cunoștințele noastre, este primul studiu efectuat la nivel național care să cuprindă o cohortă alcătuită din trei tipuri diferite de TNE, care să fie investigate individual și în comparație cu loturi de martori controli complementare fiecărui tip tumoral. În plus, un alt element de originalitate îl reprezintă evaluarea multiparametrică, efectuată în dinamică precum și studiul corelațiilor biologice, clinice și tumorale. Adițional, un alt element de originalitate îl constituie evaluarea sensibilității și specificității CgA în comparație cu metanefrinele și normetanefrinele plasmaticice pentru diagnosticul Feo și Pgl, precum și în comparație cu CEA pentru diagnosticul TNE GEP. Este de remarcat dozarea CgA în cadrul unor loturi populaționale fără patologie endocrină (ADK digestive) și în cadrul unor TSNS pentru care nu se cunoaște până în prezent rolul jucat de această glicoproteină.

Contribuția inovativă a tezei este susținută de abordarea comună a unui grup variat de TNE și comparația cu alte tipuri de patologii înrudite, încercând să ofere o imagine de ansamblu asupra unei patologii foarte complexe.

În perspectivă, ne dorim implementarea unor algoritmi de diagnostic comuni tuturor tipurilor de TNE, cu individualizarea managementului clinic prin biomarkeri specifici în funcție de suspiciunea clinică. În plus, este de dorit ca screening-ul genetic al tuturor pacienților diagnosticați cu TNE și în mod deosebit al celor cu Feo și Pgl, să fie o metodă diagnostică disponibilă în instituțiile medicale românești, pentru reducerea mortalității și morbidității specifice. De asemenea, urmărind trendurile sistemelor medicale internaționale, este recomandabil ca datele complete ale pacienților diagnosticați cu această patologie să fie arhivate într-un registru național și în plus ar fi necesară dezvoltarea unui centru național de excelență în diagnosticul și tratamentul TNE din România, similar celor deja existente în țările Uniunii Europene. Considerăm că prin rezultatele obținute, lucrarea de față contribuie la sistematizarea și actualizarea cunoștințelor referitoare la aceste complexe tipuri tumorale, participând la îmbunătățirea metodelor de diagnostic și implicit a prognosticului pacienților noștri.

**Limitele studiului** reies din numărul scăzut de pacienți incluși în cercetarea doctorală, însă trebuie avută în vedere incidența și prevalența scăzute ale acestei patologiei particulare neuroendocrine. În plus, numărul scăzut de pacienți cu ADK digestive și de subiecți sănătoși pentru care am dozat CgA serică se datorează resurselor financiare limitate. O altă limitare a studiului doctoral o reprezintă analiza retrospectivă observațională, efectuată din fișele de observație și din datele electronice ale pacienților. Însă acest aspect am încercat să-l contrabalansăm prin alcătuirea a trei loturi de martori (controli) cu patologii endocrine și non-endocrine și un lot de subiecți sănătoși. O consecință a numărului mic de cazuri incluse în studiul doctoral a constat în lipsa atingerii pragului semnificației statistice pentru unele corelații și comparații statistice.

Toate aceste impedimente de ordin metodologic sau financiar, ne propunem să le depășim în viitorul cât mai apropiat, constituind premisa și motivația continuării cercetării doctorale printr-un studiu post-doctoral în aceeași arie tematică.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

( selectate din cadrul celor 210 note bibliografice )

1. Al-Harthy, M. *et al.* (2009) ‘Comparison of Pheochromocytomas and Abdominal and Pelvic Paragangliomas with Head and Neck Paragangliomas’, *Endocrine Practice*, 15(3), pp. 194–202. doi: 10.4158/EP.15.3.194.
2. Amar, L. *et al.* (2005) ‘Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma’, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(4), pp. 2110–2116. doi: 10.1210/jc.2004-1398.
3. Amar, L. *et al.* (2016) ‘Recurrence or new tumors after complete resection of pheochromocytomas and paragangliomas: A systematic review and meta-analysis’, *European Journal of Endocrinology*, 175(4), pp. R135–R145. doi: 10.1530/EJE-16-0189.
4. Aradhana Venkatesan, Hari Trivedi, Karen Adams, Electron Kebebew, Karel Pacak, M. H. (2011) ‘Comparison of clinical and imaging features in succinate dehydrogenase-positive versus sporadic paragangliomas’, *Surgery*, 150(6), pp. 1186–1193. doi: 10.1016/j.surg.2011.09.026.
5. Assadipour, Y. *et al.* (2017) ‘SDHB mutation status and tumor size but not tumor grade are important predictors of clinical outcome in pheochromocytoma and abdominal paraganglioma’, *Surgery (United States)*, 161(1), pp. 230–239
6. Bajetta, E. *et al.* (1999) ‘Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors’, *Cancer*, 86(5), pp. 858–865. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19990901)86:5
7. Barakat, M. T., Meeran, K. and Bloom, S. R. (2004) ‘Neuroendocrine tumours’, *Endocrine-Related Cancer*, 11(1), pp. 1–18. doi: 10.1677/erc.0.0110001.
8. Barski, D. (2014) ‘Management and follow up of extra-adrenal phaeochromocytoma’, *Central European Journal of Urology*, 67(2), pp. 156–161. doi:10.5173/ceju.2014.02.art8.
9. Baudin, E. *et al.* (1998) ‘Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours.’, *British Journal of Cancer*, 78(8), pp. 1102–7. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2063160&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
10. Belli, S. H. *et al.* (2009) ‘Chromogranin A as a biochemical marker for the management

- of neuroendocrine tumors: A multicenter study developed in Argentina', *Acta Gastroenterologica Latinoamericana*, 39(3), pp. 184–189.
11. Bernini, G. *et al.* (2004) 'Plasma chromogranin A in incidental non-functioning, benign, solid adrenocortical tumors', *European Journal of Endocrinology*, 151(2), pp. 215–222. doi: 10.1530/eje.0.1510215.
  12. Bernini GP, M. *et al.* (2001) 'A new human chromogranin "A" immunoradiometric assay for the diagnosis of neuroendocrine tumours', *British Journal of Cancer*, 84(5), pp. 636–642.
  13. Bhargava, M., Ikram, M. K. and Wong, T. Y. (2012) 'How does hypertension affect your eyes', *Journal of Human Hypertension*. Nature Publishing Group, 26(2), pp. 71–83.
  14. Bílek, R. *et al.* (2008) 'Chromogranin A, a member of neuroendocrine secretory proteins as a selective marker for laboratory diagnosis of pheochromocytoma', *Physiological Research*, 57(SUPPL. 1), pp. 171–179. doi: 1502 [pii].
  15. Bílek, R. *et al.* (2015) 'Deconjugated urinary metanephrine, normetanephrine and 3-methoxytyramine in laboratory diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma', *Physiological Research*, 64(Tischler 2006), pp. S313–S322.
  16. Campana, D. *et al.* (2007) 'Chromogranin A: Is it a useful marker of neuroendocrine tumors?', *Journal of Clinical Oncology*, 25(15), pp. 1967–1973. doi: 10.1200/JCO.2006.10.1535.
  17. Chang, R. Y. K. *et al.* (2014) 'High pre-operative urinary norepinephrine is an independent determinant of peri-operative hemodynamic instability in unilateral pheochromocytoma/ paraganglioma removal', *World Journal of Surgery*, 38(9), pp. 2317–2323. doi: 10.1007/s00268-014-2597-9.
  18. Chikaraddi, S. *et al.* (2012) 'Pheochromocytoma in Indian patients: A retrospective study', *Indian Journal of Cancer*, 49(1), p. 188. doi: 10.4103/0019-509X.98951.
  19. Dahia, P. L. M. (2014) 'Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: Learning from genetic heterogeneity', *Nature Reviews Cancer*. Nature Publishing Group, 14(2), pp. 108–119.
  20. Dogan, M. *et al.* (2012) 'Retrospective analysis of seventy-one patients with neuroendocrine tumor and review of the literature', *Medical Oncology*, 29(3), pp. 2021–2026. doi:10.1007/s12032-011-9986-9.

21. Gustafsson, B. I., Kidd, M. and Modlin, I. M. (2008) 'Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system', *Current Opinion in Oncology*, 20(1), pp. 1–12. doi:10.1097/CCO.0b013e3282f1c595.
22. Leoncini, E. *et al.* (2017) 'Increased incidence trend of low-grade and high-grade neuroendocrine neoplasms', *Endocrine*, 58(2), pp. 368–379. doi: 10.1007/s12020-017-1273-x
23. Mirica, A. *et al.* (2016) 'Recent Advances in the Genetics of Pheochromocytomas and Paragangliomas', 23(3). *Modern Medicine*, vol 23, no.3, pp217-222,2016,ISSN:1223-0472
24. Yao, J. C. *et al.* (2008) 'One hundred years after carcinoid: Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States', *Journal of Clinical Oncology*, 26(18), pp. 3063–3072.
25. Zelinka, T. *et al.* (2012) 'High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma.', *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*, 44(5), pp. 379–384. doi: 10.1055/s-0032-1306294.
26. Zikusoka, M. N. *et al.* (2005) 'The molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors', *Cancer*, 104(11), pp. 2292–2309. doi: 10.1002/cncr.21451.
27. Zuber, S. *et al.* (2014) 'Clinical utility of chromogranin A in SDHx-related paragangliomas', *European Journal of Clinical Investigation*, 44(4), pp. 365–371. doi: 10.1111/eci.12245.
28. Zuber, S. M., Kantorovich, V. and Pacak, K. (2011) 'Hypertension in pheochromocytoma: Characteristics and treatment', *Endocrinology and Metabolism Clinic of North America*, 40(2), pp. 295–311.