

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

НАЗИВ ФАКУЛТЕТА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПР	20.02.2026		
Орг.		Вредност	
05	1867		

ОЦЕНА МЕНТОРА О ИЗВЕШТАЈУ О ПРОВЕРИ ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ ОДНОСНО ДОКТОРСКОГ УМЕТНИЧКОГ ПРОЈЕКТА

НАЗИВ ДИСЕРТАЦИЈЕ	Повезаност биохемијских и инфламацијских параметара са исходом пептид-рецептор радионуклидне терапије код пацијената оболелих од неуроендокриних тумора		
Кандидат	Катарина Ц. Вулета Недић		
Ментор:	Проф. др Владимир Вукмановић		
Датум пријема потпуног извештаја о провери оригиналности докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта	13.02.2026.		

Потврђујем да је наведена докторска дисертација оригинална, тј. да представља резултат оригиналног рада докторанда. Поред тога, потврђујем да су током рада поштована академска правила цитирања, навођења извора и сл. Подударање текста ове дисертације са другим изворима износи свега 6% укупно. Подударање текста која нису последица цитата, личних имена и библиографских података о коришћеној литератури, тзв. општих места и података, односи се на примену исте или сличне методологије коришћене при прикупљању података у оквиру ове дисертације.

Овај извештај указује на оригиналност докторске дисертације, те се прописани поступак припреме за одбрану може наставити.

Датум

20.02.2026.

ПОТПИС МЕНТОР



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
БРОЈ: IV-03-57/1
ДАТУМ: 4.02.2026. ГОДИНЕ
КРАГУЈЕВАЦ
Катарина Ц. Вулета Недић

**Повезаност биохемијских и
инфламацијских параметара са исходом
пептид-рецептор радионуклидне
терапије код пацијената оболелих од
неуроендокриних тумора**

докторска дисертација

Kragujevac, 2025



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Katarina C. Vuleta Nedić

**Impact of biochemical and inflammatory
markers on the therapeutic outcomes of
peptide-receptor radionuclide therapy in
neuroendocrine tumors**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2025

Аутор
Име и презиме: Катарина Ц. Вулета Неђић
Датум и место рођења: 02.11.1987. године, Ћуприја
Садашње запослење: Асистент за ужу научну област Нуклеарна медицина, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу; Специјалиста нуклеарне медицине, Центар за нуклеарну медицину, УКИЦ Крагујевац
Докторска дисертација
Наслов: Повезаност биохемијских и инфламацијских параметара са исходом пептид-рецептор радионуклидне терапије код пацијената оболелих од неуроендокриних тумора
Број страница: 104
Број слика: 33 (17 графикона, 14 табела, 2 слике)
Број библиографских података: 349
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Центар за нуклеарну медицину, УКИЦ Крагујевац
Научна област (УДК): Медицина
Ментор: Проф. др Владимир Вукомановић, ванредни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Нуклеарна медицина
Датум пријаве теме:
23.12.2024.
Број и датум одлуке Већа универзитета о приhvатању теме докторске дисертације:
Број: IV-03-383/24; Датум: 18.06.2025.

Author
Name and surname: Katarina C. Vuleta Nedić
Date and place of birth: 02.11.1987. Čuprija
Current employment: Teaching assistant in Nuclear medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac; Nuclear medicine specialist, Center for Nuclear medicine, University Clinical Center Kragujevac
Doctoral Dissertation
Title: Relationship between biochemical and inflammatory markers and the outcome of peptide receptor radionuclide therapy in patients with neuroendocrine tumors
No. of pages: 104
No. of images: 33 (17 charts, 14 tables, 2 images)
No. of bibliographic data: 349
Institution and place of work: Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac; Center for Nuclear medicine, University Clinical Center Kragujevac
Scientific area (UDK): Medicine
Mentor: Vladimir Vukomanović, MD PhD, Associate Professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac for the narrower scientific field of Nuclear medicine
Topic Application Date:
23.12.2024.
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic:
Decision number: IV-03-383/24; Date: 18.06.2025.

Искрену и дубоку захвалност упућујем свом ментору, проф. др Владимиру Вукомановићу, чије су стручност, стрпљење и посвећеност били од пресудног значаја током читавог процеса израде дисертације.

Посебно се захваљујем својим колегама из Центра за нуклеарну медицину УКЦ Крагујевац, за подршку и тимски дух, чиме су значајно олакшали све фазе истраживања. Дубоку захвалност дугујем Центру за молекулску медицину и истраживања матичних ћелија, нарочито проф. др Ивану Јовановићу и проф. др Милени Јуришевић на стручној помоћи и спремности да своје знање несебично поделе како би унапредили ово истраживање. Захвалност упућујем и Лабораторији за кардиоваскуларну дијагностику Факултета медицинских наука у Крагујевцу, где сам увек налазила професионалну и предусретљиву сарадњу.

Од срца се захваљујем доц. др Невени Гајовић на стручној помоћи и пре свега на искреној и пријатељској подршци која ми је много значила.

На крају, најдубља захвалност припада мојој породици, мом супругу и мојим најближим пријатељима. Хвала вам на стрпљењу, љубави, охрабрењу и разумевању које сте ми пружали током свих ових година.

САЖЕТАК

Увод: Неуроендокрини тумори (NET) су хетерогена група неоплазми са различитим биолошким и клиничким понашањем. Иако је пептид-рецептор радионуклидна терапија (PRRT) етаблирани модалитет лечења добро-диферентованих, неоперабилних и/или метастатских NET, одређени број пацијената ипак развија прогресију. Због ограничене предиктивне вредности постојећих параметара, потребни су нови биомаркери терапијског одговора. Оксидативни стрес и инфламација могу бити кључни за разумевање терапијског одговора.

Циљ: Испитати системске биохемијске и инфламаторне параметре пре и током PRRT-а и утврдити њихову повезаност са терапијским одговором.

Материјал и метод: У студију је укључено 50 пацијената са дијагностикованим NET, подељених у групу са повољним терапијским одговором и са прогресијом болести. Анализирани су хематолошки, инфламаторни, биохемијски параметри, тумор маркери, витамин Д, параметри оксидативног стреса, антиоксидативне заштите и цитокини.

Резултати: Пацијенти са прогресијом током PRRT имали су ниже хематолошке параметре, SIRI и SII, као и ниже концентрације витамина Д, уз више нивое AST, ALP, CgA и 5-HIAA. Значајно више концентрације IL-33 и IL-4 регистроване су у групи са прогресијом, док је sST2 повишен у групи са повољним одговором. Постоји позитивна корелација IL-33 са IL-4 и прогресијом болести. ROC анализа је показала да вредности IL-33 >146,5 pg/mL представљају предиктор прогресије током PRRT, а логистичка регресија је потврдила његов независни предиктивни значај.

Закључак: Цитокински профил, нарочито IL-33, може имати важну улогу у предвиђању исхода PRRT, што доприноси прецизнијој стратификацији и персонализованом приступу лечења пацијената са NET.

Кључне речи: неуроендокрини тумори, пептид-рецептор радионуклидна терапија, биомаркери, цитокини, IL-33

ABSTRACT

Introduction: Neuroendocrine tumors (NETs) are a heterogeneous group of neoplasms with diverse biological and clinical behavior. Although peptide-receptor radionuclide therapy (PRRT) is effective for well-differentiated, non-resectable and metastatic NETs, disease progression occurs in some patients. Due to the limited predictive value of current clinical and laboratory markers, novel biomarkers are needed. Oxidative stress and inflammation may be key to understanding treatment outcomes.

Aim: To evaluate systemic biochemical and inflammatory parameters before and during PRRT and to analyze their relationship with therapeutic response.

Materials and Methods: The study included 50 patients with NETs, divided into a group with favorable therapeutic outcome and disease progression. Hematological, inflammatory, biochemical parameters, tumor markers, vitamin D, oxidative stress parameters, antioxidant defense markers, and cytokines were analyzed.

Results: Patients with disease progression showed lower hematological parameters, SIRI and SII indices, and vitamin D levels, and higher AST, ALP, CgA, and 5-HIAA levels. IL-33 and IL-4 levels were significantly higher in the progression group, while sST2 was elevated in patients with favorable outcomes. IL-33 positively correlated with IL-4 and disease progression. ROC analysis identified IL-33 >146.5 pg/mL as a predictor of progression during PRRT, and logistic regression confirmed its independent predictive value.

Conclusion: The cytokine profile, particularly IL-33, may serve as useful biomarkers for predicting PRRT outcomes, improving risk stratification and enabling a personalized therapeutic approach in patients with NETs.

Keywords: neuroendocrine tumors, peptide-receptor radionuclide therapy, biomarkers, cytokines, IL-33

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	1
1.1. Епидемиологија неуроендокриних тумора.....	2
1.2. Етиопатогенеза неуроендокриних тумора.....	2
1.3. Класификација неуроендокриних тумора.....	3
1.4. Клиничка слика неуроендокриних тумора.....	4
1.5. Дијагностика.....	6
1.6. Терапија неуроендокриних тумора.....	7
1.6.1. Хируршко лечење и локалне терапије усмерене на јетру.....	7
1.6.2. Системска терапија.....	7
1.6.3. Пептид-рецептор радионуклидна терапија.....	8
1.6.4. PRRT и нови биомаркери терапијског одговора.....	13
1.6.5. Параметри оксидационог стреса и антиоксидативне заштите.....	14
1.6.6. Антиоксидативна заштита.....	17
1.6.7. Цитокини.....	19
2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА.....	26
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	28
3.1. Испитаници.....	28
3.2. Методе истраживања.....	28
3.2.1. Одређивање биохемијских параметара.....	29
3.2.2. Одређивање инфламацијских параметара.....	30
3.2.3. Припрема пацијената и апликација радиофармацеутика.....	31
3.2.4. PRRT и праћење терапијског одговора.....	33
3.3. Варијабле које се мере у студији.....	33
3.4. Снага студије и величина узорка.....	33
3.5. Статистичка обрада података.....	34
4. РЕЗУЛТАТИ.....	36
4.1. Демографске и клиничке карактеристике испитаника.....	36
4.2. Хематолошки параметри код пацијената са неуроендокриним туморима.....	37
4.3. Системски инфламаторни и инфламаторно-нутритивни маркери код пацијената са неуроендокриним туморима.....	41
4.4. Леукоцити, неутрофили, моноцити и SIRI индекс корелирају са прогресијом болести.....	44
4.5. Биохемијски параметри код пацијената са неуроендокриним туморима.....	44
4.5.1. Параметри функције бубрега.....	44
4.5.2. Параметри функције јетре.....	46
4.5.3. Липидни статус.....	49
4.5.4. Параметри метаболизма гвожђа.....	51

4.5.5.	Витамин Д.....	52
4.5.6.	Тумор маркери	52
4.6.	Параметри оксидативног стреса и антиоксидативне заштите	54
4.7.	Цитокински профил	58
4.7.1.	IL-33 корелира са прогресијом болести.....	61
5.	ДИСКУСИЈА.....	66
5.1.	Хематолошки параметри, системски инфламаторни и инфламаторно- нутритивни маркери код пацијената са неуроендокриним туморима.....	66
5.2.	Биохемијски параметри код пацијената са неуроендокриним туморима.....	69
5.3.	Оксидативни стрес код пацијената са неуроендокриним туморима.....	71
5.4.	Цитокински профил код пацијената са неуроендокриним туморима.....	72
6.	ЗАКЉУЧЦИ	76
7.	ЛИТЕРАТУРА.....	79
8.	СКРАЋЕНИЦЕ.....	103

УВОД

1. УВОД

Неуроендокрини тумори (енгл. *neuroendocrine tumor*, NET), представљају хетерогену групу неоплазми који се међусобно разликују по локализацији, клиничком спектру испољавања, одговору на примењене методе лечења и дужини преживљавања. У литератури се NET-ови први пут описују као споро растући тумори, са повољнијом стопом преживљавања од карцинома. Немачки патолог *Siegried Oberndorfer* 1907. године први пут уводи у медицинску праксу термин *карциноид*, желећи да истакне да овај тип тумора подсећа на карциноме и има способност метастазирања (1). Карциноидима су више деценија називани тумори морфолошки различити од типичних аденокарцинома истих регија, али са могућношћу секреције различитих биолошки активних супстанци и потенцијално мањим малигним потенцијалом. Захваљујући спором расту, постоји значајно кашњење у постављању дијагнозе NET-ова, па се и највећи број ових тумора дијагностикује у метастатском стадијуму (2).

Неуроендокрини тумори настају од неуроендокриних ћелија распоређених у различитим регијама тела, било појединачно унутар мукозних мембрана, што је карактеристично за гастроинтестинални тракт, или се могу организовати у органе и ћелијске формације са ендокрином функцијом. Иако неуроендокрини тумори најчешће настају у гастроинтестиналном тракту, панкреасу и плућима, њихова примарна локализација може бити у било ком органу који садржи неуроендокрине ћелије, укључујући уrogenитални систем, штитасту жлезду, кожу и дојке (3,4). Док већина неуроендокриних тумора није наследна и јавља се спорадично, одређени део наведених тумора је ипак повезан с неким генетским синдромима као што су мултипла ендокрина неоплазија тип 1 и тип 2, неурофиброматоза тип 1, синдроми параганглиома и von Hippel-Lindauov синдром (5).

1.1. Епидемиологија неуроендокриних тумора

Иако су NET-ови традиционално сматрани ретким туморима, њихова инциденца се значајно повећала током последњих деценија. Томе је допринео не само стварни пораст инциденце, него и веће знање клиничара о NET-овима, као и унапређење дијагностичких метода, попут ендоскопских и нуклеарно-медицинских. Претпоставка је да је повећана инциденца NET-ова желуца (15 пута) и ректума (9 пута) одраз повећаног броја ендоскопских прегледа и скрининга за карциноме дебелог црева (5). Такође, порасту инциденце локализованих, односно добро-диферентованих NET-ова нижих стадијума допринело је инцидентално откривање ових тумора током евалуације неких других обољења. Током последњих пет деценија региструје се значајан пораст инциденце NET-ова од 1.64/100.000 1975. године до 8.52/100.000 2021. године у Сједињеним Америчким Државама (САД) (6). Сличан тренд је уочен и у Европи -у односу на период од 1978. године, када је регистрована инциденца неуроендокриних тумора од 2.5/100.000 годишње (7), најновији подаци Европског друштва за неуроендокрине туморе (енгл. *European Neuroendocrine Tumor Society*, ENETS) из 2002. године указују на растући тренд од 6.98/100.000, са незнатном варијацијом у односу на друге регионе (8). Глобална инциденца се значајно разликује: у САД, Уједињеном Краљевству и Италији бележи се инциденца од 8.19/100.000, 8.6/100.000 (9), 6.4/100.000 (10), док је у Кини 1.14/100.000 (11). Варијације у инциденци међу различитим државама, праћене су и разликама у примарним локализацијама неуроендокриних тумора. У САД је преваленца неуроендокриних тумора највећа у ректуму, танком цреву и плућима (6), док су у Европи најзаступљенији NET-ови примарног порекла панкреаса и танког црева (8, 11, 12, 13).

Укупно преживљавање (енгл. *overall survival*, OS) пацијената са NET-овима последњих деценија бележи пораст са медијаном OS од 11.8 година за све NET-ове захваљујући откривању тумора у ранијим стадијумима и увођењу нових терапијских опција у стандардну процедуру лечења. Код добро-диферентованих NET-ова у узнапредовалом стадијуму болести медијана OS је 6.7 година. Док је десетогодишње преживљавање за NET-ове у САД било 15.4% за примарну локализацију у ректуму и 51.7% за локализацију у танком цреву (6), у Европи се региструју стопе петогодишњег и десетогодишњег преживљавања од 74.5%, односно 61% (8). Истраживања указују да се у факторе повезане са смањеним преживљавањем убрајају: мушки пол, млађе животно доба приликом постављања дијагнозе, локализација примарног NET у плућима и раса (афроамериканци и амерички индијанци) (14). У Хрватској се годишње региструје 1-8 новооболелих на 100.000 становника (15), док се у Србији на годишњем нивоу неуроендокрини тумор дијагностикује код 80 до 100 пацијената (16).

1.2. Етиопатогенеза неуроендокриних тумора

Иако већина NET-ова настаје спорадично и сматра се да за разлику од осталих тумора имају мало мутационо оптерећење (17), постоји могућност да су за њихов настанак одговорне генетске измене које нису још увек откривене. На молекуларном нивоу за патогенезу неуроендокриних тумора се везује нарушен mTOR сигнални пут (енгл. *mammalian target of rapamycin*, mTOR), као и мутације гена попут TP53, RB1, DAXX и ATRX (18,19). Такође, неколико генетских синдрома је повезано са развојем NET-ова попут мултипле ендокрине неоплазије тип 1 (енгл. *Multiple Endocrine Neoplasia type 1*, MEN1), коју карактерише развој паратиреоидних аденома, неуроендокриних тумора панкреаса, плућа, тимуса и хипофизе и von Hippel-Lindau-ог синдрома у оквиру кога се може јавити NET панкреаса и неурофиброматоза тип 1 са периампуларним NET (20-22). Одређене генетске аберације доприносе патогенези и неуроендокриних тумора порекла средњег црева (дистални део дуоденума, јејунум,

илеум, проксимални део усходног колона), као што су губитак хетерозиготности хромозома 18, мутација CDKN1B гена, герминална делеција IPMK гена и разлике у метилацији дезоксирибонуклеинске киселине (ДНК) (23-25).

1.3. Класификација неуроендокриних тумора

Класификација неуроендокриних тумора се врши на основу примарног порекла тумора, хистолошке диференцијације, градуса и стадијума тумора (26). Стадијум I и II подразумевају да је тумор ограничен на орган у коме је настао, стадијум III означава захваћеност регионалних лимфних чворова тумором, док су у стадијуму IV присутне метастазе у удаљеним органима (27,28). Неуроендокрини тумори најчешће метастазирају у јетру, док су у мањој мери заступљене интраперитонеалне, плућне и коштане метастазе (29). Подела свих неуроендокриних неоплазми може се извршити на добро-диферентоване неуроендокрине туморе, градуса 1-3 (NET G1,G2,G3), и слабо-диферентоване неуроендокрине карциноме (NEC G3) (30). Градирање тумора се врши на основу Ki67 митотског индекса, који одређује степен пролиферације туморских ћелија. Класификација неуроендокриних тумора плућа, гастроинтестиналног тракта и панкреаса као најчешћих примарних локализација је приказана у Табели 1.

Табела 1. Класификација неуроендокриних тумора плућа, гастроинтестиналног тракта и панкреаса

Неуроендокрине неоплазме	Класификација	
Плућа и тимус		
Добро-диферентовани неуроендокрини тумори (NET)	Типични карциноид/NET G1	<2 митозе/2 mm ² и без некрозе
	Атипични карциноид/NET G2	2–10 митозе/2 mm ² и/или некроза (обично тачкаста)
	Карциноид/NET са већим бројем митоза и/или повишеним Ki67 пролиферативним индексом	Атипична карциноидна морфологија и повишени број митоза (>10 митоза/2 mm ²) и/или Ki67 > 30%
Слабо диферентовани неуроендокрини карцином (NEC)	Ситноћелијски карцином плућа	Ситноћелијска морфологија и >10 митоза/2 mm ²
	Крупноћелијски неуроендокрини карцином плућа	Крупноћелијска морфологија, увек присутна некроза и >10 митоза/2 mm ²
Гастроинтестинални тракт и панкреас		
Добро-диферентовани неуроендокрини тумори (NET)	NET, G1	<2 митозе/2 mm ² и/или Ki67 < 3%
	NET, G2	2–20 митозе/2 mm ² и/или Ki67 3–20%
	NET, G3	>20 митозе/2 mm ² и/или Ki67 > 20%
Слабо диферентовани неуроендокрини карцином (NEC)	Ситноћелијски неуроендокрини карцином	Ситноћелијска морфологија и >20 митоза/2 mm ² и/или Ki67 > 20% (често > 70%)
	Крупноћелијски неуроендокрини карцином	Крупноћелијска морфологија и >20 митоза/2 mm ² и/или Ki67 > 20% (често > 70%)

Табела адаптирана према: WHO Classification of Endocrine and Neuroendocrine Tumors, 2022. година

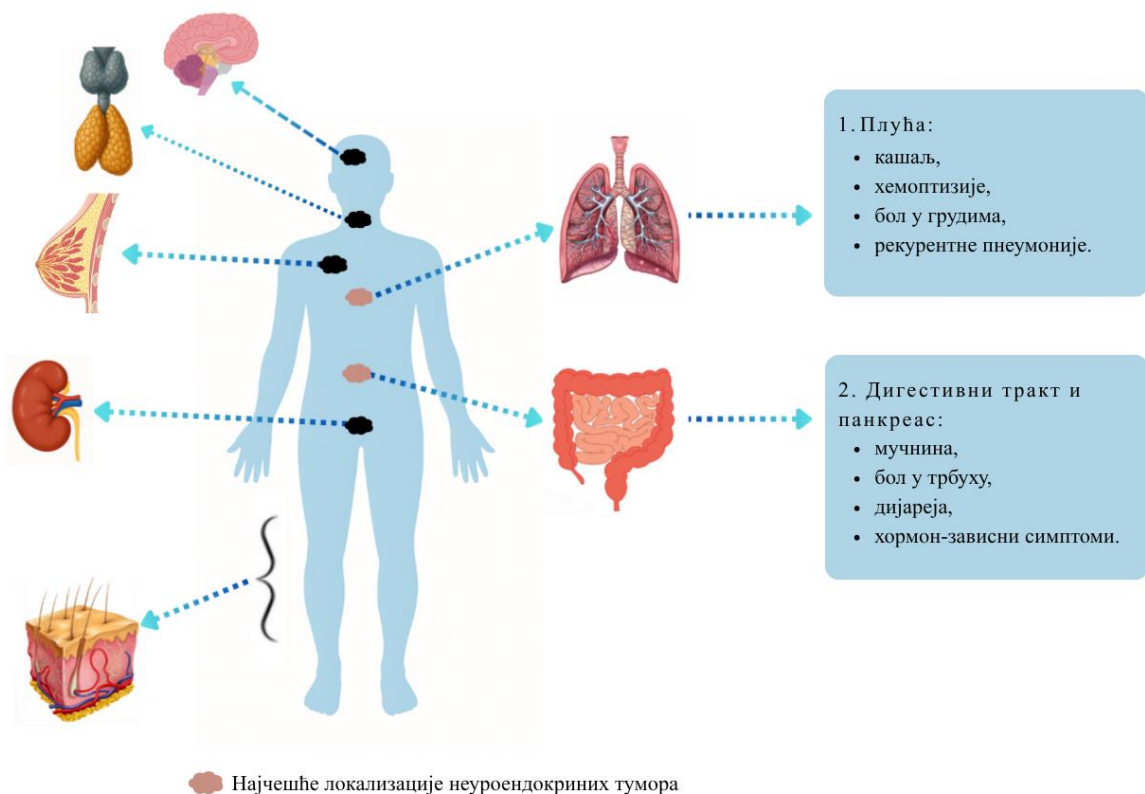
Прецизна класификација неуроендокриних тумора је кључна за разумевање биолошког понашања тумора. Док се код неуроендокриних карцинома очекује брзо напредовање са лошијом прогнозом болести, добро-диферентовани неуроендокрини тумори спорије расту, имају бољу прогнозу, али су и склонији прекомерној продукцији

хормона, резултујући карактеристичном симптоматологијом. Хормон-секретујући неуроендокрини тумори се карактеришу широким спектром симптома у зависности од примарног порекла. На пример, неуроендокрини тумори панкреаса могу прекомерно секретовати инсулин или гастрин, резултујући хиперинсулинизмом или појавом Zollinger-Ellison-овог синдрома (ZES) (31,32). Ипак, најзаступљенији функционални синдром код неуроендокриних тумора је карциноидни синдром, који настаје првенствено код неуроендокриних тумора порекла средњег црева, потом бронхопулмонарног тракта, тимуса и у мањој мери панкреаса (33).

1.4. Клиничка слика неуроендокриних тумора

Клиничка презентација неуроендокриних тумора зависи од њихове локализације, степена диференцијације и функционалне активности. Функционални NET-ови продукују различите хормоне, биогене аmine, цитокине и факторе раста, што резултује појавом синдрома насталих услед хиперсекреције ових продуката. Поред тога, клиничка слика може бити и неспецифична, условљена локалним растом тумора и компресијом околних структура (34,35). Приказ различитих примарних локализација са клиничким карактеристикама најзаступљенијих неуроендокриних тумора је приказан на Слици 1.

Локализација и клиничке карактеристике неуроендокриних тумора



Слика 1. Локализација и клиничке карактеристике неуроендокриних тумора

У гастроинтестиналном тракту NET-ови могу бити локализовани у желуцу, танком и дебелом цреву.

У зависности од етиопатогензе и клиничких карактеристика у желуцу се могу разликовати 3 типа NET-ова. Најчешћи је тип 1 и он се доводи у везу са аутоимуним атрофичним гастритисом. Настаје као последица хипергастринемије која доводи до хиперплазије ентерохромафиних ћелија желуца и развоја тумора. Тип 2 се јавља у

склопу MEN1 и ZES, док је тип 3 спорадичан и често удружен са хиперпродукцијом хистамина и 5-хидрокситриптофана (36).

NET-ови дуоденума се врло често инцидентално откривају током ендоскопских процедура. Клинички се могу манифестовати мучнином, улцерацијом, опструктивним симптомима и жутицом. Иако су углавном нефункционални, функционални NET-ови дуоденума се најчешће јављају у форми гастринома. Гастрином је функционални неуроендокрини тумор који аутономно лучи гастрин, што доводи до појачане продукције желудачне киселине и настанка ZES. Овај синдром се клинички манифестује рефракторном пептичком улкусном болешћу, тешким гастроэзофагеалним рефлуксом и секреторним дијарејама (37,38).

NET-ови јејунума и илеума се обично дијагностикују у метастатском стадијуму, јер дуго могу остати или асимптоматски или се манифестовати неспецифичним тегобама које се приписују функционалним поремећајима гастроинтестиналног тракта. Нефункционални NET-ови јејунума и илеума се клинички могу презентовати интермитентним боловима у стомаку или клиничком сликом илеуса. Најчешћи функционални NET-ови јејунума и илеума су карциноиди. Карциноиде карактерише појачана продукција серотонина и других биогених амина, што доводи до карциноидног синдрома, који се манифестује нападима црвенила, дијарејом, бронхоспазмима и валвуларним оштећењем десног срца. Карциноидни синдром код NET-ови јејунума и илеума је обично удружен са метастатском болешћу јетре. Најтежи облик карциноидног синдрома је карциноидна криза, која настаје услед наглог отпуштања вазоактивних супстанци, резултујући наглом појавом црвенила, бронхоспазма и хемодинамском нестабилношћу (39,40).

NET-ови колона чине 1% малигнитета дебелог црева. Најчешћа локализација им је цекум и тада се обично карактеришу високом пролиферативном активношћу, продукцијом серотонина и агресивнијим клиничким током. За разлику од неуроендокриног тумора цекума, NET ректума има индолентни клинички ток и инцидентално се открива колоноскопијом (41).

NET панкреаса чини једну трећину гастроентеропанкреатичних неуроендокриних тумора (енгл. *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*, GEP-NETs). Нефункционални NET-ови панкреаса могу се манифестовати локалном симптоматологијом попут бола у горњем абдомену или леђима, појавом палпабилне масе или опструктивном жутицом, али се чешће откривају инцидентално. Функционални NET-ови панкреаса могу продуковати различите хормоне који доводе до различитих синдрома. Најчешћи функционални NET-ови панкреаса су инсулиноми, који се клинички манифестују честим хипогликемијама праћеним неурогликопенијском и адренергичком симптоматологијом. Хипогликемије се обично јављају ноћу и у раним јутарњим сатима. Поред инсулинома, од функционалних NET-ова панкреаса можемо срести већ поменуте глукагономе са клиничком сликом хипергликемије, губитком телесне масе, анемијом и некротизујућим миграторним еритемом. VIPоми панкреаса продукују вазоактивни интестинални пептид, чија прекомерна секреција доводи до Verner–Morrison-овог, односно WDHA синдрома. Овај синдром карактерише воденаста дијареја, хипокалиемија и ахлорхидрија (42).

NET-ови плућа чине једну четвртину свих неуроендокриних тумора. Њихова клиничка слика је условљена хистолошким типом тумора и локализацијом. Код типичних и атипичних карциноида плућа са централном локализацијом најчешћа симптоматологија су кашаљ, хемоптизије и бол у грудима, док су за карциноиде плућа са периферном локализацијом честе рекурентне упале плућа или инцидентално откривање. Иако се карциноидни синдром ређе јавља код типичних и атипичних карциноида, функционална активност се чешће среће у склопу паранеопластичног

синдрома ситноћелијског карцинома плућа, када може доћи до ектопичног лучења АСТН, што резултује Кушинговим синдромом, односно АДН и настанком синдрома неадекватног лучења АДН (енгл. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH*) (43).

1.5. Дијагностика

Дефинитивна дијагноза неуроендокриних тумора се поставља патохистолошком верификацијом након биопсије или хируршке ресекције. Ови тумори се патохистолошки одликују карактеристичном морфологијом и неуроендокрином диференцијацијом, што се доказује имунохистохемијским бојењима на синаптофизин, хромогранин А (енгл. *Chromogranin A, CgA*), или INSM1 (*Insulinoma-associated protein 1*) (30,44). Након постављања патохистолошке дијагнозе, врши се staging болести применом дијагностичког имицинга.

Дијагностички имицинг неуроендокриних тумора подразумева интегрисање анатомског/морфолошког и функционалног имицинга. У конвенционалне морфолошке имицинг методе спадају мултидетекторска компјутеризована томографија (енгл. *Multidetector Computed Tomography, MDCT*) и магнетна резонанца (енгл. *Magnetic Resonance Imaging, MRI*) региона од интереса, који обухвата примарну локализацију тумора и предилекциона места удаљених метастаза, најчешће јетру. Узимајући у обзир да 80% добро-диферентованих NET-ова на својим ћелијама експримира соматостатинске рецепторе, функционални имицинг у виду сцинтиграфије соматостатинских рецептора се препоручује готово код свих пацијента са добро-диферентованим NET, па чак и у циљу staging-а локализоване болести (45). Са напретком нуклеарномедицинског имицинга, методе позитронске емисионе томографије (енгл. *Positron Emission Tomography, PET*) у великој мери замењују једнофотонску емисиону томографију (енг. *Single-Photon Emission Computed Tomography, SPECT*) са ^{111}In -пентетреотид (Octreoscan) или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-ТОС (Tekrotyd) (46). Данас је функционална метода избора ^{68}Ga -DOTATATE PET која је 2016. године одобрена од Управе за храну и лекове (енгл. *Food and Drug Administration, FDA*) (47). Такође, ^{68}Ga -DOTATOC PET 2019. године добија одобрење од стране FDA, али се и даље ограничено употребљава у многим центрима (48). Од 2020. године ^{64}Cu -DOTATATE постаје доступан у многим медицинским центрима, након завршетка фазе 3 клиничког испитивања која је потврдила сензитивност, специфичност и поузданост овог радиофармака, дајући му предност у односу на радиофармаке обележене ^{68}Ga због дужег полуживота (12,7 сати ^{64}Cu наспрам 1,1 сата за ^{68}Ga) (49). Предност нових радиофармака је да на њихову акумулацију не утиче истовремена примена дугоделујућих аналога соматостатина (50). Поред сцинтиграфије соматостатинских рецептора, као комплементарна метода за неуроендокрине туморе G3 користи се PET са ^{18}F -флуороредоксиглукозом (енгл. *fluorodeoxyglucose, FDG*). Позитивна визуелизација патолошких промена код добро-диферентованих NET-ова G3 на FDG-PET-у представља лош прогностички фактор, али пружа информације на основу којих се може извршити адекватан одабир терапијске опције за пацијента (51).

У дијагнози NET-ова поред имицинга, велику улогу има и одређивање туморских маркера у крви и урину. Туморски маркери могу бити хормонски-неактивни пептиди попут CgA и панкреасног полипептида (PP), који имају клинички значај код нефункционалних NET-ова и различити биолошки активни хормони и неуропептиди, који се одређују у случају постајања одговарајуће симптоматологије и сумње на хормонску активност тумора. Један од најчешћих биолошки активних пептида који се одређује уколико постоји сумња на карциноидни синдром је продукт серотонина- 5-хидроксииндол сирћетна киселина (енгл. *5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA*) и одређује

се у плазми или 24-часовној мокраћи (52). Тумор маркери попут СgА имају ограничења у смислу мање специфичности и варијабилности, јер се веће вредности СgА региструју код пацијената са ослабљеном функцијом бубрега и јетре, као и код пацијента који се лече инхибиторима протонске пумпе (53).

1.6. Терапија неуроендокриних тумора

1.6.1. Хируршко лечење и локалне терапије усмерене на јетру

Хируршки приступ код NET-ова је усмерен на уклањање или редукцију примарног тумора и метастаза, као и на постизање симптоматске контроле болести (54). Ресекција тумора са негативним маргинама уз ресекцију регионалних лимфних чворова је вид дефинитивног лечења код локализованих NET-ова ниског и интермедијарног градуса. Наредних 10 година од хируршке интервенције спроводи се активни надзор у циљу праћења и евентуалне детекције рецидива. То подразумева радиолошко праћење MDCT-ом и MRI-ом. Према смерницама Националне мреже за свеобухватну борбу против карцинома (енгл. *National Comprehensive Cancer Network, NCCN*) радиолошки имидинг се спроводи на сваких 6-12 месеци након прве године код NET-ова панкреаса, док се код осталих примарних локализација саветује радиолошко праћење у временским интервалима на 12-24 месеци (55). Учесталост радиолошког праћења зависи и од фактора попут градуса тумора, Ki67 индекса и захваћености регионалних лимфних чворова малигним процесом (56). Код узнапредовалих NET-ова хируршко лечење је ограничено. Уколико је могуће, спроводи се ресекција примарног тумора и метастазектомија код метастатске болести јетре ограничене на један режањ, која обезбеђује дугорочно преживљавање (57).

Код метастатске болести јетре NET-ова, поред хируршке ресекције метастатских лезија постоје и други видови локалних терапија туморских промена у јетри попут емболизације хепатичне артерије и перкутане термалне аблације. Ове методе се могу разматрати у случају симптоматске болести јетре и редукције туморске масе код великог туморског оптерећења јетре (58).

1.6.2. Системска терапија

Аналози соматостатина

Аналози соматостатина представљају прву терапијску линију у контроли туморског раста код пацијената са добро-диферентованим NET. Најчешће се користе синтетски дугodelујући аналози соматостатина попут октреотида и ланреотида, који имају антипролиферативни ефекат на туморске ћелије и инхибирају прекомерну хормонску секрецију (59). Иако је FDA одобрила ланреотид за контролу раста тумора, док је октреотид одобрен у случају контроле хормонске хиперсекреције, у пракси је показано да имају сличан механизам дејства и да се користе наизменично (60). Постоје два комерцијално доступна дугodelујућа препарата соматостатинских аналога: дугodelујући октреотид у стандардној дози 20-30 mg, која се интрамускуларно апликује у временским интервалима од 4 недеље и ланреотид у дози 120 mg, као дубока поткожна инјекција са апликацијом на 4 недеље (61). Краткодodelујући октреотид, у дози од 150–250 µg се апликује поткожно три пута дневно и користи се за брзо ублажавање симптома у случају пробоја симптома (62). Најчешћи нежељени ефекти дугodelујућих аналога соматостатина су мучнина, грчеви у стомаку, дијареја, стеатореја, надимање, хипергликемија и билијарни муљ. Због билијарног муља се пацијентима профилактички отклања и жучна кеса, уколико се у склопу лечења NET-ова планирају абдоминалне хируршке интервенције (63).

Инхибитори тирозин-киназе

Неуроендокрини тумори су обично хиперваскуларизовани, због појачане експресије проангиогених молекула и рецептора, али за разлику од многих других солидних тумора, где повећана густина крвних судова корелира са агресивношћу, код NET-ова се гушћа васкуларна мрежа јавља код нискоградусних, добро-диферентованих тумора (64,65). Чињеница да постоји висока експресија фактора раста васкуларног ендотела (енгл. *Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF), фактора раста тромбоцита (енгл. *Platelet-Derived Growth Factor*, PDGF) и пратећих тирозин-киназних путева који подстичу ангиогенезу, раст и прогресију тумора је искоришћена за потенцијалну таргет-терапију инхибиторима тирозин-киназних рецептора (66). Инхибицијом тирозин-киназних рецептора, поготово оних са антиангиогеним својствима, постиже се антипролеферативни ефекат код NET-ова. За сада као једини инхибитор тирозин-киназе одобрен од стране FDA, који се користи у терапији узнапредовалих NET-ова панкреаса је сунитиниб (67). Нежељене реакције услед примене сунитиниба које се могу јавити су мучнина, повраћање, дијареја, умор, астенија и конгестивна срчана слабост (68). У току су клиничка испитивања других инхибитора тирозин-киназе за NET-ове екстрапанкреасних локализација (69).

Еверолимус

Еверолимус је снажан и селективан инхибитор mTOR протеина, који као битан учесник фосфатидилинозитол 3-киназног (PI3K)/протеин киназа В (Akt)/mTOR сигналног пута има централну улогу у регулацији ћелијског циклуса и пролиферацији ћелије (70). Овај сигнални пут је измењен у туморима попут хормон-резистентног карцинома дојке (71), светлоћелијског карцинома бубрега (72) и неуроендокриним туморима (73). Након завршетка неколико проспективних клиничких студија, еверолимус је одобрен од FDA за лечење прогресивних, добро-диферентованих NET-ова плућа и гастроинтестиналног система (74,75). Лечење еверолимусом може бити праћено појавом нежељених реакција попут стоматитиса, осипа, замора, дијареје, анемије, инфекцијама и хипергликемијом.

Хемотерапија

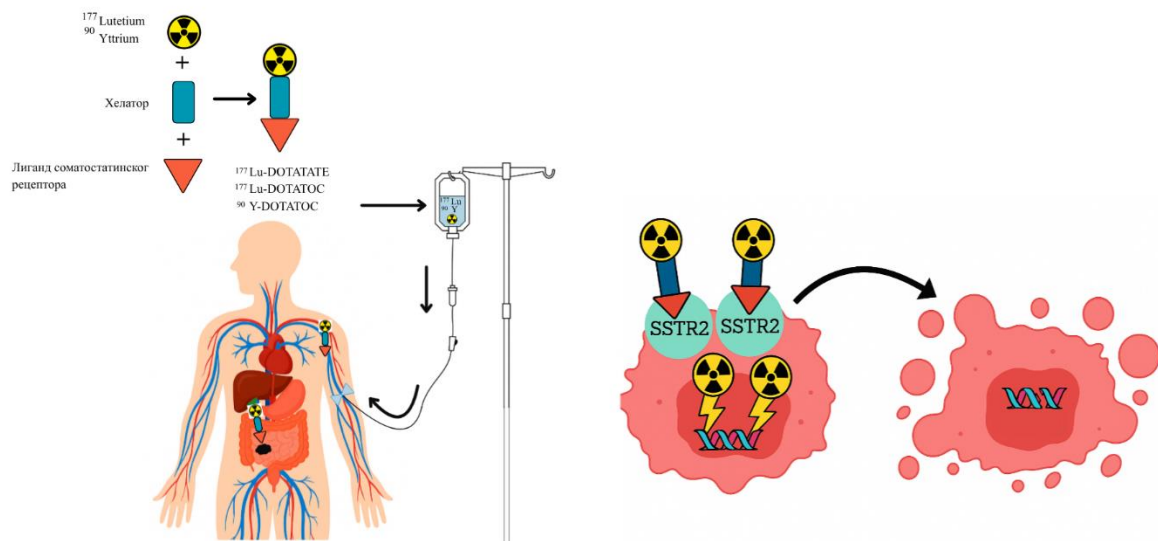
Примена хемотерапије цитотоксичним агенсима је индикована код узнапредовалих, високоризичних и брзопрогредирајућих NET-ова, које карактерише висок пролиферативни индекс, позитивност на FDG-PET-у, велико туморско оптерећење и изражена симптоматологија. Још 1982. године стрептозоцин као антитуморски алкилирајући агенс је одобрен у лечењу NET-ова панкреаса, док је данас његова употреба напуштена због недоступности и токсичности и замењена другим оралним алкилирајућим агенсом-темозоломидом (76). У савременој терапији узнапредовалих NET-ова панкреаса се користи комбинација темозоломида и капецитабина (CAPTEM протокол), јер су бројне клиничке студије показале да оваква комбинација значајно продужава период до прогресије болести код нересектабилних, прогресивних G1-G2 NET-ова панкреаса у поређењу са монотерапијом темозоломидом (77). За NET-ове екстрапанкреасних локализација могу се размотрити цитотоксични агенси попут флуороурацила, капецитабина и оксалиплатина, док се лечење G3 NET-ова, који су клинички агресивнији може спровести етопозидом у комбинацији са препаратом платине (78).

1.6.3. Пептид-рецептор радионуклидна терапија

Током последњих деценија као нова терапијска опција за лечење неоперабилних или метастатских NET-ова имплементира се пептид-рецептор радионуклидна терапија (енгл. *Peptide receptor radionuclide therapy*, PRRT). PRRT је вид радионуклидне терапије

и почива на тераностичком принципу, који у нуклеарномедицинској пракси подразумева спајање дијагностике и терапије у један концепт. Тераностички принцип подразумева да се у основи дијагностичког и терапијског поступка користи исти молекул-носач, у овом случају синтетски аналог соматостатина, који се циљано везује за соматостатинске рецепторе (енгл. *Somatostatin receptors, SSTRs*) експримиране на туморским ћелијама. У зависности од жељеног ефекта, било дијагностичког или терапијског, за молекул-носач може бити закачен дијагностички или терапијски радионуклид (79).

Пошто ефекат PRRT корелира са способношћу радиофармацеутика да се веже за соматостатинске рецепторе туморских ћелија (подтипови SSTR1-5), ова терапијска опција се индикује код пацијената са високом експресијом SSTR, нарочито подтипа SSTR2. Након везивања терапијског радиофармацеутика у форми радиообележеног аналога соматостатина за SSTR и његове интернализације, овај пептид се разграђује и складишти у лизозомима, што омогућава ослобађање јонизујућег зрачења унутар туморске ћелије (80). Јонизујуће зрачење индукује ћелијску смрт, било директним ирепаративним оштећењем ДНК, било индиректно, тј. радиолитом воде и стварањем слободних радикала и реактивних кисеоничних врста (енгл. *Reactive oxygen species, ROS*) које оштећују ДНК, липиде и протеине. Оштећењем ових круцијалних биомолекула услед оксидационог стреса, настају метаболичке и функционалне промене у ћелији које покрећу апоптозу (81) (Слика 2).



Слика 2. Механизам деловања пептид-рецептор радионуклидне терапије

Историјски развој пептид-рецептор радионуклидне терапије

Први покушаји PRRT-а у лечењу NET-ова забележени су осамдесетих година прошлог века и заснивали су се на употреби ^{111}In -октреотида. Овај радиофармацеутик се најпре користио у дијагностичке сврхе због емисије гама фотона, док му је емисија Auger-ових електрона омогућавала терапијски ефекат. Имајући у виду ниску енергију и кратак домет Auger-ових електрона који су имали скроман резултат у лечењу узнапредовале болести, употреба овог радиофармацеутика у терапијске сврхе је брзо напуштена и замењена много потентнијим β^- емитерима обележеним препаратима попут ^{90}Y -DOTATOC и ^{177}Lu -DOTATATE (82). Радионуклиди Итријум (^{90}Y , $E_{\text{max}} = 2,27$

MeV) и Лутецијум (^{177}Lu , $E_{\max} = 0,49 \text{ MeV}$) емитују β^- честице (електроне) које продиру у ткиво и разарају туморске ћелије, док се здраво ткиво минимално оштећује (83). Поред емисије β^- честица, ^{177}Lu емитује и гама зрачење, што омогућава сцинтиграфску визуелизацију туморских промена на гама камери и одређивање дозиметријских параметара. β^- честице ^{90}Y су дужег домета и већих енергија, па је његова употреба индикована код примарних и метастатских туморских лезија већих димензија (84). ^{177}Lu је терапијски радионуклид избора за мање лезије, где се због краћег домета β^- честица прецизно испоручује цитотоксична доза зрачања на туморске ћелије, па је самим тим оштећење здравог ткива мање (85). Ова чињеница је нарочито битна у контексту нефротоксичности, као дугорочног нежељеног ефекта PRRT-а. Због дужег домета и веће енергије β^- честица ^{90}Y , чешће се региструје нефротоксичност код ^{90}Y -обележених радиофармацеутика (86). Молекули-носачи терапијских радионуклида су аналози соматостатина (октреотид и октреотат), који су по хемијској структури пептиди и уз помоћ молекула хелатора (DOTA) се везују за терапијски радионуклид. Најчешћи и најдоступнији радиофармацеутици који се користе у PRRT-у су ^{177}Lu -DOTATATE, ^{177}Lu -DOTATOC и ^{90}Y -DOTATOC (87). Прекретницу PRRT-а представља завршетак фазе 3 NETTER-1 рандомизираних студије, којом се испитивао антитуморски ефекат ^{177}Lu -DOTATATE, чиме је утврђено да ова врста радионуклидне терапије има малу токсичност и одржава болест у стабилној фази (88). Након одобрења регулаторних тела - FDA и Европске агенције за лекове (енгл. *European Medicines Agency*, EMA) 2018. године, ^{177}Lu -DOTATATE је и званично уврштен у стандардне процедуре лечења узнапредовалих SSTR-позитивних неуроендокриних тумора (89).

Према светским и европским релевантним водичима за лечење NET-ова, PRRT протокол обично подразумева једнократно интравенско апликовање $7.4 \text{ GBq } ^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE у 4 циклуса у двомесечним интервалима. Међутим, у реалној клиничкој пракси распон је шири: од 2 до 6 циклуса, а повремено и више (до 9 у посебним случајевима или приликом поновног лечења односно ретретмана) (90,91).

Лечење NET-ова пептид-рецептор радионуклидном терапијом је организационо захтевна процедура која подразумева адекватну селекцију пацијената, планирање, континуирано праћење пацијента, примену потпорне терапије и сложенији је процес од других видова радионуклидне терапије у нуклеарној медицини (92).

Клиничке индикације и селекција пацијената

На основу смерница савремених европских водича: Европског друштва за неуроендокрине туморе (енгл. *European Neuroendocrine Tumor Society*, ENETS), Европског друштва за медицинску онкологију (енгл. *European Society for Medical Oncology*, ESMO) и Европског удружења за нуклеарну медицину (енгл. *European Association of Nuclear Medicine*, EANM), PRRT се препоручује код пацијената са добро диферентованим, неоперабилним или метастатским G1–G2 GEP-NET-овима (93-95). Временом су се индикације за примену PRRT прошириле на NET-ове плућа, али и друге неуроендокрине туморе попут феохромоцитоме, параганглиома, неуробластома или медуларног карцинома штитасте жлезде који имају изражену експресију SSTR (96-98). У контексту градуса тумора, индикације су проширене и на пажљиво селектоване пацијенате са G3 туморима, који имају високу експресију SSTR и Ki67 пролиферативни индекс нижи од 55% (99).

Један од главних предуслова за спровођење PRRT поред патохистолошке верификације NET-ова је и потврда високе експресије SSTR, доказане или имунохистохемијски или дијагностичком сцинтиграфијом са радиообележеним аналозима соматостатина на PET/CT-у са ^{68}Ga -DOTATATE-ом или SPECT/CT-у са или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC-ом или ^{111}In -пентетреотид-ом, где је степен акумулације

дијагностичког радиофармацеутика у туморским лезијама исти или већи од физиолошког накупљања у јетри главни предуслов за спровођење PRRT (100). Хетерогена акумулација дијагностичког аналога соматостатина унутар примарног тумора, или његово одсуство акумулације у појединим метастатским лезијама могу предвидети смањени терапијски ефекат PRRT, поготово уколико је реч о метаболички активним лезијама на ^{18}F -FDG PET/CT-у. Лезије са оваквим обрасцем акумулације, тзв. *mismatch* лезије, које су позитивне на ^{18}F -FDG-у, а негативне на ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT-у представљају лош прогностички фактор и треба га узети у обзир приликом одабира пацијента погодних за PRRT (101).

Такође, приликом селекције пацијената узима се у обзир опште стање пацијента које према Karnofsky/Lansky скали треба бити преко 60%, односно према скали Источне кооперативне онколошке групе (енгл. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) мање од 2. Од других критеријума важан је функционални статус бубрега и јетре, број крвних ћелија и присуство придружених обољења (102). Лабораторијски параметри функционалног статуса јетре и бубрега, као и крвна слика се одређују две недеље пре сваког PRRT циклуса (92).

Контраиндикације

Апсолутне контраиндикације за примену PRRT су трудноћа, озбиљна акутна пратећа обољења и озбиљни неконтролисани психијатријски поремећаји.

Релативне контраиндикације су дојење, нарушена функција бубрега и смањена функција коштане сржи. У случају примене ^{177}Lu -обележеног пептида се толерише блага до умерена бубрежна инсуфицијенција и препорука је да гломеруларна филтрација и тубуларна екстракција треба да износе најмање 60% од нормалне вредности за одговарајаћу старосну доб, док је за примену ^{90}Y -обележених пептида неопходна нормална старосно прилагођена бубрежна функција. Леукоцити (WBC) < 3.000/ μl , уз апсолутни број неутрофила < 1.000/ μl , тромбоцити (PLT) < 75.000/ μl за ^{177}Lu -DOTATATE, односно < 90.000/ μl за ^{90}Y -DOTATOC и еритроцити (RBC) < 3.000.000/ μl сматрају се озбиљно нарушеном хематолошком резервом и представљају релативну контраиндикацију за PRRT (95).

Процедура

За доношење одлуке о спровођењу PRRT-а неопходан је мултидисциплинарни приступ, уз ангажовање специјалиста више области који се баве неуроендокриним туморима.

Установа у којој ће PRRT бити спроведен мора поштовати одредбе националних прописа о терапијској употреби радиоактивних агенаса. Свака установа у којој се спроводи радионуклидна терапија укључујући и PRRT мора имати адекватно особље, опрему за радијациону заштиту, као и процедуре за управљање радиоактивним отпадом и поступање у ситуацијама случајне контаминације простора или особља.

PRRT треба да примењује стручно оспособљено медицинско особље, уз подршку и доступност медицинског физичара. Неопходно је да лекари одговорни за спровођење PRRT поседују знање о патофизиологији и биолошком понашању NET-ова, да буду упознати са алтернативним терапијским опцијама и да блиско сарађују са другим специјалистима који учествују у збрињавању пацијента (95).

Нежељени ефекти PRRT

Нежељени ефекти односно токсичност PRRT у великој мери зависе од претходно спроведених терапијских процедура, па пацијенти који су претходно лечени цитотоксичним агенсима имају већу вероватноћу развоја нежељених ефеката повезаних са PRRT. Најзначајнији нежељени ефекти су токсичност коштане сржи и бубрега, док се

токсичност јетре може очекивати код пацијента који су претходно лечени неком од метода локалних терапија усмерених на јетру.

Озбиљније хематолошке токсичности попут тромбоцитопеније и неутропеније 3. и 4. степена, јављају се код мање од 5% пацијената и обично се стабилизују у року од осам недеља, док је лимфопенија 3. и 4. степена нешто чешћа, али ретко има клинички значај. Најозбиљнији хематолошки нежељени ефекти су развој мијелодиспластичног синдрома или акутне леукемије, који су забележени само као спорадични случајеви (103).

Због физиолошке екскреције радиофармацеутика путем бубрега, веће је и излагање бубрежног ткива зрачењу, па самим тим постоји и већи ризик од нефротоксичности. Међутим, истовремена примена аминокиселина у циљу нефропротекције и употреба ^{177}Lu -уместо ^{90}Y -обележених једињења су редуковале степен 3–4 бубрежне токсичности на мање од 2% (104). Повећан ризик од оштећења бубрега након PRRT имају пацијенти са дуготрајним дијабетесом и хипертензијом (105).

Праћење пацијената након примене PRRT

Континуирано праћење пацијената након PRRT има за циљ рано откривање нежељених ефеката терапије, али и процену терапијског одговора и рано откривање потенцијалне прогресије болести. То подразумева клиничку процену, лабораторијска испитивања и радиолошко праћење. Клиничка евалуација се врши након 1, 3, 6 и 12 месеци од завршетка PRRT терапије и подразумева процену клиничке слике која може упутити на потенцијалну прогресију болести или нежељене ефекте терапије. Праћење лабораторијских параметара се врши у истим временским интервалима након PRRT као и клиничка евалуација и подразумева одређивање комплетне крвне слике са леукоцитарном формулом, аспартат-аминотрансферазе (енгл. *Aspartate aminotransferase*, AST), аланин-аминотрансферазе (енгл. *Alanine aminotransferase*, ALT), алкалне фосфатазе (енгл. *Alkaline phosphatase*, ALP), укупних билирубина, албумина, креатинина и процењене брзине гломеруларне филтрације (енгл. *estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR). Пацијенти са цитопенијама и благим до умереним оштећењем бубрега захтевају чешћа лабораторијска праћења уз евентуалне консултације хематолога и нефролога. За лабораторијско праћење тумор маркера не постоје званичне препоруке, док NCCN смернице указују да се они могу контролисати у интервалима од 3 до 12 месеци. Контролни дијагностички имиџинг се препоручује након 1–3, 6 и 12 месеци по завршетку свих циклуса терапије, са нагласком на конзистентну примену истих радиолошких модалитета. Најчешће се користи MDCT или MRI абдомена и карлице са контрастом, уз MDCT грудног коша са или без контраста, ако је клинички индиковано (106). Код пацијената са доминантном метастатском болешћу јетре препоручује се MRI са контрастом на бази гадолинијума (107). У случају недовољно јасних налаза на MDCT-у или MRI-у или сумње на клиничку прогресију, препоручује се сцинтиграфија радиообележеним аналозима соматостатина, у првом реду ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT, који има предност над класичном сцинтиграфијом (^{111}In -пентетреотид) (108). На првом контролном дијагностичком имиџингу посебно треба имати у виду појаву псеудопрогресије, која не представља праву прогресију болести, већ привремено повећање запремине метастатских лезија услед едема изазваног зрачењем (109). Оваква појава се може јавити код приближно 10% пацијената са стабилном болешћу и потребан је посебан опрез код тумачења првих контролних радиолошких налаза након PRRT-а.

Прогноза

Са применом PRRT-а се значајно побољшала прогноза узнапредовалих, добро-диферентованих GEP-NET-ова који експримирају соматостатинске рецепторе. Завршетком фазе 3 NETTER-1 клиничке студије добијен је податак да је преживљавање

без прогресије болести (енгл. *progression-free survival*, PFS) у групи пацијената који су примали дугодолујући аналог соматостатина и PRRT било скоро шест пута веће у односу на контролну групу пацијената који су примали само дугодолујући аналог соматостатина (88). Дугорочно праћење NET-ова различитих примарних локализација указује да је медијана PFS-а најчешће у распону од 29 до 36 месеци, док OS након почетка PRRT-а у просеку достиже 5–6 година, иако исход зависи од примарне локализације, степена диференцијације и величине туморске масе (110). Последњих година, поједине клиничке студије указују на седмогодишње преживљавање код чак 70-80% селектованих пацијената (111). Установљено је да се у прогностичке факторе који су удружени са краћим PFS убрајају градус тумора, FDG авидност, степен захваћености јетре и претходне системске терапије (112).

1.6.4. PRRT и нови биомаркери терапијског одговора

Иако се код већине пацијената са неуроендокриним туморима леченим PRRT-ом, болест одржава стабилном, одређена популација пацијената неће повољно одреаговати на радионуклидну терапију и развиће се прогресија болести. Велики број савремених истраживања се усмерио ка идентификацији фактора који могу дати информације о току и исходу болести током PRRT. То су пре свега одређени клинички параметри, биомаркери у крви пацијената и морфолошки и/или функционални имиџинг (113).

Традиционални клинички и лабораторијски параметри, често нису довољни да објасне разлике у исходу лечења. У том контексту, све већи значај могу имати молекуларни маркери, попут маркера оксидативног стреса, антиоксидативне заштите и цитокина, који могу пружити дубљи увид у патофизиолошке механизме током PRRT терапије и потенцијално предвидети њен исход.

Већ је позната чињеница да се током радионуклидне терапије ослобађа јонизујуће зрачење које најчешће индиректно тј. продукцијом слободних радикала и ROS индукује оксидативни стрес, којим се остварује цитотоксично дејство на туморске ћелије. Биомаркери попут параметара оксидативног стреса и антиоксидативне заштите у радионуклидној терапији су били предмет истраживања неколицине аутора, нарочито током радиојодне терапије диферентованих карцинома штитасте жлезде. Утврђено је да оксидативни стрес који подстиче трансформацију и пролиферацију туморских ћелија у метастатском диферентованом карциному штитасте жлезде је додатно стимулисан радиојодном терапијом (114-116). Подаци у литератури о улози параметара редокс статуса током PRRT-а готово и да не постоје.

Узевши у обзир познату чињеницу о утицају инфламације и проинфламаторне микросредине не само на пролиферацију, преживљавање, ангиогенезу и метастазирање туморских ћелија, већ и на одговор на различите терапијске модалитете, неколико студија се бавило истраживањем улоге инфламаторних маркера код пацијената са неуроендокриним туморима који су лечени PRRT-ом (117-119). Иако је ограничен број истраживања указао на предиктивни значај појединих инфламаторних параметара, попут CRP (енгл. *C-reactive protein*), односа CRP/албумин, апсолутног броја неутрофила и изведених индекса попут односа тромбоцита и лимфоцита (енгл. *Platelet to Lymphocyte Ratio*, PLR), истиче се потреба за додатним истраживањима усмереним на прецизније дефинисање и идентификацију нових инфламаторних биомаркера, укључујући цитокине (118,120). Утврђивање цитокинског профила може омогућити боље разумевање биолошког одговора током PRRT-а и омогућити идентификацију специфичних цитокина као потенцијалних биомаркера терапијског исхода.

У наредним одељцима увода објашњене су опште карактеристике испитиваних параметара оксидативног стреса и антиоксидативне заштите, али и цитокина као медијатора имуноинфламацијског одговора.

1.6.5. Параметри оксидационог стреса и антиоксидативне заштите

Термин „оксидативни стрес“ први је увео немачки лекар Helmut Sies 1985. године означавајући неравнотежу која настаје услед појачане продукције оксиданаса и њихове смањене елиминације механизмима антиоксидативне заштите (121). Последице оваквог дисбаланса су оштећења протеина, липида и нуклеинских киселина, што је у основи бројних патолошких стања попут неуролошких поремећаја, атеросклерозе, дијабетеса, хипертензије, исхемије, ХОБП-а и астме, али и малигну обольења (122). Главни медијатори оксидативног стреса су реактивне врсте кисеоника (енгл. *reactive oxygen species*, ROS) и реактивне врсте азота (енгл. *reactive nitrogen species*, RNS), које настају током нормалног ћелијског метаболизма, али и услед утицаја спољашних фактора попут токсина, UV зрачења, јонизујућег зрачења, дуванског дима итд. (121). ROS и RNS могу бити у облику слободних радикала и нерадикалским формама.

Слободни радикали представљају атоме, молекуле или делове молекула који у спољашњој електронској љусци садрже један или више неспарених електрона, што им омогућава високу реактивност и нестабилност. У литератури се обележавају словом R•, при чему тачка представља неспарени електрон. Слободни радикали настају на више начина: хомолитичким раскидом ковалентних веза у молекулу тако да сваки део молекула задржи по један електрон, дисоцијацијом постојећег радикала на нове радикале или током редокс реакција (123). Слободни радикали лако реагују међусобно, али и са другим молекулима, при чему се покрећу ланчане реакције стварања нових радикала, као и других реактивних нерадикалских једињења, која могу бити чак и реактивнија од својих претходника, узрокујући хемијске промене и оштећења биомолекула (124). Ланчане реакције стварања слободних радикала се одвијају у три фазе: иницијација, пропација и терминација. У фази иницијације нерадикалске форме губе или добијају електрон, чиме настају први слободни радикали. Овај процес се често покреће под утицајем екзогенних фактора као што су јонизујуће зрачење, токсини или тешки метали, али и ендогених процеса унутар ћелије, попут митохондријалних редокс реакција. Слободни радикали су јако реактивни и нестабилни, теже да постигну стабилност интерагујући са околним циљним молекулима. У том процесу одузимају електрон суседним молекулима преводећи их у нове слободне радикале. Тако се покреће низ неконтролисаних ланчаних реакција у којима се број радикала вишеструко умножава за кратко време, што представља фазу пропације. Фаза терминације означава процес заустављања ланчане реакције, где се радикали међусобно неутралишу сударом или услед дејства антиоксидативних ензимских и неензимских система ћелије, који делују како на слободне радикале, тако и на нерадикалске реактивне врсте. Иако су слободни радикали у организму присутни у врло малим концентрацијама (10^{-5} – 10^{-9} mol/dm³), када се њихова продукција повећа, а антиоксидативни системи не могу да их неутралишу, долази до нарушавања ћелијске хомеостазе и оксидативног стреса (125). Међу најзначајније слободне радикале убрајају се супероксид ањон ($O_2^{\bullet-}$), хидроксилни радикал ($\bullet OH$), пероксил радикал ($ROO\bullet$), азот моноксид ($NO\bullet$) и азот-диоксид ($\bullet NO_2$) (123).

Нерадикалске врсте најчешће настају међусобним спаривањем два радикала дајући стабилније молекулске форме које су и даље довољно реактивне да учествују у оксидативном оштећењу биолошких структура (126). У ову групу спадају: водоник пероксид (H_2O_2), хипохлорна ($HOCl$) и хипобромна киселина ($HOBr$), озон (O_3), синглет-кисеоник (1O_2), азотна киселина (HNO_2), нитрозил-катјон (NO^+), нитроксил-ањон (NO^-),

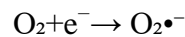
динитроген-триоксид (N_2O_3), динитроген-тетраоксид (N_2O_4), нитронијум (NO_2^+), као и хидропероксиди ($ROOH$), алдехиди ($HCOR$) и пероксинитрит ($ONOO^-$) (127).

Реактивне врсте кисеоника

Реактивне врсте кисеоника (ROS) представљају молекуле који имају двоструку улогу у биолошким системима у зависности од њихове концентрације. У физиолошким условима, када се налазе у ниским и умереним концентрацијама, имају улогу сигналних молекула и учествују у регулацији ћелијске пролиферације, диференцијације, апоптозе, метаболизма и имунског одговора (121,128-130). Поред тога, контролисана продукција ROS од стране неутрофила и макрофага је један од видова имунског одговора на микроорганизме путем механизма респираторног праска (131). Међутим, у условима поремећене редокс хомеостазе, прекомерна акумулација ROS доводи до оштећења липида, протеина и нуклеинских киселина, што резултује оксидативним стресом и покретањем патолошких процеса повезаних са старењем, канцерогенезом, неуродегенеративним, кардиоваскуларним и инфламаторним обољењима (123,125). Најзначајнији представници реактивних врста кисеоника из групе слободних радикала су супероксид анјон радикал ($O_2^{\bullet-}$) и хидроксилни радикал ($\bullet OH$), док се међу нерадикалским облицима најчешће срећу водоник-пероксид (H_2O_2) и синглет кисеоник (1O_2).

Супероксид анјон радикал ($O_2^{\bullet-}$)

Супероксид анјон радикал ($O_2^{\bullet-}$) настаје као резултат једноелектронске редукције молекулског кисеоника током нормалних метаболичких процеса у ћелији.



Главни извор $O_2^{\bullet-}$ је електрон-транспортни ланац у митохондријама, где мали проценат електрона „цури“ са комплекса I и III, редукујући кисеоник до супероксида (132). Поред митохондрија, значајни извори $O_2^{\bullet-}$ су NADPH оксидазе (NOX) у фагоцитима, ксантин оксидаза, као и неки цитохром P450 ензими који током каталитичких процеса могу непотпуно редуковати кисеоник. Продукција супероксида је посебно заступљена током фагоцитозе у неутрофилима и макрофагима у склопу респираторног праска- процеса којим фагоцити уништавају микроорганизме (133).



Иако у физиолошким концентрацијама супероксид има улогу у ћелијској сигнализацији, његово прекомерно нагомилавање може довести до оксидативног оштећења липидне мембране-липидне пероксидације, ензима, ДНК и транскрипције РНК, што може подстаћи процес канцерогнезе (134). У присуству јона прелазних метала као што су Fe и Cu, $O_2^{\bullet-}$ учествује у Фентоновим и Haber–Weiss реакцијама, при чему настаје изузетно реактивни хидроксилни радикал ($\bullet OH$), који има изражен цитотоксични ефекат (135).

Први корак (редукција фери (Fe^{3+}) јона у феро (Fe^{2+}) јон): $Fe^{3+} + \bullet O_2^- \rightarrow Fe^{2+} + O_2$

Фентонова реакција: $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + \bullet OH$

Haber–Weiss: $\bullet O_2^- + H_2O_2 \rightarrow \bullet OH + OH^- + O$

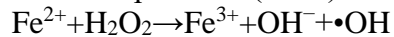
У физиолошким условима, $O_2^{\bullet-}$ се трансформише у мање реактиван водоник-пероксид (H_2O_2) под дејством ензима супероксид-дисмутазе (SOD). Међутим, када реагује са азот-моноксидом ($NO\bullet$), ствара се пероксинитрит ($ONOO^-$), који има снажно оксидативно дејство на биомолекуле (136).

Хидроксилни радикал ($\bullet OH$)

Хидроксилни радикал ($\bullet OH$) је најреактивнији облик реактивних врста кисеоника, који настаје као интермедијарни продукт услед дејства других слободних радикала у биолошким системима. Пошто веома лако дифундује кроз ћелијску

мембрану, овај слободни радикал тренутно реагује са готово свим биомолекулима у ћелији– липидима, аминокиселинама, угљеним хидратима и нуклеинским киселинама, доводећи до липидне пероксидације, губитка ензимских функција и оштећења ћелије (137).

Главни извор његовог настанка *in vivo* је Фентонова реакција, у којој феро јони (Fe^{2+}) катализују разлагање водоник-пероксида (H_2O_2) на $\bullet\text{OH}$ и хидроксилни јон:



Не постоји специфичан антиоксидативни механизам који може да неутралише $\bullet\text{OH}$, па је за спречавање његовог настанка заправо кључно спречавање настанка и неутрализација других радикала, попут ензимског неутралисања $\text{O}_2\bullet^-$ деловањем супероксид-дисмутазе (SOD) и елиминацију H_2O_2 преко каталазе и глутатион-пероксидазе, као и везивањем Fe^{3+} и Cu^{2+} јона у хелатне комплексе (138).

Водоник пероксид (H_2O_2)

Водоник-пероксид (H_2O_2) настаје услед двоелектронске редукције молекулског кисеоника, али и у реакцијама дисмутације $\text{O}_2\bullet^-$ под дејством ензима супероксид-дисмутазе (SOD) и једноелектронске редукције $\text{O}_2\bullet^-$ (139). Поред тога, H_2O_2 се може стварати као споредни продукт током деловања бројних оксидаза у пероксизомима, митохондријама, ендоплазматском ретикулуму и на ћелијској мембрани (140). H_2O_2 је релативно стабилан и лако дифундује кроз ћелијску мембрану и у физиолошким условима има улогу сигналног молекула у регулацији ћелијског раста, диференцијације и апоптозе (141). Међутим, при повећаним концентрацијама, H_2O_2 доводи до оксидативних оштећења, укључујући оксидацију сулфхидрилних група протеина, липидну пероксидацију и поремећај хомеостазе калцијума у митохондријама (142). У присуству јона гвожђа и бакра, H_2O_2 учествује у Фентоновој и Haber–Weiss реакцији, при чему настаје хидроксилни радикал ($\bullet\text{OH}$). У фагоцитима, под дејством ензима мијелопероксидазе, H_2O_2 учествује у синтези хипохлорне киселине (HOCl) и других реактивних једињења, што представља важан механизам антимикуробне одбране (143). У високим концентрацијама у ћелији водоник-пероксид се под дејством ензима каталазе разлаже на воду и молекулски кисеоник (144).

Синглет кисеоник ($^1\text{O}_2$)

Синглет кисеоник представља високо реактиван облик кисеоника који настаје екситацијом молекулског кисеоника енергијом добијеном фотосензибилизацијом или током ензимских реакција у ћелији. У биолошким системима се ствара деловањем пероксидаза, липоксигеназа, реакцијом водоник-пероксида са хипохлоритом, као и у оквиру фагоцитне активације неутрофила (145). Као снажан оксидујући агенс, $^1\text{O}_2$ реагује са липидима, протеинима и нуклеинским киселинама, изазивајући структурна и функционална оштећења ћелијских компоненти. Његова реактивност произилази из тежње да ослободи вишак енергије и врати се у стабилно триплетно стање ($^3\text{O}_2$) (146). Иако има улогу у редокс сигнализацији, прекомерна продукција $^1\text{O}_2$ резултује оксидативним стресом, фототоксичношћу и оштећењем ДНК у различитим патофизиолошким процесима (147).

Реактивне врсте азота

Реактивне врсте азота (RNS) представљају групу једињења насталих из азот-моноксида ($\text{NO}\bullet$), у које спадају нитроксил-анјон (NO^-), нитрозонијум катјон (NO^+), виши оксиди азота, S-нитрозотиоли и динитрозил-гвожђе комплекси. Ове врсте имају значајну улогу у регулацији физиолошких процеса у различитим ћелијама, укључујући глатке мишићне ћелије, кардиомиоците, тромбоците, неуроне и ћелије јуктагломеруларног апарата бубрега. RNS испољавају своје дејство путем

посттранслационих модификација протеина и интеракцијом са реактивним врстама кисеоника. У зависности од своје концентрације у ћелији учествују у регулацији и у нарушавању многих биолошких процеса. У знатно великим концентрацијама могу да индукују ћелијско оштећење или смрт механизмом нитрозативног стреса (148).

Азот-моноксид (NO•)

Азот-моноксид (NO•) је слободни радикал који има централну улогу у бројним физиолошким процесима и сигналним путевима у организму. Он се ендогено синтетише деловањем ензима азот-оксид синтетазе (NOS), која катализује оксидацију L-аргинина у цитрулин, при чему се ослобађа NO•. Продукција NO• одвија се у различитим ћелијама попут неурона, макрофага, неутрофила и васкуларног ендотела, што омогућава његову плејотропну улогу у регулацији неуротрансмисије, имунског одговора, тонуса васкуларног ендотела и крвног притиска (149). У ендотелним ћелијама крвних судова, NO• делује као вазодилатор спречавајући адхезију тромбоцита и инфламаторних ћелија на зид суда, чиме доприноси очувању васкуларног интегритета и антимикробној заштити (150). Поред тога, активирање сигналних путева зависних од цикличног гуанозин-монофосфата (cGMP) омогућава NO• да посредује у релаксацији глатких мишића, као и у регулацији крвног притиска и протоку крви (151).

1.6.6. Антиоксидативна заштита

Систем антиоксидативне заштите је један од кључних механизма за одржавање ћелијске хомеостазе и заштите од оштећења изазваних ROS. Иако ROS у ниским концентрацијама имају важну улогу у ћелијској сигнализацији и физиолошким ћелијским функцијама, њихово прекомерно стварање доводи до оксидативних оштећења виталних биомолекула, што резултује оксидативним стресом. Како би се очувала равнотежа између продукције и елиминације ROS, аеробни организми су развили систем антиоксидативне заштите који ће одржавати ниво оксиданаса у уском физиолошком опсегу.

Према класификацији Halliwell-а и Gutteridge-а (125), антиоксиданти се деле у две основне категорије:

1. Неензимски антиоксиданти, у које спадају витамин С (аскорбинска киселина), витамин Е (α -токоферол), редуковани глутатион (GSH), тиоредоксин (Trx) и α -липоинска киселина. Они представљају прву линију одбране која директно неутралише слободне радикале.
2. Ензимски антиоксиданти, као што су супероксид дисмутаза (енгл. *Superoxide Dismutase*, SOD), каталаза (енгл. *Catalase*, CAT) и глутатион пероксидаза (GSH-Px), који катализују разградњу ROS на мање реактивна или нетоксична једињења (152).

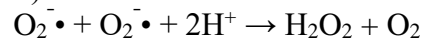
Редуковани глутатион (GSH)

Редуковани глутатион (GSH) представља један од најзначајнијих неензимских антиоксиданата у ћелијама сисара, који може деловати директно, штитећи ћелије од слободних радикала и прооксиданаса, али и као кофактор бројних ензима антиоксидативне заштите попут глутатион-пероксидазе, глутатион S-трансферазе (GST) и глиоксалаза (130). Глутатион-пероксидазе катализују разграђивање пероксида, при чему се GSH оксидује у глутатион-дисулфид (GSSG). Оксидовани глутатион (GSSG) се затим редукује назад у GSH дејством глутатион-редуктазе, уз учешће NADPH као кофактора (153). Као кофактор ензима глутатион S-трансферазе (GST) учествује у детоксикацији електрофилних једињења и ксенобиотица, док у склопу глиоксалаза неутралише штетни ефекат дикарбонилних једињења попут метилглиоксала и глиоксала (154,155). Поред тога, GSH има способност да регенерише витамин Е након његове реакције са липидним пероксилним радикалима (LOO•), чиме доприноси

антиоксидативној заштити ћелијских мембрана (156). Поред антиоксидативне улоге, GSH је укључен и у ћелијске процесе попут савијања протеина, заштите тиол група протеина од оксидације и умрежавања, разградње протеина са дисулфидним везама, регулације ћелијског циклуса и пролиферације, метаболизма аскорбинске киселине, као и процесе апоптозе и фероптозе (157).

Супероксид дисмутаза (SOD)

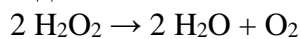
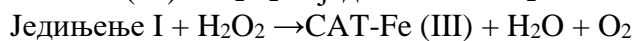
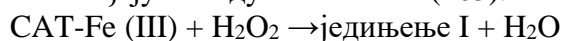
Супероксид дисмутаза (SOD) представљају групу антиоксидативних ензима, који катализују дисмутацију супероксид анјон-радикала ($O_2^{\bullet-}$) до водоник-пероксида (H_2O_2) и молекуларног кисеоника (O_2).



Код сисара, SOD постоји у више изоформи које се разликују по металном кофактору и локализацији у односу на ћелијски простор: бакар-цинк супероксид дисмутаза CuZnSOD (SOD1), манган супероксид дисмутаза MnSOD (SOD2) и екстрацелуларна SOD (EcSOD или SOD3) (158). CuZnSOD, која садржи јоне бакара и цинка у активном центру, најзаступљенија је у цитосолу и мањим делом у једру, митохондријама и ћелијској мембрани, где учествује у регулацији редокс сигнала и заштити протеина од оксидације (159). Манган супероксид дисмутаза (MnSOD, SOD2) је митохондријални ензим тетрамерне структуре који штити митохондријалне компоненте од оксидативног стреса, насталог током оксидативне фосфорилације. MnSOD се синтетише у цитосолу и потом транспортује у митохондријални матрикс (160). Експериментална истраживања су показала да је SOD2 неопходна за преживљавање, јер "knock-out" мишеви без овог ензима умиру у првим данима живота услед масивног оксидативног оштећења и губитка митохондријалне функције (161). Екстрацелуларна супероксид дисмутаза (EcSOD, SOD3) је тетрамерни ензим високе молекулске масе који садржи бакар и цинк у активном центру и представља главни антиоксидативни ензим у екстраћелијском простору. У највећој концентрацији SOD3 се налази у интерстицијуму ткива и у екстрацелуларним течностима-плазми, лимфи, синовијалној и цереброспиналној течности (158).

Каталаза (CAT)

Каталаза (CAT) је антиоксидативни ензим који разграђује водоник-пероксид (H_2O_2) на воду и молекулски кисеоник. По хемијској структури је тетрамер и свака од четири субјединице садржи молекул хем-а у активном центру, који је неопходан за његову каталитичку активност (162). Катализа се одвија у две фазе: у првој, молекул H_2O_2 оксидује гвожђе у активном центру у високо реактивни оксиферилни интермедијер (једињење I), док се у другој фази овај интермедијер редукује другим молекулом H_2O_2 , ослобађајући воду и кисеоник (163).



Каталаза је углавном локализована у пероксизомима, где разграђује H_2O_2 који настаје деловањем оксидаза током метаболизма масних киселина. Активност каталазе је посебно изражена у јетри, бубрезима и еритроцитима, што одражава њену улогу у детоксикацији и регулацији метаболизма (164). Смањена активност каталазе повезује се са повећаним оксидативним стресом, дијабетесом, неуродегенеративним обољењима и процесима старења (165). Каталаза је један од најбржих ензима познатих у биологији - може разградити милионе молекула водоник-пероксида у секунди, што је чини веома ефикасном компонентом система антиоксидативне заштите (166).

1.6.7. Цитокини

Цитокини представљају хетерогену групу секреторних протеина које стварају различити типови ћелија и који имају улогу у посредовању и регулацији различитих аспеката специфичног и неспецифичног имунског одговора.

Свој биолошки ефекат остварују дејством на различите ћелије, али и на друге цитокине. Један цитокин може стимулисати или инхибирати стварање других цитокина, антагонизовати ефекте другог цитокина или подстаћи дејство другог цитокина, што представља синергистички ефекат. Већина цитокина делује на саму ћелију која је ствара (аутокрино дејство), или на суседне ћелије (паракринно дејство). Када се стварају у великим количинама, цитокини доспевају у циркулацију и делују на удаљеним местима од места продукције (ендокрино дејство). Један од примера цитокина који испољава и локално и системско дејство је фактор некрозе тумора (енгл. *Tumor necrosis factor*, TNF).

Цитокине обично стварају помоћнички Т лимфоцити на месту контакта са антиген-презентујућим ћелијама. Ови цитокини учествују у активацији и диференцијацији Т и В лимфоцита. Поред стечене, неки цитокини посредују и у реакцијама урођене имуности попут инфламације када их продукују дендритске ћелије, макрофаги и мастоцити. Такође, цитокини у урођеном имунском одговору имају улогу у борби против вирусних инфекција. Неки цитокини представљају факторе раста у хематопоези, па регулишу стварање различитих врста ћелија имуности у костној сржи. Иако цитокине специфичне и неспецифичне имуности стварају различите популације ћелија и иако делују на различите ћелије-мете, не може се направити стриктна подела на цитокине неспецифичне и специфичне имуности, јер многи цитокини учествују у реакцијама обе врсте имуности (167).

TNF- α

TNF- α је плејотропни цитокин који припада суперфамилији лиганда TNF рецептора. Продукују га ћелије урођене имуности попут макрофага и урођених убилачких ћелија (енгл. *Natural Killer Cells*, NK ћелије), али и активирани Т лимфоцити у оквиру реакција стечене имуности (168). TNF- α је један од најзначајнијих цитокина који регулише имунски одговор, инфламацијске процесе и ћелијско преживљавање. Своју улогу посредника у одбрани организма од инфекције остварује кроз активацију макрофага, стимулисање миграције леукоцита и повећање експресије адхезионих молекула и других цитокина у људском организму (169). Активацијом својих рецептора-TNF рецептора 1 (TNFR1) и TNF рецептора 2 (TNFR2), одређује судбину ћелије-активацијом NF- κ B сигналних путева и митогеном-активирани протеин-киназе (MAPK) подстиче инфламацију и преживљавање, док у одређеним условима може индуковати апоптозу или некроптозу (170). Поред физиолошке улоге у регулацији имунског одговора, његова прекомерна продукција доприноси патогенези сепсе и аутоимунских болести, попут реуматоидног артритиса, псоријазе и инфламаторних болести црева (171). TNF- α у имунском одговору на туморе може имати двоструку улогу. Антитуморска улога TNF- α се огледа у подстицању активације и сазревања антиген-презентујућих ћелија, као и олакшавању инфилтрације CD8⁺ Т ћелија, чиме се појачава туморски имунски надзор. Са друге стране, TNF- α може ослабити антитуморски имунски одговор не само утичући на активацију, функцију и преживљавање леукоцита током прогресије карцинома, већ и мењајући фенотип туморских ћелија тако да постају мање видљиве Т ћелијама (172).

IL-6

Интерлеукин-6 (енгл. *Interleukin-6*, IL-6) је цитокин са проинфламаторним и антиинфламаторним својствима, који има кључну улогу у регулацији имунског

одговора, хематопоези и метаболичким процесима. Као одговор на инфекцију и оштећење ткива продукују га различити типови ћелија укључујући макрофаге, дендритске ћелије, фибробласте и ћелије ендотела (173). Везујући се за рецепторски комплекс који се састоји од лиганд-везујућег IL-6R α ланца и гликопротеина 130 (gp130), главног преносиоца сигнала, активирају се JAK/STAT, MAPK и PI3K сигнални путеви који су одговорни за биолошку функцију IL-6 (174). IL-6 у стеченој имуности подстиче диференцијацију В лимфоцита у плазмоците, као и развој Th17 имунског одговора, док у урођеној имуности стимулише синтезу протеина акутне фазе попут CRP, серум амилоида А и фибриногена (175). Иако у физиолошким условима IL-6 учествује у одбрани организма и репарацији ткива, хронично појачано стварање IL-6 се налази у основи патофизиолошких процеса реуматоидног артритиса, системског еритемског лупуса, инфламаторне болести црева и одређених малигнух тумора (176). Активирањем IL-6/JAK2/STAT3 сигналног пута, IL-6 подстиче пролиферацију, преживљавање и резистенцију на апоптозу туморских ћелија (177). Такође, учествује у стварању имуносупресивне туморске микросредине, кроз стимулацију мијелоидних супресорних ћелија и Т-регулаторних ћелија, што олакшава напредовање тумора (178).

IL-4

Интерлеукин-4 (IL-4) је плејотропни цитокин који има улогу у хуморалном имунском одговору, диференцијацији наивних CD4⁺ Т помоћничких лимфоцита у ефекторске Th2 ћелије и алергијским реакцијама (179). Синтетишу га активирани Th2 ћелије, мастоцити, еозинофили и базофили као одговор на антигенску стимулацију. IL-4 свој биолошки ефекат остварује везивањем за IL-4 рецептор, који постоји у две форме: тип I (IL-4R α + γ c) и тип II (IL-4R α + IL-13R α 1). Везивањем IL-4 за IL-4R активирају се JAK/STAT6 сигнални путеви, чиме се подстиче транскрипција гена одговорних за преусмеравање IgM на IgE класу антитела у В лимфоцитима, повећану експресију MHC II молекула као и алтернативну активацију макрофага (M2 фенотип), која је повезана са репарацијом ткива после оштећења (180,181). Поред тога, IL-4 стимулише регрутацију еозинофила, појачану продукцију слузи и хиперреактивност дисајних путева, што га чини централним медијатором алергијске инфламације и астме (182). Поремећена продукција IL-4 је одговорна за патогенезу многих алергијских обољења попут астме, атопијског дерматитиса и алергијског ринитиса, али и фиброза појединих органа (183). IL-4 имунском одговору на туморе има дуалну улогу. Док је у експерименталним, животињским моделима најпре показао снажно антитуморско дејство, у хуманим карциномима постоји мноштво доказа који упућују на његову протуморску улогу (184). У основи протуморског ефекта је стимулација STAT6 и PI3K/AKT сигналног пута, који подстиче резистенцију на апоптозу и учествује у стварању имуносупресивне средине поларизацијом макрофага у M2 фенотип, што погодује расту тумора (185).

IL-10

Интерлеукин-10 (IL-10) је антиинфламаторни и имунорегулаторни цитокин, који има важну улогу у одржавању имунске хомеостазе и спречавању оштећења ткива током инфламаторног одговора. Првенствено га ланца регулаторне Т ћелије, као и моноцити/макрофаги и дендритске ћелије, где делује као инхибитор продукције проинфламаторних цитокина и презентације антигена (186). Везивањем IL-10 за рецепторски комплекс активира се JAK1/TYK2-STAT3 сигнални пут, што доводи до експресије антиинфламаторних гена, укључујући SOCS3, који инхибира NF- κ B-зависну транскрипцију проинфламаторних цитокина као што су IL-1 β , IL-6, TNF- α и IL-12 (187). IL-10 инхибира активацију макрофага и дендритских ћелија, супримира Th1 и Th17 имунски одговор и подстиче диференцијацију и стабилизацију регулаторних Т ћелија, чиме спречава прекомерну активацију имунског система и развој аутоимунских реакција

(188). Поред имуносупресивног деловања, IL-10 подстиче преживљавање, пролиферацију и продукцију антитела код В ћелија, нарочито изотипова IgG и IgA (189,190). Недостатак IL-10 сигнализације повезани су са развојем хроничних инфламаторних и аутоимуних болести, као што су инфламаторне болести црева, реуматоидни артритис, псоријаза и мултипла склероза (191). Са друге стране, повећана експресија IL-10 у туморској микросредини омогућава избегавање антитуморског имунског одговора и прогресију тумора, пре свега, инхибицијом имунског одговора посредованом цитотоксичним Т лимфоцитима (192). Стога, IL-10 има двојну улогу, неопходан је за контролу инфламације и очување толеранције, али, у условима поремећене регулације, може допринети хроничној инфламацији или канцерогенези (193).

IL-17

Интерлеукин-17 (IL-17), нарочито изоформа IL-17A, је проинфламаторни цитокин који се углавном синтетише у Th17 лимфоцитима, али и у $\gamma\delta$ Т ћелијама, урођеним лимфоидним ћелијама-ILC3 и другим ћелијама урођеног имунског одговора (194). IL-17 делује преко рецепторског комплекса IL-17RA/IL-17RC, који активира адаптер протеин Act1 и поједине чланове TRAF фамилије протеина, чиме се покрећу сигнални путеви NF- κ B, MAPK и C/EBP (195). Ови сигнални путеви доводе до повећане експресије проинфламаторних цитокина, хемокина, металопротеиназа и антимикуробних пептида (196,197,198). IL-17 има значајну улогу у мукозном имунитету, јер подстиче регрутовање неутрофила, одржава интегритет епителне баријере и побољшава одбрану од патогених микроорганизама (199). Међутим, код поремећене продукције, IL-17 постаје кључни медијатор патогенезе аутоимуних и инфламаторних обољења, као што су псоријаза, реуматоидни артритис, инфламаторне болести црева и мултипла склероза. IL-17 такође учествује у развоју и прогресији различитих типова карцинома, попут карцинома дојке, дебелог црева, грлића материце, простате и коже, јер подстиче ћелијску пролиферацију, избегавање имунског надзора и метастазирање (200). Са друге стране, IL-17 може допринети антитуморском имунском одговору подстичући инфилтрацију и активацију CD8⁺ Т лимфоцита и NK ћелија. Коју ће улогу имати IL-17 у имунском одговору на туморе зависи и од врсте тумора и од туморске микросредине (201).

IL-33/sST2

Интерлеукин-33 (IL-33) припада фамилији цитокина IL-1, који има функцију алармина, молекула који се ослобађају из ћелија након оштећења или некрозе (202). Постоје две форме IL-33: форма у пуној дужини (енгл. *full-length form*, flIL-33), која делује као интрацелуларни регулатор гена и зрела форма IL-33 (енгл. *mature form*, mIL-33), која функционише као екстрацелуларни цитокин (203). flIL-33 је локализован у једру ћелија попут ендотелних, епителних и фибробластних ћелија, где се везује за хроматин и учествује у регулацији транскрипције (204). Након ослобађања, IL-33 делује преко свог рецепторског комплекса који се састоји од ST2L (мембрански облик рецептора, познат и као IL-1RL1) и IL-1 рецепторског акцесорног протеина (IL-1RAcP). Активација овог комплекса покреће низ сигналних путева попут MyD88/IRAK/TRAF6, што резултира активацијом NF- κ B и продукцијом проинфламаторних медијатора (205). Поред мембранског облика, постоји и солубилна форма рецептора за IL-33- sST2, која делује као “мамац-рецептор”. sST2 се у екстрацелуларном простору везује за IL-33, чиме неутралише његово дејство и спречава активацију мембранског рецептора ST2L. IL-33 је плејотропни цитокин који у физиолошким условима учествује у одржавању интегритета епителне баријере, зарастању рана и активацији Th2 имунског одговора. Активира различите ћелије урођеног и стеченог имунског одговора, укључујући групу 2

урођених лимфоидних ћелија (ILC2), мастоците, еозинофиле, базофиле, као и Th2 и регулаторне Т ћелије, које експримирају ST2 рецептор. На овај начин IL-33/ST2 осовина игра улогу у имунолошкој толеранцији и контроли инфламације (206).

Поремећај активације IL-33 се доводи у везу са патофизиолошким механизмима бројних обољења. У алергијским болестима попут астме и алергијског ринитиса, IL-33 подстиче тип 2 имунског одговора путем активације ILC2 и Th2 ћелија (207). У аутоимуним обољењима као што су реуматоидни артритис и системски еритемски лупус, повишени нивои IL-33 и sST2 подстичу продукцију инфламаторних цитокина и корелирају са тежином болести (208). У кардиоваскуларним болестима, IL-33/ST2 осовина има двојаку улогу: док сигнализација преко мембранског ST2L има кардиопротективни ефекат, повишен ниво растворљивог sST2 се доводи у везу са лошијом прогнозом код срчаног попуштања, ремоделовања срца након инфаркта миокарда и исхемијске болести срца (209,210). Такође, у хроничној опструктивној болести плућа и сепси, IL-33/ST2 сигнализација, зависно од контекста, може имати улогу и у инфламацији и у репарацији ткива (211,212). У туморској имунологији IL-33/ST2 осовина има вишеструки утицај на биологију тумора па се истражује као потенцијална терапијска мета у имуноонкологији (213).

IL-41

Интерлеукин-41 (IL-41), познат и као протеин налик метеорину (енгл. *meteorin-like protein*, Metrnl) је недавно откривен цитокин који има имуномодулаторна својства (214). Првобитно је идентификован као миокин и адипокин, који се ослобађа из скелетних мишића након вежбања и масном ткиву током излагања хладноћи, затим, ћелијама епитела и ћелијама имунског система (215). Због тога је значајна његова улога у метаболичким процесима, инфламацији и имунском одговору. У физиолошким условима, IL-41 учествује у хомеостази енергетских процеса, репарацији оштећених ткива и стимулисању антиинфламаторног одговора механизмима алтернативне-M2 активације макрофага и имунским одговором посредованим цитокинима типа-2 (216). Активацијом сигналних путева као што су AMPK, PPAR δ , PI3K/Akt и NF- κ B, смањује продукцију проинфламаторних цитокина и повећава отпорност на оксидативни стрес (217). Поремећај регулације IL-41 се доводи у вези са аутоимунским обољењима попут Graves-ове болести, реуматоидног артритиса, псоријазног артритиса, системског еритемског лупуса и системске склерозе, затим, метаболичким поремећајима укључујући гојазност, дијабетес мелитус и метаболички синдром (218-220). Насупрот томе, показано је да IL-41 у сепси и астми својим анти-инфламаторним и репарационим својствима остварује протективни ефекат (221,222). IL-41 у туморској имунологији представља релативно нови цитокин који постаје предмет све већег интересовања. У досадашњим истраживањима је утврђено да повишена експресија IL-41 код хепатоцелуларног карцинома представља маркер лоше прогнозе и фактор ризика за појаву рецидива након хируршке ресекције (223,224).

Галектин-1

Галектини представљају фамилију протеина (лектина) који се великим афинитетом везују за галактозу и различите β -галактозидне олигосахариде. У својој структури садрже конзервативни домен за препознавање угљених хидрата (енгл. *Carbohydrate Recognition Domains*, CDRs), па се на основу структуре и организације ових домена могу поделити у три подгрупе: прототип, тандем тип и химерички тип (225).

Галектин-1 је β -галактозид-везујући лектин, који припада прототип подгрупи галектина. Он се експримира у различитим типовима ћелија, попут ендотелних, епителних ћелија различитих ткива и ћелија имунског система, где може бити локализован у цитоплазми, једру, на површини ћелије, али и секретован у

екстрацелуларном матриксу.(226). Галектин-1 препознаје гликоконјугате површине ћелије који садрже β -галактозид преко свог CDR домена, чиме посредује у бројним интеракцијама између самих ћелија и између ћелија и екстрацелуларног матрикса (227). Његова улога се огледа у процесима адхезије и миграције, инфламације, модулације имунског одговора, ангиогенези и канцерогенези (228). У имунском систему доприноси имунолошкој толеранцији индукцијом апоптозе активираних Т-лимфоцита, подстицањем диференцијације регулаторних Т-ћелија и супресијом Th1 и Th17 одговора (229). У ендотелним и ћелијама строме галектин-1 има значајну улогу у ремоделовању васкуларних структура и зарастању рана, деловањем на интегрин-зависне сигналне путеве и организацијом екстрацелуларног матрикса (230).

Галектин-1 појачано секретују туморске ћелије и ћелије туморске микросредине, попут фибробласта повезаних са тумором и мијелоидне супресорске ћелије, што подстиче избегавање антитуморског имунског одговора услед индукције апоптозе ефektorских Т-ћелија и пролиферације регулаторних Т лимфоцита (231). Поред тога, галектин-1 активацијом VEGF сигнализације олакшава ангиогенезу и метастазирање (232). Повишена експресија галектина-1 корелира са лошијом прогнозом код глиобластома, меланома, карцинома панкреаса и неуроендокриних карцинома (233-236). Насупрот томе, у аутоимуним и инфламаторним обољењима, галектин-1 смањењем леукоцитне инфилтрације и продукције проинфламаторних цитокина супримира инфламаторни одговор и подстиче репарацију ткива (237,238).

Галектин-3

Галектин-3 је једини представник химеричке подгрупе галектина са јединственом структуром, јер поседује један CRD домен повезан са N-терминалним доменом који обезбеђује његову структурну стабилност и биолошку активност (239). Галектин-3 се експримира у епителним, ендотелним и ћелијама урођеног и стеченог имунског система (240). Док његова интраћелијска локализација обухвата једро, цитоплазму, митохондрије и ћелијску мембрану, овај лектин може бити секретован у екстрацелуларни простор у зависности од типа ћелије и њеног функционалног стања (241).

Галектин-3 је мултифункционални протеин који учествује у регулацији ћелијског циклуса, пролиферацији, апоптози, диференцијацији ћелија имунског система попут макрофага, дендритских ћелија, В лимфоцита, као и у интеракцијама између ћелија, али и са екстрацелуларним матриксом (242). Његова улога у регулацији имунског одговора и инфламацији се остварује кроз утицај на адхезију, хемотаксу и алтернативну активацију макрофага (243). Делујући као рецептор за препознавање молекулских образаца-гликоконјугата на микроорганизмима, галектин-3 подстиче фагоцитозу и продукцију реактивних кисеоничких врста макрофага, чиме се појачава њихова микробицидна активност (242). Укупна физиолошка улога галектина-3 у модулацији имунског одговора, ангиогенези и процесима репарације ткива значајно доприноси имунској хомеостази и очувању ткивног интегритета.

Галектин-3 има важну улогу и у патогенези инфламаторних, аутоимунских обољења, метаболичким и малигним процесима (244). Активацијом TGF- β /Smad и PI3K/Akt сигналних путева подстиче активацију фибробласта и појачану синтезу екстрацелуларног матрикса, што значајно доприноси развоју јетрене, бубрежне, плућне и срчане фиброзе (245,246). Утврђено је да појачана експресија галектина-3 код хипертрофије миокарда представља важан биомаркер срчаног попуштања услед прекомерне пролиферације фибробласта и синтезе колагена (247). Тачан механизам којим галектин-3 доприноси настанку аутоимунских болести још увек није у потпуности разјашњен. Сматра се да галектин-3 може имати двоструку улогу у регулацији

аутоимунског одговора, тј. може и да стимулише и да супримира аутоимунске процесе у зависности од тога који имунски механизам у том обољењу преовлада (248). У малигним обољењима, повећана експресија галектина-3 је удружена са прогресијом тумора, због подстицања раста тумора, инвазивности, метастатског потенцијала и имунске супресије туморске микросредине (249).

ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Главни циљеви истраживања су:

1. Анализирати промене системских вредности биохемијских и инфламацијских параметара пре првог, пре другог и пре трећег циклуса радионуклидне терапије;
2. Испитати корелацију биохемијских и инфламацијских параметара са терапијским одговором;

ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

1. Системске вредности леукоцита, лимфоцита, индекса системског инфламаторног одговора (SIRI), водоник пероксида (H_2O_2) и каталазе (CAT) су снижене, док су вредности аланинаминотрансферазе (ALT) и аспартатаминотрансферазе (AST) повишене пред сваки од спроведених циклуса PRRT;
2. Системске вредности IL-33 и IL-4 су повишене, док су системске вредности TNF- α снижене пред сваки од спроведених циклуса PRRT;
3. Системске вредности леукоцита, неутрофила, моноцита и индекса системског инфламаторног одговора (SIRI) негативно корелирају са прогресијом болести;
4. Системске концентрације IL-33 и IL-4 позитивно корелирају са прогресијом болести;

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Испитаници

Истраживање представља проспективну, клиничку, опсервациону, неинтервентну студију која обухвата групу од 50 испитаника оба пола, старијих од 18 година, са дијагнозом неуроендокриног тумора. Испитаници су лечени пептид-рецептор радионуклидном терапијом у Центру за нуклеарну медицину Универзитетског клиничког центра Крагујевац (УКЦ) током 2022-2025. године. Истраживање је спроведено уз одобрење Етичког одбора Универзитетског клиничког центра Крагујевац-Одлука бр. 01/22-385 и за сваког од испитаника је обезбеђен својеручно потписан образац Информисаног пристанка. Сви поступци у оквиру истраживања спроведени су у складу са принципима добре клиничке праксе и начелима етичности. У истраживање су укључени само они испитаници који су испуњавали све критеријуме за укључивање, при чему ниједан испитаник није испуњавао критеријуме за искључење.

Критеријуми за укључење у студију:

- 1) Старосна доб изнад 18 година,
- 2) Постављена дијагноза неуроендокриног тумора,
- 3) Доказана експресија соматостатинских рецептора, која подразумева позитивну визуелизацију на дијагностичкој скинтиграфији са ^{99m}Tc -HYNIC-ТОС.

Критеријуми за искључивање:

- 1) Старост пацијента испод 18 година,
- 2) Труднице, дојиље, жене које намеравају да остану трудне,
- 3) Депресија коштане сржи,
- 4) Смањена функција бубрега,
- 5) Позитиван биохуморални синдром запаљења,
- 6) Присуство других малигнитета.

Такође, ниједан од пацијената укључених у истраживање није био лечен антибиотицима, аминосалицилатима, кортикостероидима, статинима, имуносупресивним лековима нити било којом врстом биолошке терапије најмање два месеца пре почетка истраживања.

3.2. Методе истраживања

Свим испитаницима је узоркована крв венепункцијом на дан пријема у Одељење за радионуклидну терапију Центра за нуклеарну медицину, пред први циклус PRRT-а, а потом пред други и пред трећи циклус, који су се спроводили у временском интервалу 8-12 недеља (118). Из узорака венске крви одређивани су параметри оксидационог стреса и антиоксидативне заштите у Лабораторији за кардиоваскуларну дијагностику на Факултету медицинских наука у Крагујевцу. Цитокински профил из серума испитаника одређиван је у Центру за молекулску медицину и истраживања матичних ћелија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Анализа комплетне крвне слике и одабраних биохемијских параметара спроведена је у Служби за лабораторијску дијагностику УКЦ Крагујевац.

Прикупљање података

Подаци о пацијентима су прикупљени из медицинске документације и обухватили су демографске карактеристике (узраст, пол) и клиничко-патолошке карактеристике пацијената попут ECOG перформанс статуса, локализације примарног тумора, присуства метастаза у лимфним чворовима, јетри и костима, градуса тумора, Ki67 пролиферативног индекса и функционалности тумора. Функционалност тумора је дефинисана на основу присуства карциноидног синдрома, као најчешћег хормонског синдрома код функционалних NET-ова. Карциноидни синдром је дефинисан на основу присуства клиничких симптома који су у вези са карциноидном болести срца, дијареје, *flushing*-а, бола у трбуху, или на основу повишених вредности биохемијских маркера попут 24-часовне 5-HIAA. CgA и неурон-специфична енолаза (енгл. *Neuron-specific enolase*, NSE) сматрани су неспецифичним биомаркерима неуроендокриних тумора (250).

Узорковање крви

Узорци пуне крви добијени венепункцијом сакупљани су у Vacutainer® епруветама које садрже 3,2% натријум цитрат као антикоагуланс. Након сакупљања, крв је центрифугирана 10 минута на 3000 rpm ради раздвајања плазме од еритроцита. Добијена плазма је замрзнута на -80°C и складиштена до тренутка анализе. Исталожени еритроцити су ресуспендовани и три пута испрани хладним физиолошким раствором, након чега је 3 ml дестиловане воде додато у 1 ml еритроцита, како би се хемолизат припремио за даљу анализу.

3.2.1. Одређивање биохемијских параметара

Одређивање маркера оксидационог стреса у плазми и лизату еритроцита

У узорцима плазме мерене су концентрације прооксидативних маркера: супероксид анјон радикала ($\text{O}_2^{\bullet-}$), водоник пероксида (H_2O_2), азот монооксида (NO^{\bullet}) и индекса липидне пероксидације (TBARS). Одређивање активности ензима антиоксидативне заштите: каталазе (CAT), концентрације супероксид дизмутазе (SOD) и редукованог глутатиона (GSH) је спроведено из лизата еритроцита.

Одређивање супероксид анјон радикала ($\text{O}_2^{\bullet-}$) у плазми се састоји у мерењу концентрације супероксид анјон радикала ($\text{O}_2^{\bullet-}$) након реакције са нитро-тетразолијум плавим у смеси која садржи Tris-HCL пуфер. Мерење се врши на таласној дужини максималне апсорпције $\lambda_{\text{max}} = 550 \text{ nm}$. За слепу пробу узима се раствор дестиловане воде. Одређивање количине водоник пероксида (H_2O_2), заснива се на оксидацији фенол-црвеног помоћу водоник пероксида, реакцијом коју су претходно описали *Pick and Keisari*. Индиректна метода за праћење азот монооксида (NO^{\bullet}) подразумева одређивање нитрата (NO_3^-) и нитрита (NO_2^-). Запремина плазме од 0,5 ml се преципитира са 200 μl 30% сулфосалицилне киселине, а затим вортексује 30 минута и центрифугира на $3000 \times g$. Додаје се супернатант и Griess-ов реагенс у једнаким запреминама који садржи 0,1% нафталан етилендиамин дихидрохлорид/1% сулфаниламид у 5% фосфорној киселини, затим се узорак инкубира 10 минута у мраку и потом мери на таласној дужини од 543 nm. Степен липидне пероксидације у плазми (TBARS) се процењује мерењем TBARS коришћењем 1% тиобарбитурне киселине у 0,05 NaOH, инкубираној са плазмом на 100°C током 15 минута и мерењем на 530 nm. Дестилована вода се користи као слепа проба.

Ниво редукованог глутатиона (GSH) одређиван је на основу оксидације GSH са 5,5-дитио-бис-6,2-нитробензоевом киселином применом методе Beutler-а. Активност CAT је одређена према Aebi. Лизати се разблажују са H_2O (1 : 7 v/v) и третирају хлороформ-етанолом (0,6 : 1 v/v) да би се уклонио хемоглобин. Након тога, узорцима се

додаје 1 ml 10 mM H₂O₂, 100 µл узорка и 50 µл САТ пуфера. Детекција се врши на 360 nm. Да би се одредила активност SOD, користи се Beutler-ова метода епинефрина. Помеша се укупно 1 ml карбонатног пуфера и 100 µл лизата, након чега се додаје 100 µл епинефрина. Детекција се изводи на 470 nm (251).

Одређивање хематолошких, стандардних биохемијских параметара и хематолошко/биохемијских индекса

Хематолошки параметри (леукоцити, леукоцитне субпопулације (неутрофили, лимфоцити, моноцити), еритроцити, хемоглобин, тромбоцити) су испитивани аутоматски, применом DxH 800 хематолошког анализатора

Концентрација биохемијских параметара одређивана је на Beckman Coulter AU5800 анализатору применом лабораторијске методе спектрофотометрије (уреа, креатинин, протеини, албумини, билирубини, ALT, AST, гама-глутамил трансфераза (енгл. *Gamma-glutamyltransferase*, GGT), ALP, холестерол, триглицериди, липопротеини ниске густине (енгл. *Low-density lipoprotein*, LDL), липопротеини високе густине (енгл. *High-density lipoprotein*, HDL), лактатна дехидрогеназа (енгл. *Lactate dehydrogenase*, LDH), гвожђе, феритин, мокраћна киселина, витамин Д). Концентрација CRP је одређена методом турбидиметрије, применом реагенса CRP Latex Beckman Coulter на Beckman Coulter AU5800 анализатору.

Истовремено, од појединих хематолошких и биохемијских параметара су изведени хематолошко/биохемијски индекси, који су већ означени као прогностички маркери код различитих тумора. То подразумева следеће индексе: однос апсолутног броја неутрофилних леукоцита и лимфоцита (енгл. *neutrophil-to-lymphocyte ratio*, NLR), однос броја тромбоцита и лимфоцита (енгл. *platelet-to-lymphocyte ratio*, PLR), индекс системског инфламаторног одговора (енгл. *systemic inflammation response index*, SIRI), који се дефинише као однос производа неутрофилних леукоцита и моноцита са бројем лимфоцита, индекс системског инфламаторног имунолошког одговора (енгл. *systemic immune-inflammation index*, SII), који се одређује као однос производа неутрофилних леукоцита и тромбоцита са лимфоцитима, однос CRP и албумина (CRP/Alb), од недавно дефинисани HALP скор, који се израчунава као однос производа хемоглобина, албумина и лимфоцита са бројем тромбоцита и De Ritis коефицијент представљен као однос аспаратаминотрансферазе и аланинаминотрансферазе (AST/ALT) (252-255).

3.2.2. Одређивање инфламацијских параметара

Одређивање цитокинског профила

Из серума испитаника одређиване су концентрације TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IL-33, IL-41, sST2, Галектина-1 и Галектина-3 одговарајућим комерцијалним ELISA тестовима специфичним за хумане цитокине (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Стандарди су пре употребе растворени у PBS-у (pH 7.2) према упутству произвођача, тако да почетне концентрације буду 600 pg/ml за IL-6; 1000 pg/ml за IL-17, TNF- α ; 1500 pg/ml за IL-33; 2000 pg/ml за IL-4, IL-10, sST2; 1000 pg/ml за IL-41; 4000 pg/ml за Галектин-3; 20ng/ml за Галектин-1. Од овако припремљених штокова стандарда добијају се разблажења у 7 тачака у комерцијалном растварачу, ради формирања стандардне криве и одређивања једначине праве на основу које се израчунавају концентрације мерених цитокина. У бунарчиће полистиренских микротитар плоча (МТР, енгл. *Microtiter Plate*) са 96 бунарчића равног дна (SARSTED) додаје се по 100 µл радне концентрације везујућег антитела (енгл. *Capture Antibody*). Плоче се потом прекривају адхезивном фолијом (енгл. *ELISA Plate Sealers*) и остављају на собној температури преко ноћи, након чега се бунарчићи испирају пуфером за испирање (енгл. *Wash Buffer*) у аутоматској машини за испирање МТР-а. Затим се у све бунарчиће дода блокирајући

пуфер (*Block Buffer*, 1% BSA у PBS-у) у финалном волумену од 300 μ l. МТР плоче се остављају најмање један сат на собној температури, након чега се поново испирају пуфером за испирање. Сви узорци који су претходно разблажени у односу 1:10 у дејонизованој води, као и припремљени стандарди додају се у МТР плоче, прекривају се адхезивном фолијом и остављају на собној температури два сата. Након инкубације и испирања МТР-а, у све бунарчиће се додаје 100 μ l радне концентрације детекционог антитела (енгл. *Detection Antibody*). Плоче се поново прекривају адхезивном фолијом и остављају на собној температури још два сата. Након испирања, у свако бунарче се додаје 100 μ l радне концентрације Streptavidin-HRP (енгл. *Streptavidin horseradish peroxidase*). По истеку инкубације у трајању од 20 минута, на собној температури и без директног излагања светлости, плоче се испирају и у бунарчиће се додаје 100 μ l раствора супстрата (енгл. *Substrate Solution: Color Reagent A + Color Reagent B*, 1:1). Након 20 минута додаје се 50 μ l стоп раствора (енгл. *Stop Solution: 2 NH₂SO₄*), а апсорбанца се мери у сваком бунарчету помоћу *Micro Plate Reader*-а (Zenyth, Anthos, UK) при таласној дужини од 450 nm. Све измерене вредности се коригују одузимањем вредности апсорбанце слепе пробе (дејонизована вода). На основу добијених вредности стандарда креирана је стандардна крива, која је искоришћена за израчунавање концентрација у појединачним узорцима. Сви узорци су мерени у дупликату (256).

3.2.3. Припрема пацијената и апликација радиофармацеутика

Након пријема у Одељење за радионуклидну терапију, пацијент се пресвлачи у болничку одећу и одлаже личне ствари ради спречавања контаминације. Код особа са уринарном инконтиненцијом препоручује се ношење једнократног веша или се у појединим случајевима практикује пласирање Фолијевог катетера са заштитом, али се рутинска катетеризација не обавља.

За венски приступ се најчешће користи периферна кубитална вена, идеално са две линије (једна за радиофармацеутски препарат, друга за раствор аминокиселина) у обе руке. Уколико није могуће, једна венска линија може се користити за обе инфузије. Током инфузије неопходно је често проверавати проходност венског приступа због високе осмоларности аминокиселинских раствора и ризика од локалних реакција, док инфузија радиофармацеутика захтева континуирано праћење венског приступа (92).

Нефропротекција растворима аминокиселина

Поред коштане сржи, бубрези представљају критичне органе током PRRT-а, због реапсорпције радиопептида у проксималним тубулима и њиховог задржавања у интерстицијуму, што доводи до прекомерног зрачења бубрежног паренхима и нефротоксичности. Фактори ризика који могу да потенцирају нефротоксичност су већ постојећа артеријска хипертензија и дијабетес мелитус (257). Да би се спречила ретенција радиопептида и смањила апсорбована доза у бубрезима, пацијенти истовремено примају инфузију позитивно наелектрисаним аминокиселинама, попут L-лизина и/или L-аргинина, које компетитивно инхибирају реапсорпцију радиопептида у проксималним тубулима. Истовремена инфузија аминокиселинама доводи до значајног смањења апсорбоване дозе у бубрезима, у распону од 9% до 53% (258). Раствори аминокиселина лизина и/или аргинина се користе у разблажењу 25 g аминокиселина у 1 L физиолошког раствора, чиме се истовремено постиже адекватна осмоларност за нефропротекцију, али и хидратација пацијента. Иако су потребна разблажења аминокиселина у већим запреминама физиолошког раствора због хидратације пацијента, треба нарочито бити обазрив и рестриктиван код пацијената са карциноидним срцем који су развили срчану инсуфицијенцију (259).

Хиперосмоларни раствори поред нефропротективног дејства, генерално, носе ризик за развој електролитних поремећаја, који резултују мучнином и повраћањем, метаболичком ацидозом и аритмијама (260). Стога се пре почетка инфузије растворима аминокиселина примењују антиеметици (нпр. 5-НТЗ антагонисти као што су ондансетрон или гранисетрон) и/или кортикостероиди (нпр. дексаметазон). Инфузија са аминокиселинама почиње 30–60 минута пре примене радиопептида и траје око 4 сата, брзином од 250 mL/h (95). Најпожељније је применити двокомпонентну формулацију која садржи L-лизин и L-аргинин која се генерално боље толерише, али је њена употреба смањена због регулаторних и лиценцих ограничења. Најчешће се користе комерцијално доступни раствори аминокиселина попут Aminoven®-а, који поред лизина и аргинина садрже и друге аминокиселине, што повећава осмоларност раствора, а самим тим и еметогеност (92).

Обустава примене аналозима соматостатина

Терапија „хладним“ аналозима соматостатина представља стандардни приступ у лечењу неуроендокриних тумора, најчешће у виду депо (дугоделујућих) формулација које се примењују на сваке четири недеље и у комбинацији са PRRT-ом. Да би се избегла компетитивна инхибиција везивања за соматостатинске рецепторе, препоручује се да се PRRT спроведе најмање четири до шест недеља након последње дозе дугоделујућег аналога соматостатина, док се краткоделујуће формулације прекидају најмање 24 сата пре терапије (261). Код пацијената са израженом симптоматологијом, дугоделујући аналози соматостатина се често привремено замењују краткоделујућим формулацијама месец дана пре PRRT-а како би се одржала контрола симптома без компетитивне инхибиције соматостатинских рецептора. Терапија аналозима соматостатина се може наставити већ неколико сати након завршетка PRRT, док код пацијента са функционалним туморима и израженом симптоматологијом терапија аналозима соматостатина траје све време током и након радионуклидне терапије (92).

Примена радиофармацеутика

У студији је коришћен терапијски радиофармацеутик ^{177}Lu -DOTATOC који је испоручен Центру за нуклеарну медицину, УКЦ Крагујевац на дан терапије из Лабораторије за изотопе Института за нуклеарне науке „Винча“, Београд, где је спроведено радиообележавање DOTATOC-а у складу са протоколом произвођача. Сви неопходни поступци мерења и контроле квалитета добијеног ^{177}Lu -DOTATOC-а такође су извршени у овој лабораторији. Припрема и примена терапијске дозе је искључиво спровођена у асептичким условима и уз поштовање принципа радијационе заштите, попут коришћења заштитне опреме, клешта при манипулацији бочицом са радиофармацеутиком, одређивања радиоактивности бочице са радиофармацеутиком помоћу калибратора доза пре примене и коришћења оловне заштите за шприц приликом апликације терапијске дозе. Терапијска доза је разблажена физиолошким раствором до запремине 10–100 mL и примењена интравенски у трајању од 10–30 минута уз обавезно присуство лекара. Како не би дошло до паравенске инфилтрације, радиофармацетик је апликован преко венског катетера и уз обавезно испирање венске линије физиолошким раствором након апликације. Током PRRT-а, услед наглог ослобађања хормона, може доћи до манифестације, па чак и погоршања синдрома функционалних тумора попут карциноидног синдрома, хипотензије, хипогликемије и електролитног дисбаланса. Због тога је пре и после терапије неопходно праћење виталних параметара (крвног притиска, пулса...) и у случају потребе примењивање терапијских интервенција које у хитним случајевима имају апсолутни приоритет у односу на мере заштите од зрачења (95).

3.2.4. PRRT и праћење терапијског одговора

Свим испитаницима у истраживању је апликовано најмање два циклуса PRRT-а у складу са стандардизованим протоколом, уз примену радиофармацеутика ^{177}Lu -DOTATOC активности од 5,5 GBq по циклусу. Циклуси су спроведени у интервалима од 8–12 недеља, при чему је медијана укупног броја спроведених циклуса износила три, са распоном од два до шест циклуса. Прелиминарна процена болести (*interim staging*) је извршена 6–8 недеља након другог циклуса PRRT-а применом MDCT-а или MRI-а у зависности од дијагностичке методе која је иницијално примењена приликом постављања дијагнозе, али и током праћења испитаника. Добијени радиолошки налази су упоређени са налазима пре започињања PRRT терапије. Одговор на PRRT је интерпретиран у складу са RECIST 1.1. критеријумима (енгл. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1*). На основу одговора на терапију испитаници су подељени у две групе: група пацијената са повољним терапијским одговором, која по RECIST 1.1 критеријумима подразумева SD (енгл. *stable disease*), односно PR (енгл. *partial response*) и група са прогресијом болести, по RECIST-у 1.1 означена као PD (енгл. *progression disease*). Групи испитаника са прогресијом болести се није индикувао наставак лечења PRRT у складу са одлуком референтног Конзилијума за неуроендокрине туморе (262).

3.3. Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле које су праћене у студији: пол, старост, примарна локализација тумора, Ki67 пролиферацијски индекс, градус тумора, присуство метастаза у лимфним нодусима, присуство метастаза у јетри, присуство метастаза у костима, радионуклидна терапија-PRRT.

Зависне варијабле које се мере у студији су следеће:

- 1) Параметри оксидационог стреса: индекс липидне пероксидације (TBARS), азот моноксид ($\text{NO}\bullet$), супероксид анјон радикал ($\text{O}_2\bullet^-$), водоник пероксид (H_2O_2);
- 2) Параметри антиоксидативне заштите: супероксид дисмутаза (SOD), каталаза (CAT), редуковани глутатион (GSH);
- 3) Хематолошки параметри: леукоцити, леукоцитне субпопулације, еритроцити, концентрација хемоглобина, тромбоцити;
- 4) Биохемијски параметри: уреа, креатинин, eGFR, укупни протеини, албумини, билирубини, GGT, ALP, ALT, AST, LDH, триглицериди, укупни холестерол, LDL, HDL, гвожђе, феритин, мокраћна киселина, витамин D, CRP;
- 5) Хематолошко/биохемијски индекси: NLR, PLR, SIRI, SII, CRP/Alb, HALP, De Ritis коефицијент;
- 6) Концентрације цитокина: TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IL-33, IL-41, sST2, Галектин-1 и Галектин-3;
- 7) Терапијски одговор: означен као прогресија болести и као повољан терапијски одговор.

Збуњујуће варијабле: претходна терапија, коморбидитети (хипертензија, дијабетес...), лекови које узимају пацијенти, навике пацијената (конзумација цигарета и алкохола, физичка активност...).

3.4. Снага студије и величина узорка

Прорачун студијског узорка је извршен на основу резултата наших прелиминарних истраживања и студија сличног дизајна (118). Величина узорка је одређена на основу снаге студије од 0.8 и вероватноће грешке првог типа $\alpha = 0,05$, као и

величине ефекта од 0,5. Помоћу Г*Пауер (G*Power software 3.2.1) рачунарског програма и Хи-квадрат теста, одређена је укупна величина узорка од 50 пацијената. Величина узорка износи приближно 10% популације са очекиваном преваленцом обољевања од неуроендокриних тумора који су предмет истраживања.

3.5. Статистичка обрада података

Статистичка обрада података је урађена у програму SPSS for Windows 20.0. Све непрекидне променљиве су приказане као средња вредност \pm стандардна грешка средње вредности, док су категоријске варијабле приказане као пропорције/проценти. За тестирање нормалности дистрибуције коришћени су Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk тестови и у зависности од расподеле, за анализу података примењивани су одговарајући параметријски или непараметријски тестови- Student's t-тест или Mann-Whitney U тест. Такође, у зависности од дистрибуције, за анализу података коришћени су упарени t-тест или једнофакторска ANOVA за поновљена мерења, односно Wilcoxon-ов тест упарених рангова или Friedman-ов тест када дистрибуција није била нормална. За анализу категоријских података примењен је хи-квадрат тест (χ^2 тест). Линеарна корелациона анализа је спроведена употребом Пирсоновог коефицијента корелације за податке са нормалном расподелом и Спирмановог коефицијента корелације ранга за податке који не прате нормалну расподелу. За процену односа између сензитивности и специфичности, као и за утврђивање потенцијала одређене варијабле да има својства потенцијалног биомаркера, коришћена је крива оперативних карактеристика примаоца (енгл. Receiver Operating Characteristic - ROC крива). Све статистичке анализе у овом истраживању спроведене су уз интервал поверења од 95%, при чему су р-вредности $\leq 0,05$ сматране статистички значајним. Јачина корелације је дефинисана као негативно или позитивно слаба (-0,3 до -0,1 или 0,1 до 0,3), умерена (-0,5 до -0,3 или 0,3 до 0,5) или јака (-1,0 до -0,5 или 0,5 до 1,0). Униваријантна бинарна логистичка регресија је примењена ради испитивања повезаности независних променљивих (иницијалних лабораторијских параметара и клиничких карактеристика) са прогресијом болести.

РЕЗУЛТАТИ

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Демографске и клиничке карактеристике испитаника

У овој студији укључено је 50 испитаника са неуроендокриним туморима којима је индикован PRRT. Просечна старост испитаника у време лечења била је $58 \pm 1,7$ година (опсег: 30–83 године). Од тога је 22 пацијената (44%) било мушког пола, а 28 пацијената (56%) женског пола. Сви пацијенти су имали добар перформанс статус- ECOG 0-1. Најзаступљеније примарне локализације неуроендокриних тумора биле су гастроентеропанкреатичне -GEP-NET-ови код 35 пацијената (70%), затим NET-ови непознате примарне локализације код 8 пацијената (16%), NET-ови плућа код 4 пацијента (8%), док су остале локализације чиниле 6%.

На основу налаза прелиминарне MDCT или MRI, контрола болести је успостављена код 8 пацијената (16%) са делимичним одговором (PR) и 28 пацијената (56%) са стабилном болешћу (SD) по RECIST 1.1. критеријумима. На основу истих критеријума прогресија болести (PD) је утврђена код 14 пацијената (28%). Пацијенти са PR и SD класификовани су као „група са повољним терапијским одговором“ (72%), док су они са PD означени као „група са прогресијом“ (28%). PRRT је примењен у комбинацији са дугоделујућим аналозима соматостатина (SSA) код свих пацијената осим код једног. Остале карактеристике испитаника приказане су у Табели 2.

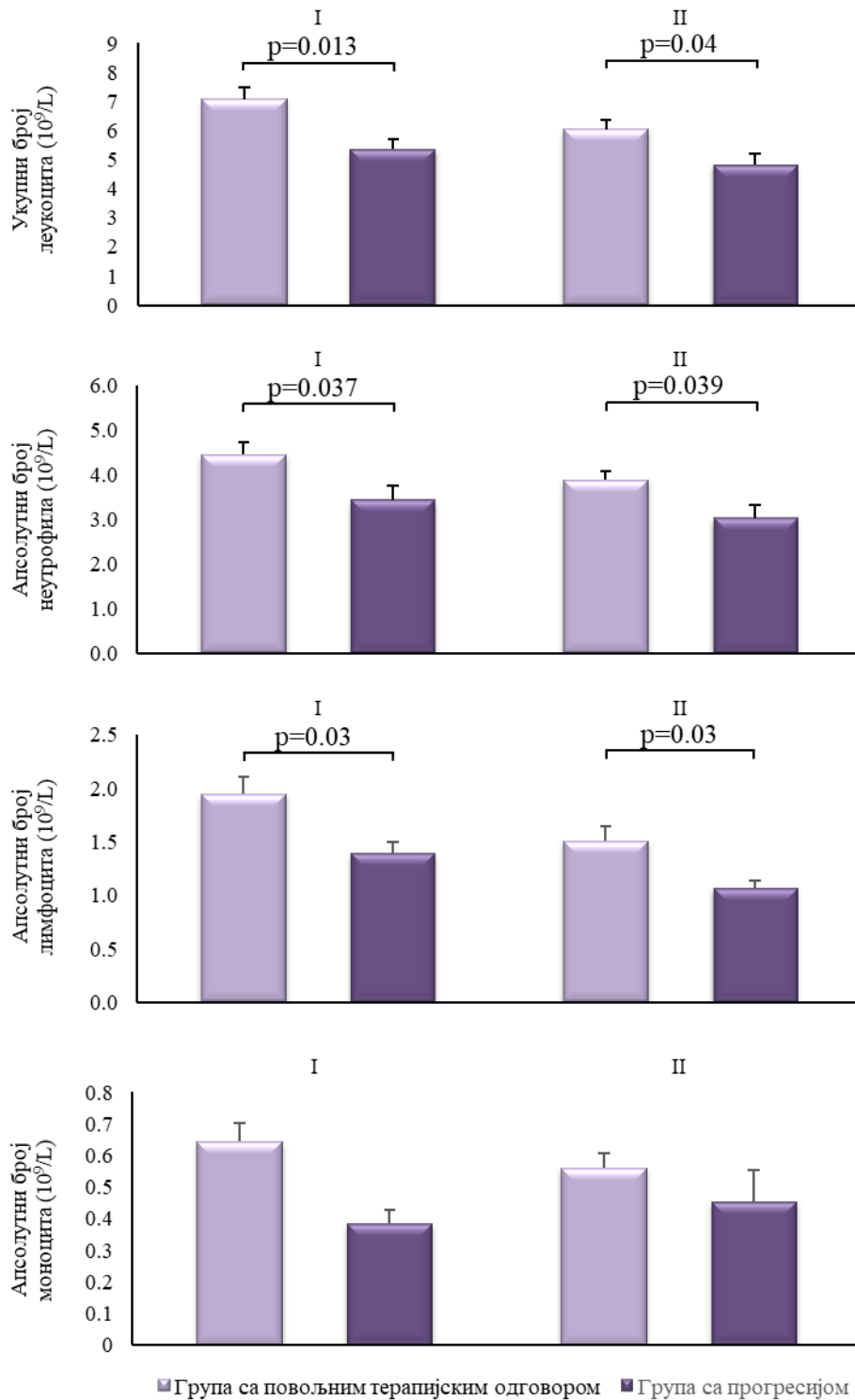
Табела 2. Демографске и клиничке карактеристике испитаника са неуроендокриним туморима

Варијабле	Карактеристике	Група са повољним терапијским одговором (n = 36)	Група са прогресијом (n = 14)	p-вредност *
Старост (године)		58.4 ± 2.1	56.9 ± 2.6	0.453 §
Пол	Женски	18 (50.0%)	10 (71.4%)	0.255 £
	Мушки	18 (50.0%)	4 (28.6%)	
Перформанс статус (ECOG)	0	27 (75.0%)	11 (78.6%)	0.828 £
	1	9 (25.0%)	3 (21.4%)	
Локализација примарног тумора	GEP-NET-ови	25 (69.4%)	10 (71.4%)	0.366 £
	Непозната примарна локализација	6 (16.7%)	2 (14.3%)	
	Плућа	3 (8.3%)	1 (7.1%)	
	Друго	2 (5.6%)	1 (7.1%)	
Ki67 (%)		17.3 ± 2.1	10.8 ± 2.1	0.076 ¥
Градус	G1/TK	4 (11.1%)	1 (7.1%)	0.405 £
	G2/AK	24 (66.7%)	12 (85.7%)	
	G3	8 (22.2%)	1 (7.1%)	
Метастазе	Лимфни чворови	27 (75.0%)	11 (78.6%)	1.00 £
	Јетра	33 (91.7%)	13 (92.9%)	1.00 £
	Кости	9 (25.0%)	2 (14.3%)	0.692 £
Претходна терапија	Хирургија	15 (41.7%)	6 (42.9%)	0.715 £
	Хемотерапија/таргет терапија	10 (27.8%)	3 (21.4%)	
	Без претходног лечења	11 (30.5%)	5 (35.7%)	
Дугоделујући аналози соматостатина	Октреотид LAR (30mg сваке 4 недеље)	6 (16.6%)	3 (21.4%)	0.762 £
	Ланреотид (120mg сваке 4 недеље)	29 (80.6%)	11 (78.6%)	
	Не	1 (2.8%)	0 (0%)	
Функционалност тумора	Не	15 (41.7%)	6 (42.9%)	1.00 £
	Да	21 (58.3%)	8 (57.1%)	

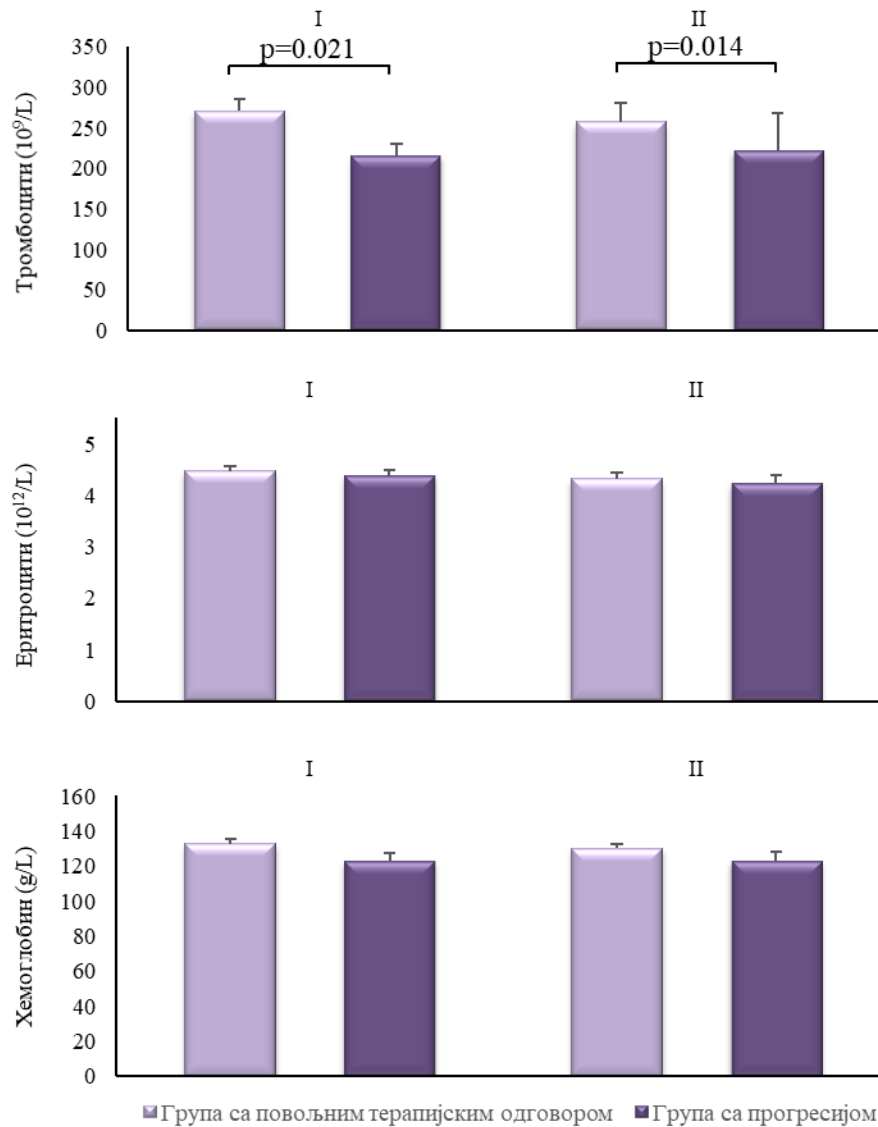
Скраћенице: ТК: типични карциноид; АК: атипични карциноид. Подаци су представљени као средња вредност ± SEM, учесталост (процент). * p-вредности указују на разлике између групе са повољним терапијским одговором и групе са прогресијом. ¥ Student's t-тест; £ χ^2 тест; § Mann-Whitney U тест. p < 0.05 је сматран статистички значајним

4.2. Хематолошки параметри код пацијената са неуроендокриним туморима

Анализом односа вредности хематолошких параметара код пацијената са NET-овима утврђене су статистички значајно ниже вредности укупног броја леукоцита (p=0.013, p=0.04), апсолутног броја неутрофила (p=0.037, p=0.039), апсолутног броја лимфоцита (p=0.03, p=0.03), апсолутног броја моноцита (p=0.002, p=0.029) и тромбоцита (p=0.021, p=0.014) код групе испитаника са прогресијом болести у односу на групу са повољним терапијским одговором пре првог и пре другог циклуса PRRT-а (Фигуре 1. и 2.). Иако су вредности броја еритроцита и концентрације хемоглобина биле ниже у групи испитаника са прогресијом болести у односу на групу са повољним терапијским одговором, разлике нису достигле ниво статистичке значајности (Фигура 2.).



Фигура 1. Снижене вредности укупног броја леукоцита и испитиваних субпопулација леукоцита пре првог (I) и пре другог (II) циклуса PRRT у групи пацијената са прогресијом болести. Пацијенти су били подељени у две групе према терапијском одговору. Статистичка значајност је тестирана Т тестом независних узорака и Mann-Whitney-евим тестом. Вредности су приказане као средње вредности \pm SEM.



Фигура 2. Снижене вредности тромбоцита пре првог (I) и пре другог (II) циклуса PRRT у групи пацијената са прогресијом болести. Пацијенти су били подељени у две групе према терапијском одговору. Статистичка значајност је тестирана Т тестом независних узорака и Mann-Whitney-евим тестом. Вредности су приказане као средње вредности \pm SEM.

Тестирањем разлика вредности хематолошких параметара у различитим временским тренуцима код испитаника са повољним одговором на терапију регистровано је статистички значајно смањење укупног броја леукоцита пре другог ($6.04 \pm 0.32 \times 10^9/L$ vs. $7.08 \pm 0.39 \times 10^9/L$; Wilcoxon test, $p=0.002$) и пре трећег циклуса PRRT-а ($6.35 \pm 0.39 \times 10^9/L$ vs. $7.08 \pm 0.39 \times 10^9/L$; Wilcoxon test, $p=0.007$) у односу на претерапијске вредности, тј. показана је статистички значајна промена укупног броја леукоцита у три временска раздобља (Friedman's test, $\chi^2(2, n=36)=9.135$, $p=0.01$), док је код групе испитаника са прогресијом болести забележен сличан тренд, али без статистички значајних разлика.

Код групе са повољним терапијским одговором, показано је статистички значајно смањење апсолутног број неутрофила пре другог циклуса у односу на вредности пре првог циклуса PRRT-а (3.89 ± 0.18 vs. $4.45 \pm 0.27 \times 10^9/L$, Wilcoxon test, $p=0.024$), док у групи са прогресијом постоји смањење апсолутног броја неутрофила пре другог циклуса

PRRT-a у односу на претерапијске вредности, које није показало статистичку значајност (3.04 ± 0.28 vs. $3.43 \pm 0.32 \times 10^9/L$; Wilcoxon test, $p=0.594$).

Када су у питању промене апсолутног броја лимфоцита у групи пацијената са повољним терапијским одговором евидентно је да настаје статистички значајно смањење пре другог (1.51 ± 0 vs. $1.95 \pm 0.16 \times 10^9/L$; Wilcoxon test, $p<0.001$) и пре трећег циклуса PRRT-a (1.42 ± 0.13 vs. $1.95 \pm 0.16 \times 10^9/L$; Wilcoxon test, $p=0.001$) у односу на претерапијске вредности, уз Friedman-ов тест поновљених мерења који је указао на прогресивно смањење апсолутног броја лимфоцита (Friedman's test, $c2(2, n=36)=21.753$, $p<0.01$). Сличан тренд и статистички значајна разлика уочена је код групе испитаника са прогресијом (1.07 ± 0.07 vs. $1.40 \pm 0.10 \times 10^9/L$; Wilcoxon test, $p=0.024$).

У групи испитаника са повољним терапијским одговором и са прогресијом нису постојале статистички значајне разлике у апсолутном броју моноцита кроз терапијске циклусе.

Број еритроцита у групи пацијената са повољним терапијским одговором показао је статистички значајно смањење вредности пре другог циклуса PRRT-a у односу на претерапијске вредности (4.32 ± 0.11 vs. $4.47 \pm 0.10 \times 10^{12}/L$; Wilcoxon test, $p=0.016$), као и пре трећег циклуса терапије (4.12 ± 0.10 vs. $4.47 \pm 0.10 \times 10^{12}/L$; Wilcoxon test, $p<0.001$), уз регистрован значајни пад вредности кроз период праћења (Friedman's test, $c2(2, n=36)=28.167$, $p<0.01$). У групи испитаника са прогресијом болести уочен је истоветан тренд смањења, такође статистички значајан (4.25 ± 0.14 vs. $4.39 \pm 0.12 \times 10^{12}/L$; Wilcoxon test, $p=0.041$).

Концентрације хемоглобина су статистички значајно ниже пре трећег циклуса PRRT-a (127.73 ± 2.52 vs. 132.73 ± 2.81 g/L; Wilcoxon test, $p=0.07$) код испитаника са повољним терапијским исходом, док се у групи са прогресијом не уочава статистички значајна разлика у концентрацијама хемоглобина.

Сличан тренд уочен је и код тромбоцита, где су вредности у групи са повољним терапијским исходом показале статистички значајно смањење у односу на почетне вредности (251 ± 12.59 vs. $270.73 \pm 15.53 \times 10^9/L$), док у групи са прогресијом није забележена статистички значајна разлика током терапијских циклуса (Табела 3.)

Табела 3. Вредности хематолошких параметара у групи пацијената са повољним терапијским одговором пре првог, пре другог и пре трећег циклуса PRRT-a и групи пацијената са прогресијом пре првог и пре другог циклуса PRRT-a

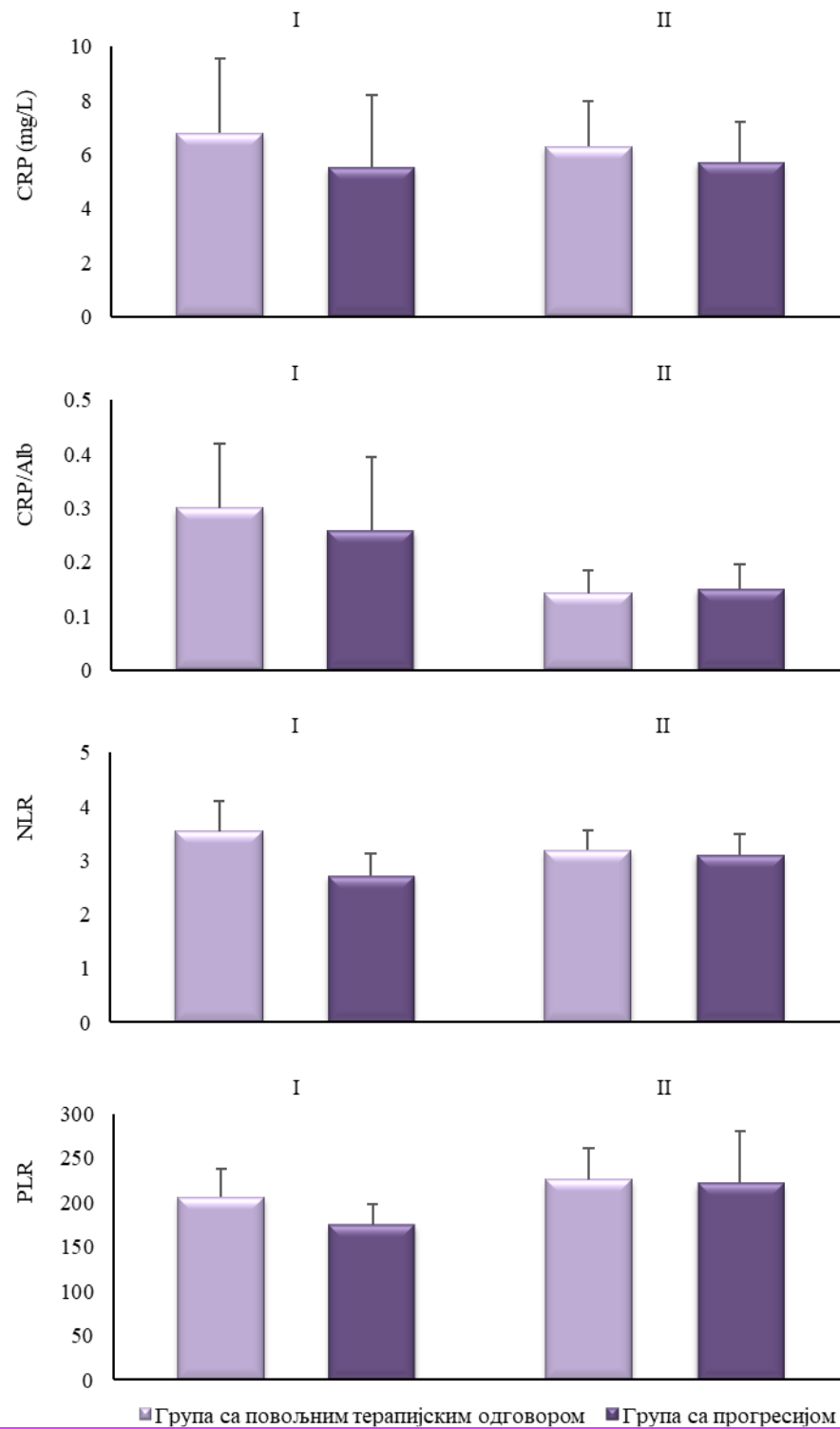
Параметар	Група са повољним терапијским одговором			Група са прогресијом	
	Пре првог циклуса PRRT	Пре другог циклуса PRRT	Пре трећег циклуса PRRT	Пре првог циклуса PRRT	Пре другог циклуса PRRT
Укупан број леукоцита ($10^9/L$)	7.08 ± 0.39	$6.04 \pm 0.32^*$	$6.36 \pm 0.39^{**}$	5.37 ± 0.32	4.83 ± 0.36
Апсолутни број неутрофила ($10^9/L$)	4.45 ± 0.27	$3.89 \pm 0.18^*$	4.12 ± 0.32	3.43 ± 0.32	3.04 ± 0.28
Апсолутни број лимфоцита ($10^9/L$)	1.95 ± 0.16	$1.51 \pm 0.14^*$	$1.42 \pm 0.13^{**}$	1.40 ± 0.10	$1.07 \pm 0.07^*$
Апсолутни број моноцита ($10^9/L$)	0.65 ± 0.06	0.56 ± 0.05	0.60 ± 0.05	0.39 ± 0.04	0.45 ± 0.10
Еритроцити ($10^{12}/L$)	4.47 ± 0.10	$4.32 \pm 0.11^*$	$4.12 \pm 0.10^{**}$	4.39 ± 0.12	$4.25 \pm 0.14^*$
Хемоглобин (g/L)	132.73 ± 2.81	130.16 ± 2.51	$127.73 \pm 2.52^{**}$	122.93 ± 4.55	123.24 ± 4.60
Тромбоцити ($10^9/L$)	270.73 ± 15.53	257.73 ± 14.29	$251 \pm 12.59^{**}$	216.38 ± 22.42	222.79 ± 45.86

* статистички значајна разлика пре другог циклуса PRRT у односу на претерапијске вредности унутар група

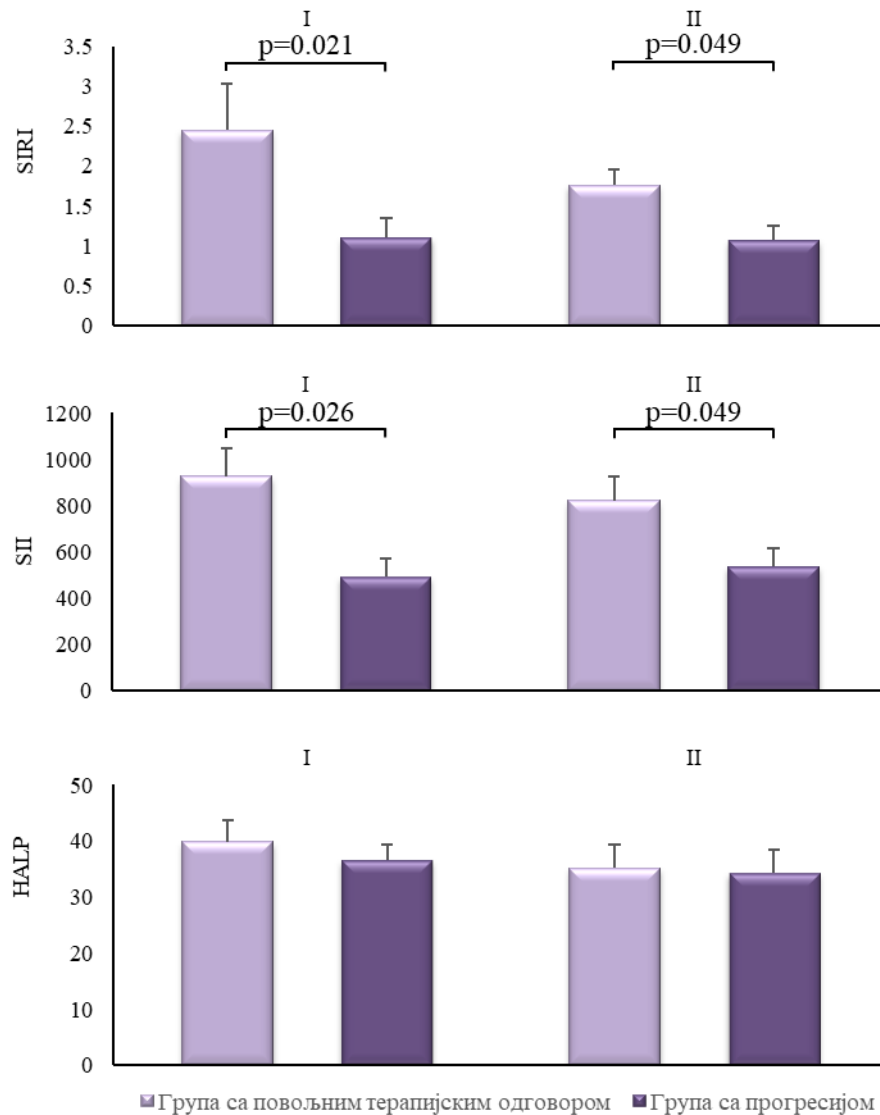
** статистички значајна разлика пре трећег циклуса PRRT у односу на претерапијске вредности унутар група

4.3. Системски инфламаторни и инфламаторно-нутритивни маркери код пацијената са неуроендокриним туморима

Имајући у виду у литератури већ препознати прогностички потенцијал хематолошких и хематолошко-биохемијских индекса као маркера системског инфламаторног одговора у малигним болестима, додатно, испитивали смо и поредили међу дефинисаним групама следеће маркере: CRP, CRP/Alb, NLR, PLR, SIRI, SII, HALP скор. Статистичком анализом су показане значајно ниже вредности SIRI индекса пре првог ($p=0.021$) и пре другог циклуса PRRT-а ($p=0.049$) у групи испитаника са прогресијом болести у односу на групу са повољним терапијским одговором. Слично, код испитаника са прогресијом болести регистроване су статистички значајно ниже вредности SII индекса пре првог ($p=0.026$) и пре другог циклуса PRRT-а ($p=0.09$) у односу на испитанике са повољним терапијским одговором (Фигура 4.). Када је реч о осталим испитиваним инфламаторним и инфламаторно-нутритивним маркерима, статистички значајне разлике између група нису доказане (Фигуре 3. и 4.).



Фигура 3. Међугрупно тестирање показало је да нема значајне разлике у вредностима CRP, CRP/Alb, NLR и PLR између групе са повољним терапијским одговором и групе са прогресијом болести пре првог (I) и пре другог (II) циклуса PRRT. Пацијенти су били подељени у две групе према терапијском одговору. Статистичка значајност је тестирана Mann-Whitney-евим тестом. Вредности су приказане као средње вредности ± SEM.



Фигура 4. Значајно снижене вредности SIRS и SI индекса у групи пацијената са прогресијом болести пре првог (I) и пре другог (II) циклуса PRRT. Пацијенти су били подељени у две групе према терапијском одговору. Статистичка значајност је тестирана Mann-Whitney-евим тестом. Вредности су приказане као средње вредности \pm SEM.

Промене вредности системских инфламаторних и инфламаторно-нутритивних маркера током циклуса PRRT-а показале су у групи са повољним терапијским одговором значајан пораст вредности PLR пре другог циклуса PRRT-а у односу на претерапијске вредности (225.61 ± 35.32 vs. 205.75 ± 32.16 , Wilcoxon test, $p = 0.016$) након чега је забележен незнатан пад пре трећег циклуса (217.30 ± 24.90), уз укупно значајну промену вредности PLR током сва три циклуса терапије (Friedman's test, $c2(2, n=36)=7.189$, $p=0.027$). Такође, Friedman-ов тест је показао укупно значајну промену вредности NLR индекса у групи са повољним терапијским одговором (Friedman's test, $c2(2, n=36)=6.054$, $p=0.048$). Промене HALP скорa указују на смањење кроз циклусе, уз статистички значајну разлику пре другог циклуса PRRT-а у односу на претерапијске вредности (35.25 ± 2.89 vs. 39.91 ± 3.77 , Wilcoxon test, $p = 0.049$) и пре трећег циклуса у односу на почетне вредности (32.46 ± 2.65 vs. 39.91 ± 3.77 , Wilcoxon test, $p = 0.017$). У групи испитаника са прогресијом болести нису регистроване статистички значајне разлике системских инфламаторних и инфламаторно-нутритивних маркера између PRRT-а циклуса (Табела 4.).

Табела 4. Системски инфламаторни и инфламаторно-нутритивни маркери у групи пацијената са повољним терапијским одговором пре првог, пре другог и пре трећег циклуса PRRT-а и групи пацијената са прогресијом пре првог и пре другог циклуса PRRT-а

Параметар	Група са повољним терапијским одговором			Група са прогресијом	
	Пре првог циклуса PRRT	Пре другог циклуса PRRT	Пре трећег циклуса PRRT	Пре првог циклуса PRRT	Пре другог циклуса PRRT
CRP (mg/L)	6.80 ± 2.77	6.31 ± 1.69	6.04 ± 1.44	5.55 ± 2.66	5.72 ± 1.51
CRP/Alb	0.30 ± 0.12	0.14 ± 0.04	0.23 ± 0.10	0.26 ± 0.13	0.15 ± 0.04
NLR	3.55 ± 0.55	3.19 ± 0.37	3.64 ± 0.39	2.71 ± 0.40	3.10 ± 0.39
PLR	205.75 ± 32.16	225.61 ± 35.32*	217.3 ± 24.90	174.80 ± 23.81	221.86 ± 58.65
SIRI	2.45 ± 0.57	1.76 ± 0.21	2.48 ± 0.55	1.11 ± 0.23	1.07 ± 0.18
SII	925.55 ± 121.03	821.69 ± 105.69	900.7 ± 118.81	495.62 ± 77.75	538.26 ± 78.59
HALP скор	39.91 ± 3.77	35.25 ± 2.89*	32.46 ± 2.65**	36.58 ± 4.13	34.34 ± 4.15

* статистички значајна разлика пре другог циклуса PRRT у односу на претерапијске вредности унутар група

** статистички значајна разлика пре трећег циклуса PRRT у односу на претерапијске вредности унутар група

4.4. Леукоцити, неутрофили, моноцити и SIRI индекс корелирају са прогресијом болести

С обзиром на све већи потенцијал инфламацијских и хематолошких параметара као биомаркера терапијског одговора малигних обољења, спроведено је испитивање корелације ових параметара са терапијским одговором на PRRT. Анализа је показала негативну корелацију укупног броја леукоцита, апсолутног броја неутрофила и моноцита и индекса системског инфламаторног одговора (SIRI) са прогресијом болести. Постоји умерена негативна корелација прогресије болести и укупног броја леукоцита ($\rho = -0.391$; $p = 0.005$), апсолутног броја моноцита ($\rho = -0.440$; $p = 0.001$), SIRI индекса ($\rho = -0.310$; $p = 0.027$) и слаба негативна корелација прогресије болести са апсолутним бројем неутрофила ($\rho = -0.296$; $p = 0.035$) (Табела 5.).

Табела 5. Корелација хематолошких и системских инфламаторних маркера са прогресијом болести

Варијабле	Прогресија болести	
	Spearman's rho	р-вредност*
Укупни број леукоцита	-0.391	0.005
Апсолутни број неутрофила	-0.296	0.035
Апсолутни број моноцита	-0.440	0.001
SIRI	-0.310	0.027

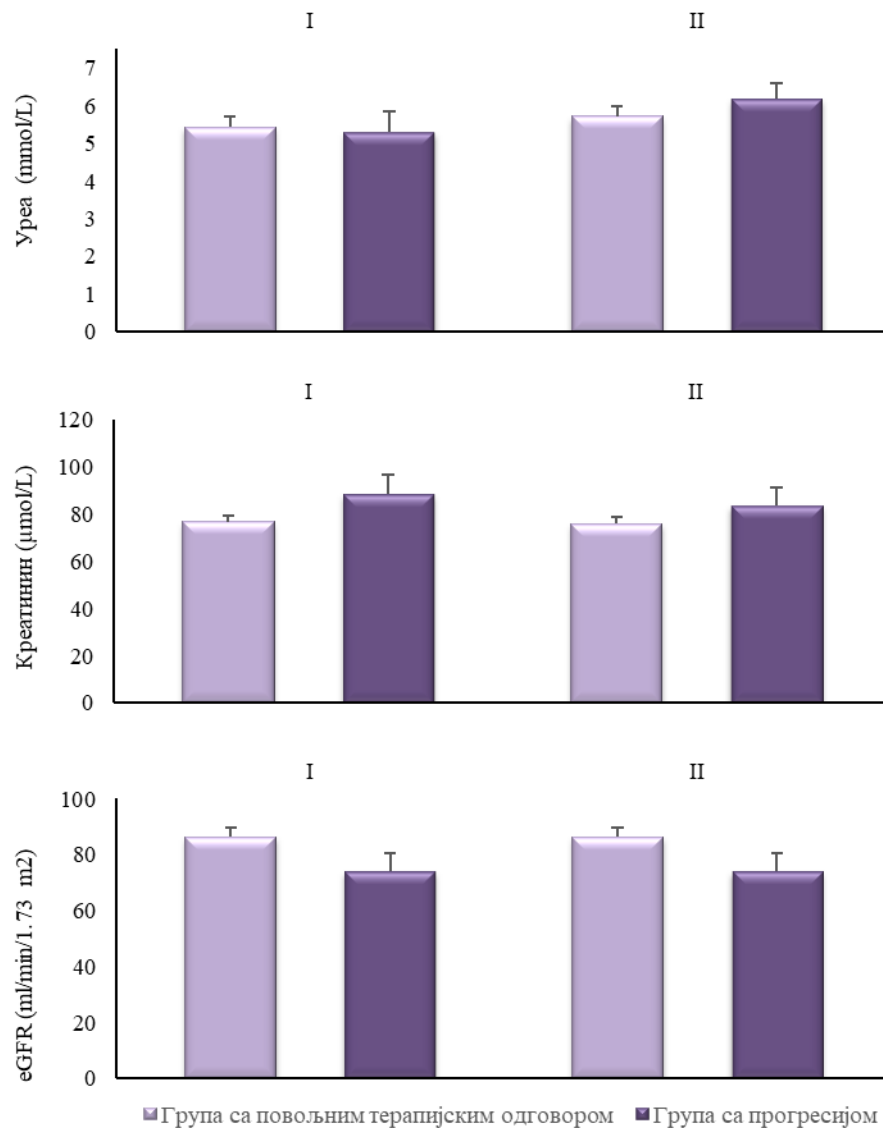
*Статистичка значајност је тестирана Spearman-овим коефицијентом корелације

4.5. Биохемијски параметри код пацијената са неуроендокриним туморима

4.5.1. Параметри функције бубрега

Иако су забележене више вредности урее и креатинина у групи испитаника са прогресијом болести, разлике нису достигле ниво статистичке значајности ни у једном периоду праћења. Такође, ни процењена стопа гломерулске филтрације (енгл. *estimated*

glomerular filtration rate, eGFR) није се значајно разликовала између испитиваних група (Фигура 5.).



Фигура 5. Анализа обухвата 50 испитаника са неуроендокриним туморима, који су подељени на две групе: повољан терапијски одговор (n=36) и прогресија болести (n=14). Анализирани су односи параметара бубрежне функције и упоређени између дефинисаних група пре првог (I) и пре другог (II)-циклуса PRRT. Статистичка значајност је тестирана Т тестом независних узорака и Mann-Whitney-евим тестом. Вредности су приказане као средње вредности ± SEM.

Анализом динамике параметара бубрежне функције током трајања терапије показан је стабилан тренд вредности уреје, креатинина и eGFR, без уочених статистички значајних разлика како у групи испитаника са повољним терапијским одговором, тако и у групи са прогресијом болести (Wilcoxon test, $p > 0.05$) (Табела 6.).

Табела 6. Концентрација урее, креатинина и eGFR у групи пацијената са повољним терапијским одговором пре првог, пре другог и пре трећег циклуса PRRT-а и групи пацијената са прогресијом пре првог и пре другог циклуса PRRT-а

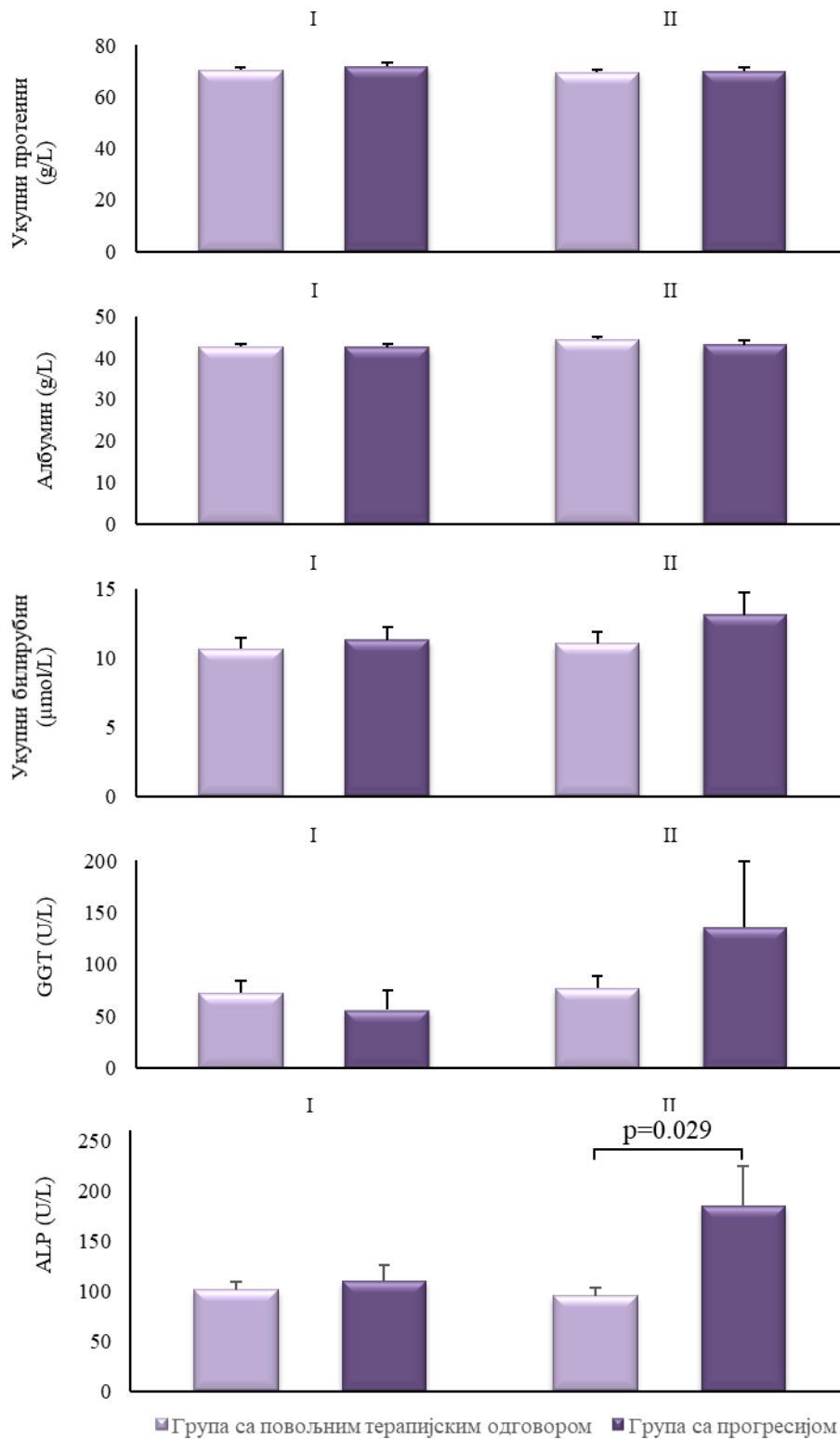
Параметар	Група са повољним терапијским одговором			Група са прогресијом	
	Пре првог циклуса PRRT	Пре другог циклуса PRRT	Пре трећег циклуса PRRT	Пре првог циклуса PRRT	Пре другог циклуса PRRT
Уреа (mmol/L)	5.43 ± 0.28	5.30 ± 0.25	5.68 ± 0.24	5.71 ± 0.53	6.19 ± 0.42
Креатинин (μmol/L)	76.81 ± 2.48	76.05 ± 2.55	74.62±2.61	88.84 ± 7.70	83.79 ± 7.52
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	86.38 ± 3.11	87.89 ± 3.20	90.16±3.45	74.36 ± 6.30	81.76 ± 8.56

* статистички значајна разлика пре другог циклуса PRRT у односу на претерапијске вредности унутар група

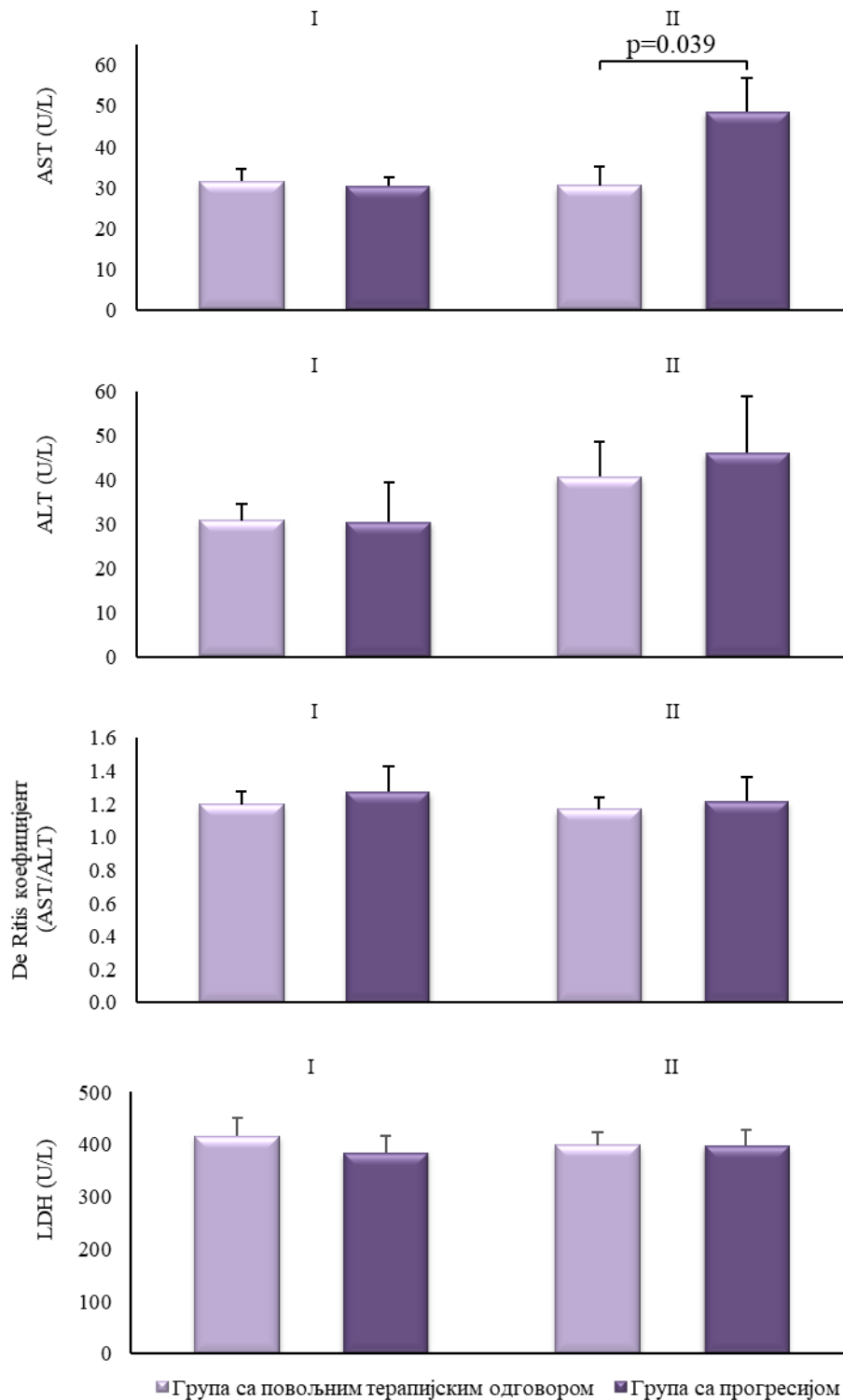
** статистички значајна разлика пре трећег циклуса PRRT у односу на претерапијске вредности унутар група

4.5.2. Параметри функције јетре

Код пацијената са неуроендокриним туморима је одређиван функционалан профил јетре пре првог, пре другог и пре трећег циклуса PRRT-а и добијене вредности функционалних параметара су упоређиване између групе са повољним одговором на терапију и групе са прогресијом. Анализом добијених података утврђено је да постоји статистички значајно већа концентрација AST ($p=0.039$) и ALP ($p=0.029$) ензима у групи пацијената са прогресијом болести пре другог PRRT-а циклуса (Фигуре 6. и 7.). Концентрације укупних протеина, албумина, укупног билирубина, GGT, ALT, De Ritis коефицијента и LDH нису показале статистички значајне разлике између ових група (Фигуре 6. и 7.).



Фигура 6. Повећане концентрације ALP у групи пацијената са прогресијом болести пре другог (II) циклуса PRRT. Пацијенти су били подељени у две групе према терапијском одговору. Статистичка значајност је тестирана Т тестом независних узорака и Mann-Whitney-евим тестом. Вредности су приказане као средње вредности ± SEM.



Фигура 7. Повећане концентрације AST у групи пацијената са прогресијом болести пре другог (II) циклуса PRRT. Пацијенти су били подељени у две групе према терапијском одговору. Статистичка значајност је тестирана Т тестом независних узорака и Mann-Whitney-евим тестом. Вредности су приказане као средње вредности \pm SEM.

Када је реч о променама функционалних параметра јетре током PRRT-а у групи пацијената са повољним терапијским одговором, већина параметара функције јетре није показала статистички значајне разлике између терапијских циклуса (Wilcoxon test, $p > 0.05$). Међутим, регистровано је статистички значајно повећање концентрације албумина пре другог циклуса у односу на претерапијске вредности (44.32 ± 0.80 vs. 42.65

± 0.70 g/L; Wilcoxon test, $p=0.022$), док је претерапијска вредност ALT значајно порасла са 30.84 ± 3.90 U/L на 40.81 ± 9.08 U/L (Wilcoxon test, $p=0.023$).

У групи пацијената са прогресијом болести током PRRT-а нису забележене статистички значајне промене функционалних параметара јетре између терапијских циклуса (Wilcoxon test, $p > 0.05$) (Табела 7.).

Табела 7. Вредности параметара функције јетре у групи пацијената са повољним терапијским одговором пре првог, пре другог и пре трећег циклуса PRRT-а и групи пацијената са прогресијом пре првог и пре другог циклуса PRRT

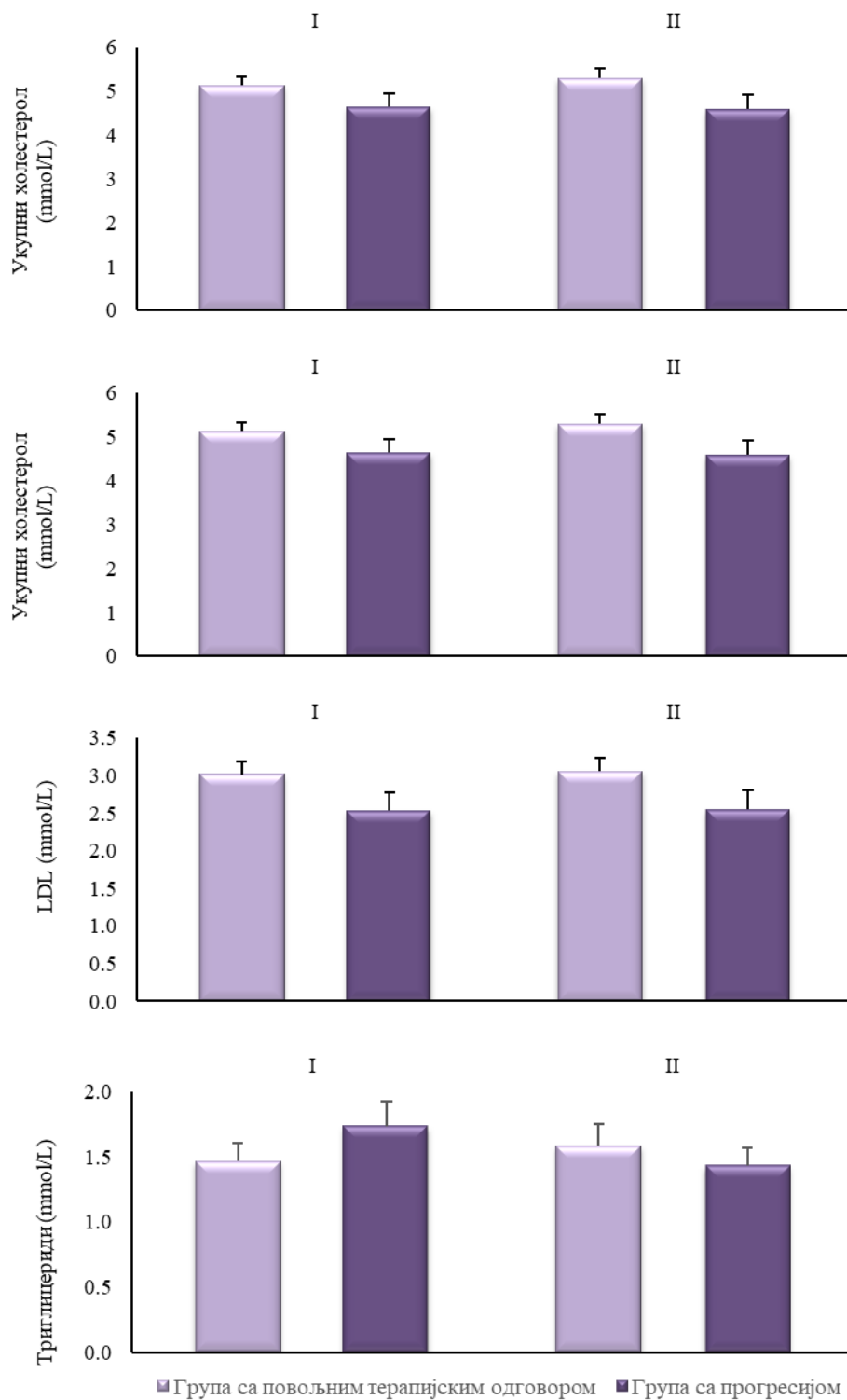
Параметар	Група са повољним терапијским одговором			Група са прогресијом	
	Пре првог циклуса PRRT	Пре другог циклуса PRRT	Пре трећег циклуса PRRT	Пре првог циклуса PRRT	Пре другог циклуса PRRT
Укупни протеини (g/L)	70.24 ± 0.97	69.49 ± 1.17	71.35 ± 1.20	72.00 ± 1.07	70.00 ± 1.60
Албумин (g/L)	42.65 ± 0.70	$44.32 \pm 0.80^*$	42.9 ± 0.61	42.36 ± 0.78	42.86 ± 1.36
Укупни билирубин ($\mu\text{mol/L}$)	10.64 ± 0.81	11.02 ± 0.86	11.61 ± 0.94	11.21 ± 1.01	13.4 ± 1.65
GGT (U/L)	72.43 ± 11.84	77.03 ± 11.68	89.11 ± 18.51	56.14 ± 18.99	136.43 ± 62.84
ALP (U/L)	100.81 ± 8.52	95.06 ± 7.59	110.7 ± 11.65	110.07 ± 16.28	185.75 ± 38.60
AST (U/L)	31.49 ± 2.97	30.54 ± 2.08	32.19 ± 2.24	30.36 ± 4.67	48.5 ± 8.41
ALT (U/L)	30.84 ± 3.90	$40.81 \pm 9.08^*$	35.01 ± 4.11	30.50 ± 7.95	46.29 ± 12.73
De Ritis коефицијент (AST/ALT)	1.20 ± 0.07	1.17 ± 0.07	1.12 ± 0.07	1.28 ± 0.15	1.22 ± 0.15
LDH (U/L)	415.81 ± 33.92	399.05 ± 24.19	419.2 ± 29.59	385.29 ± 31.99	398.00 ± 30.64

* статистички значајна разлика пре другог циклуса PRRT у односу на претерапијске вредности унутар група

** статистички значајна разлика пре трећег циклуса PRRT у односу на претерапијске вредности унутар група

4.5.3. Липидни статус

У оквиру испитивања биохемијских параметара, липидни профил је упоређиван између групе испитаника са повољним одговором на терапију и групе са прогресијом, али и праћен у различитим временским тачкама током PRRT-а, како би се испитала евентуална повезаност између метаболичких промена и терапијског исхода. Вредности укупног холестерола, HDL- и LDL-фракције и триглицерида током PRRT-а нису показале статистички значајне разлике између испитиваних група пре првог и пре другог циклуса (Фигура 8.).



Фигура 8. Анализа обухвата 50 испитаника са неуроендокриним туморима, који су подељени на две групе: повољни терапијски одговор (n=36) и прогресија болести (n=14). Анализирани су односи параметара липидног статуса и упоређени између дефинисаних група пре првог (I) и пре другог (II) циклуса PRRT-а. Статистичка значајност је тестирана Т тестом независних узорака и Mann-Whitney-евим тестом. Вредности су приказане као средње вредности \pm SEM

Анализом параметара липидног статуса током више циклуса PRRT-а утврђено је да нема значајне разлике вредности липидних параметара између различитих временских тачака унутар посматраних група (Wilcoxon test, $p > 0.05$) (Табела 8).

Табела 8. Вредности параметара липидног статуса у групи пацијената са повољним терапијским одговором пре првог, пре другог и пре трећег циклуса PRRT-а и групи пацијената са прогресијом пре првог и пре другог циклуса PRRT-а

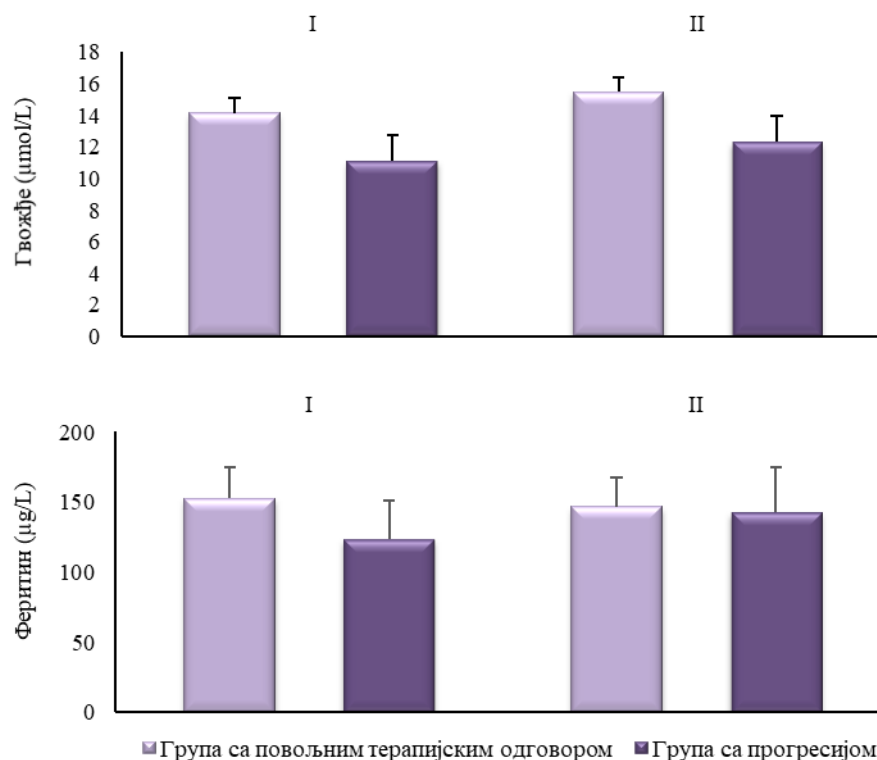
Параметар	Група са повољним терапијским одговором			Група са прогресијом	
	Пре првог циклуса PRRT	Пре другог циклуса PRRT	Пре трећег циклуса PRRT	Пре првог циклуса PRRT	Пре другог циклуса PRRT
Холестерол (mmol/L)	5.13±0.19	5.29±0.22	4.93±0.21	4.64±0.30	4.60±0.31
HDL- холестерол (mmol/L)	1.48±0.08	1.53±0.08	1.53±0.07	1.36±0.08	1.39±0.05
LDL-холестерол (mmol/L)	3.02±0.16	3.05±0.18	2.90±0.17	2.54±0.24	2.56±0.26
Триглицериди (mmol/L)	1.47±0.14	1.58±0.17	1.47±0.11	1.73±0.19	1.43 ± 0.14

* статистички значајна разлика пре другог циклуса PRRT у односу на претерапијске вредности унутар група

** статистички значајна разлика пре трећег циклуса PRRT у односу на претерапијске вредности унутар група

4.5.4. Параметри метаболизма гвожђа

У оквиру биохемијских параметара анализирани су серумско гвожђе (Fe) и феритин као показатељи метаболизма и резерви гвожђа. Вредности параметара метаболизма гвожђа нису показале статистички значајне разлике између пацијената са повољним терапијским одговором и оних са прогресијом болести ни пре првог ни пре другог циклуса PRRT-а (Фигура 9.). Такође, нису регистроване статистички значајне разлике у концентрацији серумског гвожђа (Paired samples T test, $p > 0.05$) и феритина (Wilcoxon test, $p > 0.05$) између различитих циклуса PRRT ни у једној испитиваној групи (Табела 9.)



Фигура 9. У анализу је укључено 50 пацијената са неуроендокриним туморима, распоређених у две групе: са повољним терапијским одговором ($n = 36$) и са прогресијом болести ($n = 14$). Параметри метаболизма гвожђа анализирани су и упоређени између дефинисаних група пре првог (I) и пре другог (II) циклуса PRRT. Статистичка значајност је тестирана Т тестом независних узорака и Mann-Whitney-евим тестом. Вредности су приказане као средње вредности \pm SEM.

Табела 9. Вредности параметара метаболизма гвожђа у групи пацијената са повољним терапијским одговором пре првог, пре другог и пре трећег циклуса PRRT-а и групи пацијената са прогресијом пре првог и пре другог циклуса PRRT-а

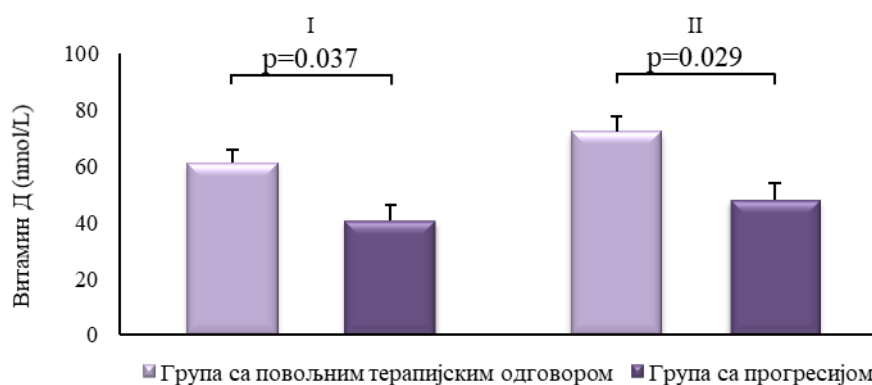
Параметар	Група са повољним терапијским одговором			Група са прогресијом	
	Пре првог циклуса PRRT	Пре другог циклуса PRRT	Пре трећег циклуса PRRT	Пре првог циклуса PRRT	Пре другог циклуса PRRT
Серумско гвожђе ($\mu\text{mol/L}$)	14.16 \pm 0.97	15.47 \pm 0.97	14.40 \pm 0.89	11.11 \pm 1.61	12.37 \pm 1.59
Феритин ($\mu\text{g/L}$)	152.7 \pm 21.91	146.7 \pm 20.78	166.5 \pm 34.83	123.6 \pm 27.82	143.2 \pm 31.45

* статистички значајна разлика пре другог циклуса PRRT у односу на претерапијске вредности унутар група

** статистички значајна разлика пре трећег циклуса PRRT у односу на претерапијске вредности унутар група

4.5.5. Витамин Д

Анализом концентрација витамина Д код пацијента са неуроендокриним туморима у односу на терапијски одговор, доказано је да је концентрација витамина Д статистички значајно нижа у групи пацијената са прогресијом у односу на групу са повољним терапијским одговором пре првог ($p=0.037$) и пре другог циклуса PRRT ($p=0.029$) (Фигура 10.)



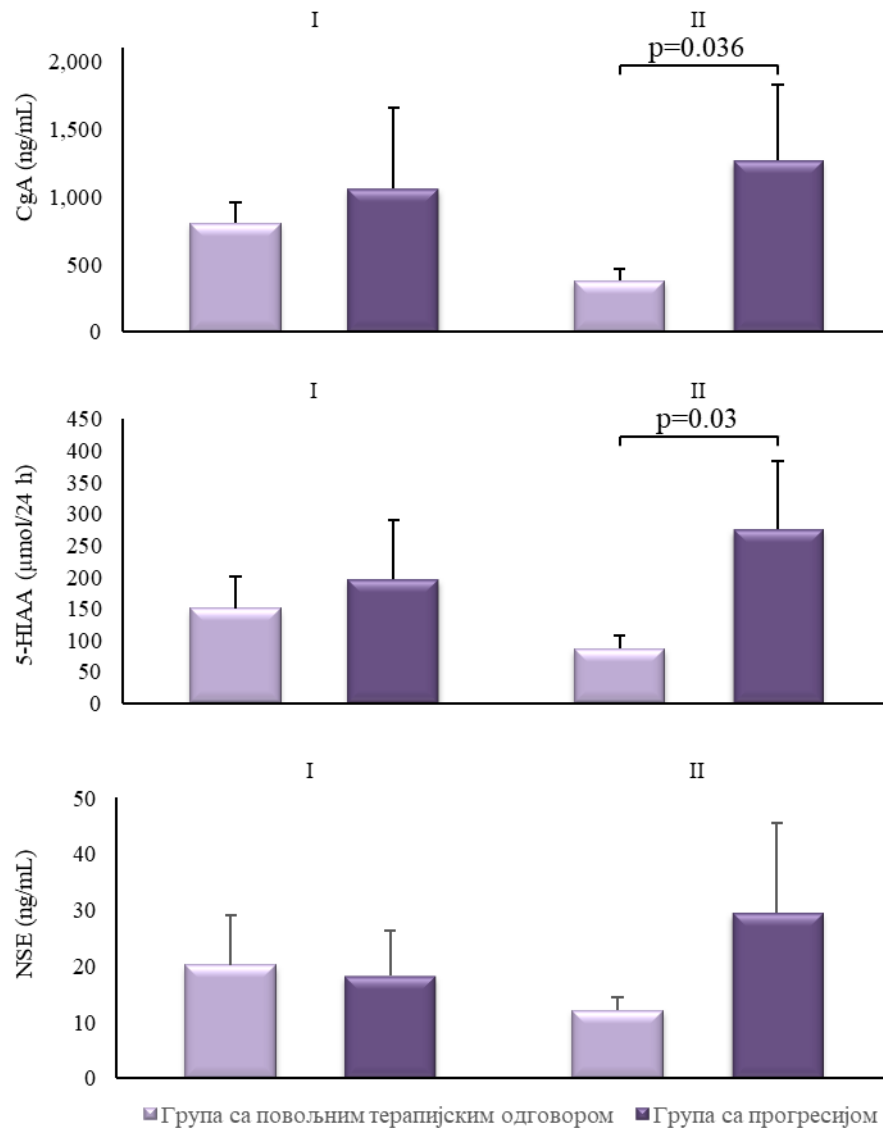
Фигура 10. Снижене концентрације витамина Д у групи пацијената са прогресијом болести пре првог (I) и пре другог (II) циклуса PRRT-а. Пацијенти су били подељени у две групе према терапијском одговору. Статистичка значајност је тестирана Mann-Whitney-евим тестом. Вредности су приказане као средње вредности \pm SEM.

Када је у питању промена концентрације витамина Д током различитих PRRT циклуса у групи пацијената са повољним терапијским одговором, регистровано је статистички значајно повећање концентрације витамина Д пре другог (72.26 ± 5.68 vs. 61.27 ± 4.28 nmol/L; Wilcoxon test, $p < 0.001$) и пре трећег циклуса PRRT-а (74.99 ± 5.49 vs. 61.27 ± 4.28 nmol/L; Wilcoxon test, $p < 0.001$) у односу на претерапијске вредности, тј. показан је статистички значајан пораст концентрације витамина Д током PRRT-а (Friedman's test, $\chi^2(2, n=36)=26.727$, $p < 0.001$). У групи испитаника са прогресијом болести није било статистички значајних разлика у концентрацији витамина Д између терапијских циклуса (Wilcoxon test, $p > 0.05$).

4.5.6. Тумор маркери

У циљу процене активности и функционалности неуроендокриних тумора, одређивани су серумски тумор маркери попут хромогранина А (CgA) и неуронспецифичне енолазе (NSE), док је у 24h урину мерена 5-хидроксииндол-сирћетна киселина (5-HIAA). Анализом добијених вредности показано је да су у групи испитаника

са прогресијом болести пре другог циклуса PRRT статистички значајно веће вредности CgA ($p=0.036$) и 5-HIAA ($p=0.03$) у односу на групу са повољним терапијским исходом. Иако су регистроване више вредности ових тумор маркера у групи пацијената са прогресијом болести у односу на групу са повољним терапијским одговором пре првог циклуса, разлике нису биле статистички значајне. Испитиване вредности NSE нису показале статистички значајне разлике између група, иако је забележена већа концентрација NSE у групи са прогресијом болести у односу на групу са повољним терапијским одговором пре другог циклуса PRRT (Фигура 11.).



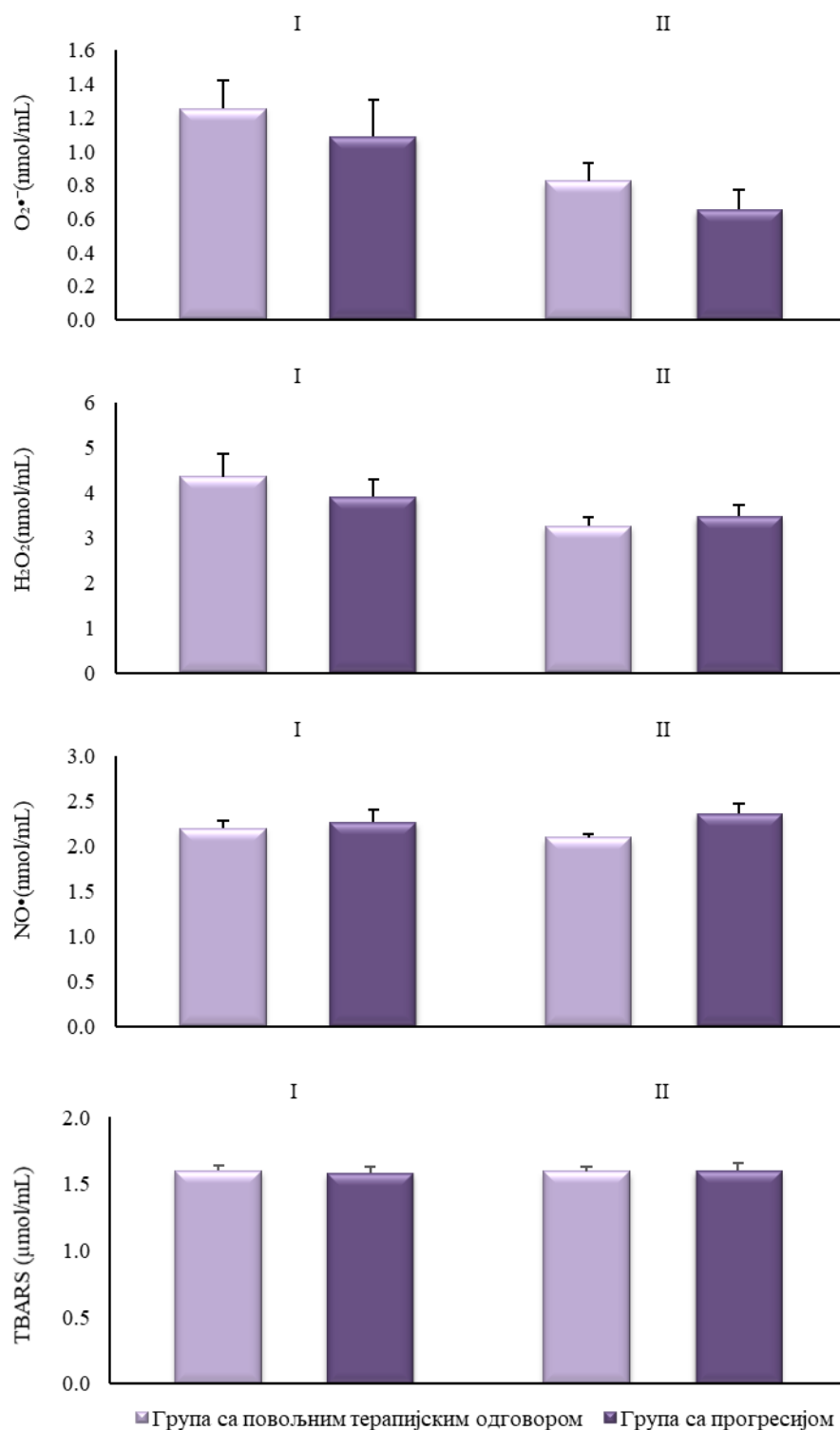
Фигура 11. Значајно повећане вредности CgA и 5-HIAA у групи пацијената са прогресијом болести пре првог (I) и пре другог (II) циклуса PRRT. Пацијенти су били подељени у две групе према терапијском одговору. Статистичка значајност је тестирана Mann-Whitney-евим тестом. Вредности су приказане као средње вредности \pm SEM.

Анализа динамике тумор маркера кроз циклусе PRRT-а у групи са повољним терапијским одговором је показала како статистички значајно смањење CgA пре другог циклуса PRRT-а у односу на претерапијске вредности (379.80 ± 82.92 vs. 803.82 ± 157.21 ng/mL; Wilcoxon test, $p=0.017$), тако и статистички значајно смањење 5-HIAA пре другог циклуса у односу на вредности пре првог циклуса (86.35 ± 21.41 vs. 150.85 ± 49.74 μ mol/24 h; Wilcoxon test, $p=0.033$). Са друге стране, у групи пацијента са прогресијом

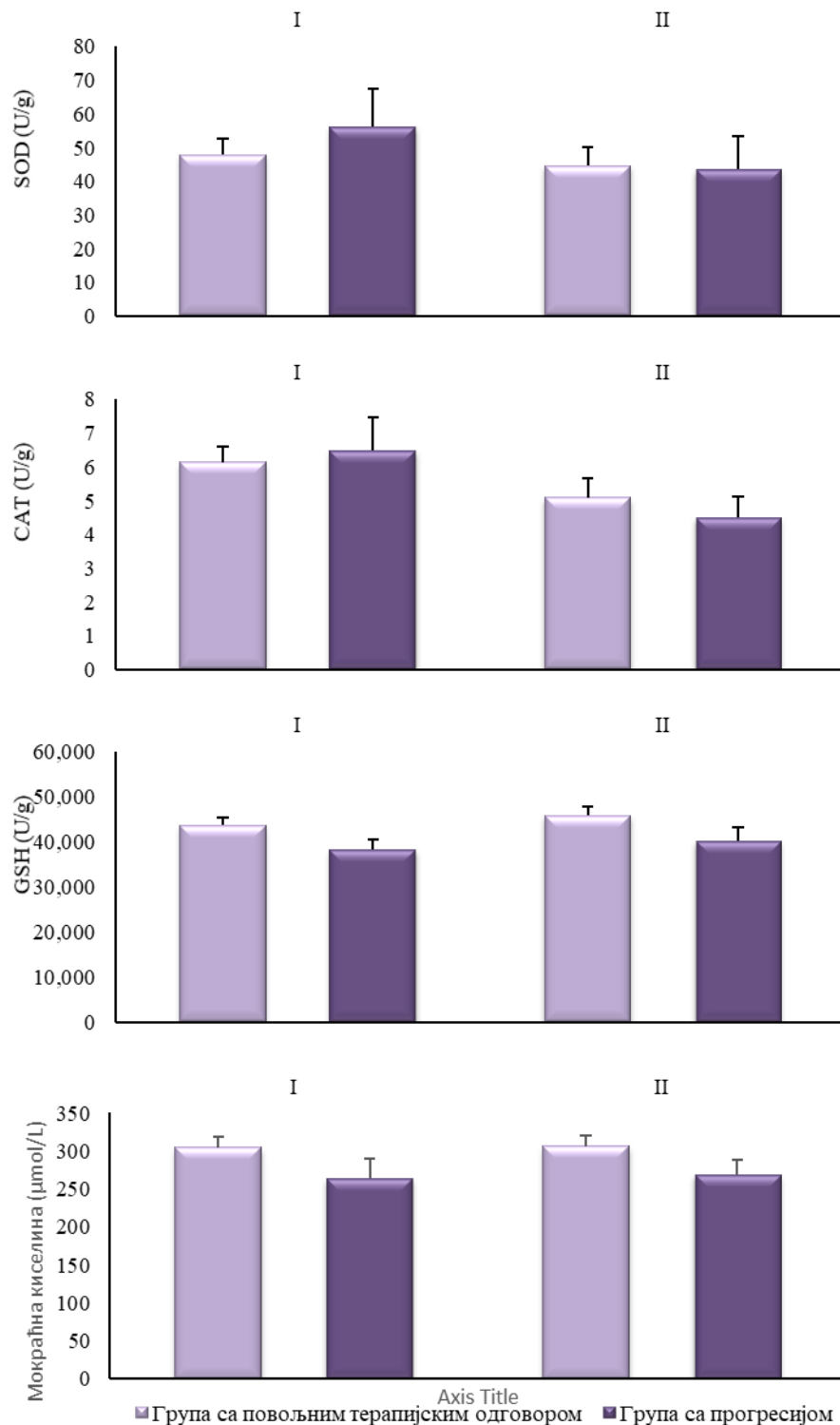
болести регистрован је статистички значајан пораст вредности NSE пре другог циклуса у односу на први циклус PRRT-а (29.44 ± 16.06 vs. 18.31 ± 7.92 ng/mL; Wilcoxon test, $p=0.019$).

4.6. Параметри оксидативног стреса и антиоксидативне заштите

Интензитет оксидативног стреса код пацијената са неуроендокриним туморима је утврђиван мерењем концентрације супероксид анјон радикала ($O_2^{\bullet-}$), водоник пероксида (H_2O_2), азот монооксида (NO^{\bullet}) и индекса липидне пероксидације (TBARS), док је ниво антиоксидативне заштите процењиван на основу концентрације ензимских и неензимских антиоксиданата: супероксид дисмутазе (SOD), каталазе (CAT), редукованог глутатиона (GSH) и мокраћне киселине. Статистичком анализом је показано да нема значајних разлика у концентрацијама прооксидативних и антиоксидативних маркера између групе пацијената са повољним одговором на терапију и групом пацијаната са прогресијом болести пре првог и пре другог PRRT циклуса (Фигуре 12. и 13.).



Фигура 12. Разлике у концентрацији прооксидативних маркера не достижу статистичку значајност између групе са повољним терапијским одговором и групе са прогресијом болести. Статистичка значајност је тестирана Mann-Whitney-евим тестом. Вредности су приказане као средње вредности \pm SEM.



Фигура 13. Разлике у концентрацији параметара антиоксидативне заштите не достижу статистичку значајност између групе са повољним терапијским одговором и групе са прогресијом болести. Статистичка значајност је тестирана Mann-Whitney-евим тестом. Вредности су приказане као средње вредности \pm SEM.

Пошто смо утврдили да нема статистички значајне разлике у концентрацији прооксидативних и антиоксидативних маркера између група, анализирали смо њихове међусобне односе, али и односе са другим лабораторијским параметрима и клиничким карактеристикама како би се добио ближи увид у потенцијалне механизме различитог терапијског одговора. Стога, додатно је рађена корелациона анализа унутар сваке групе

пацијената. У резултатима су приказане само статистички значајне корелације које су релевантне за разумевање терапијског исхода у обе анализиране групе пацијената. У групи са повољним терапијским одговором утврђена је позитивна корелација H_2O_2 и CAT ($\rho=0.402$; $p=0.027$), док SOD негативно корелира са присуством метастаза у јетри ($\rho= -0.318$; $p=0.046$). Код пацијента са прогресијом болести уочена је поред јаке позитивне корелације H_2O_2 и $O_2^{\bullet-}$ ($\rho=0.648$; $p=0.043$), такође и јака позитивна корелација H_2O_2 са De Ritis коефицијентом ($\rho=0.745$; $p=0.013$). TBARS у групи са прогресијом болести позитивно корелира са метастатском болешћу јетре ($\rho= 0.308$; $p=0.044$), док се региструје његова јака негативна корелација са феритином ($\rho= -0.697$; $p=0.025$). Резултати корелационе анализе су приказани у Табели 10.

Табела 10. Корелација прооксидативних и антиоксидативних маркера са клиничким карактеристикама и лабораторијским параметрима

			Spearman's rho	p-вредност*
Група са повољним терапијским одговором	H_2O_2	CAT	0.402	0.027
	SOD	Метастазе у јетри	-0.318	0.046
		$O_2^{\bullet-}$	0.648	0.043
Група са прогресијом болести	H_2O_2	De Ritis коефицијент	0.745	0.013
		Феритин	-0.697	0.025
	TBARS	Метастазе у јетри	0.308	0.044

*Статистичка значајност је тестирана Spearman-овим коефицијентом корелације

Анализом динамике промена параметара оксидативног стреса утврђено је да постоји статистички значајна укупна промена концентрације $O_2^{\bullet-}$ кроз сва три циклуса PRRT у групи пацијента са повољним терапијским одговором (Friedman's test, $c2(2, n=36)=16.504$, $p<0.001$), уз статистички значајно смањење H_2O_2 пре другог циклуса PRRT-а у односу на претерапијске вредности (3.26 ± 0.19 vs. 4.36 ± 0.52 , Wilcoxon test, $p = 0.021$). Када је реч о маркерима антиоксидативне заштите, у групи пацијента са повољним терапијским одговором, регистровано је значајно смањење CAT пре другог циклуса PRRT у односу на вредности пре започињања терапије (5.09 ± 0.56 vs. 6.15 ± 0.46 , Wilcoxon test, $p = 0.045$), уз статистички значајну укупну промену вредности кроз све PRRT циклусе (Friedman's test, $c2(2, n=36)=11.655$, $p=0.003$). Концентрације SOD (Friedman's test, $c2(2, n=36)=8.345$, $p=0.015$) и мокраћне киселине (Friedman's test, $c2(2, n=36)=6.497$, $p=0.039$) су показале значајну укупну промену током свих циклуса PRRT-а у групи испитаника са повољним терапијским одговором, уз значајни пораст концентрације мокраћне киселине пре трећег PRRT циклуса у односу на претерапијске вредности (318.41 ± 17.14 vs. 304.73 ± 13.86 , Wilcoxon test, $p=0.049$). У групи испитаника са прогресијом болести није доказана значајна промена маркера оксидативног стреса и антиоксидативне заштите између два PRRT циклуса (Табела 11.).

Табела 11. Концентрације параметара оксидативног стреса и антиоксидативне заштите у групи пацијената са повољним терапијским одговором пре првог, пре другог и пре трећег циклуса PRRT-а и групи пацијената са прогресијом пре првог и пре другог циклуса PRRT-а

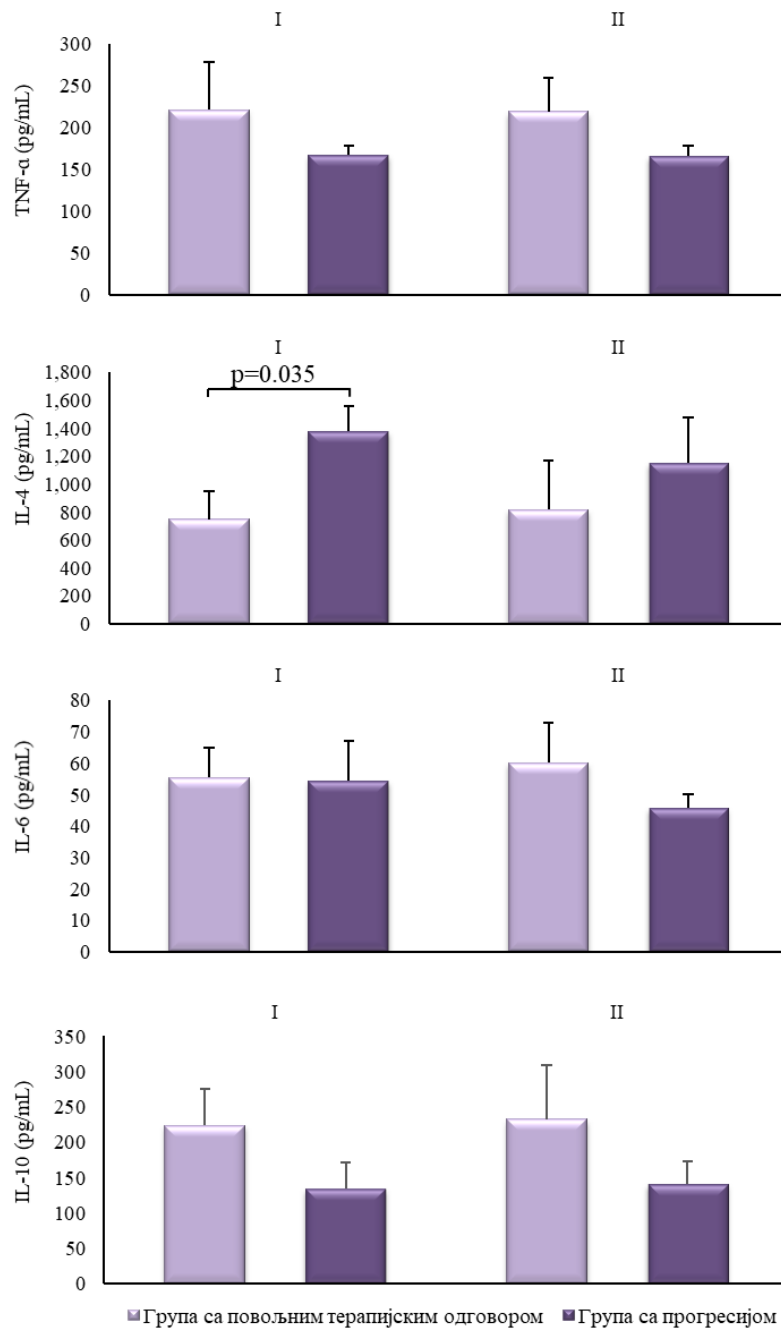
Параметар	Група са повољним терапијским одговором			Група са прогресијом	
	Пре првог циклуса PRRT	Пре другог циклуса PRRT	Пре трећег циклуса PRRT	Пре првог циклуса PRRT	Пре другог циклуса PRRT
O ₂ ^{•-} (nmol/mL)	1.25±0.17	0.82±0.10	1.15±0.16	1.09±0.22	0.66±0.11
H ₂ O ₂ (nmol/mL)	4.36±0.52	3.26±0.19*	4.14±0.51	3.91±0.38	3.48±0.26
NO [•] (nmol/mL)	2.20±0.08	2.10±0.03	2.16±0.08	2.27±0.13	2.36±0.11
TBARS (μmol/mL)	1.60±0.04	1.59±0.04	1.58±0.04	1.58±0.05	1.61±0.18
SOD (U/g)	47.89±4.88	44.66±5.52	47.63±4.66	56.17±11.33	43.71±9.63
CAT (U/g)	6.15±0.46	5.09±0.56*	5.99±0.45	6.51±0.98	4.52±0.59
GSH (U/g)	43825±1535	45959±1939	43679±1501	38346±2152	40413±2757
Мокраћна киселина (μmol/L)	304.73±13.86	306.14±14.05	318.41±17.14**	264.43±24.96	269.43±18.56

* статистички значајна разлика пре другог циклуса PRRT у односу на претерапијске вредности унутар група

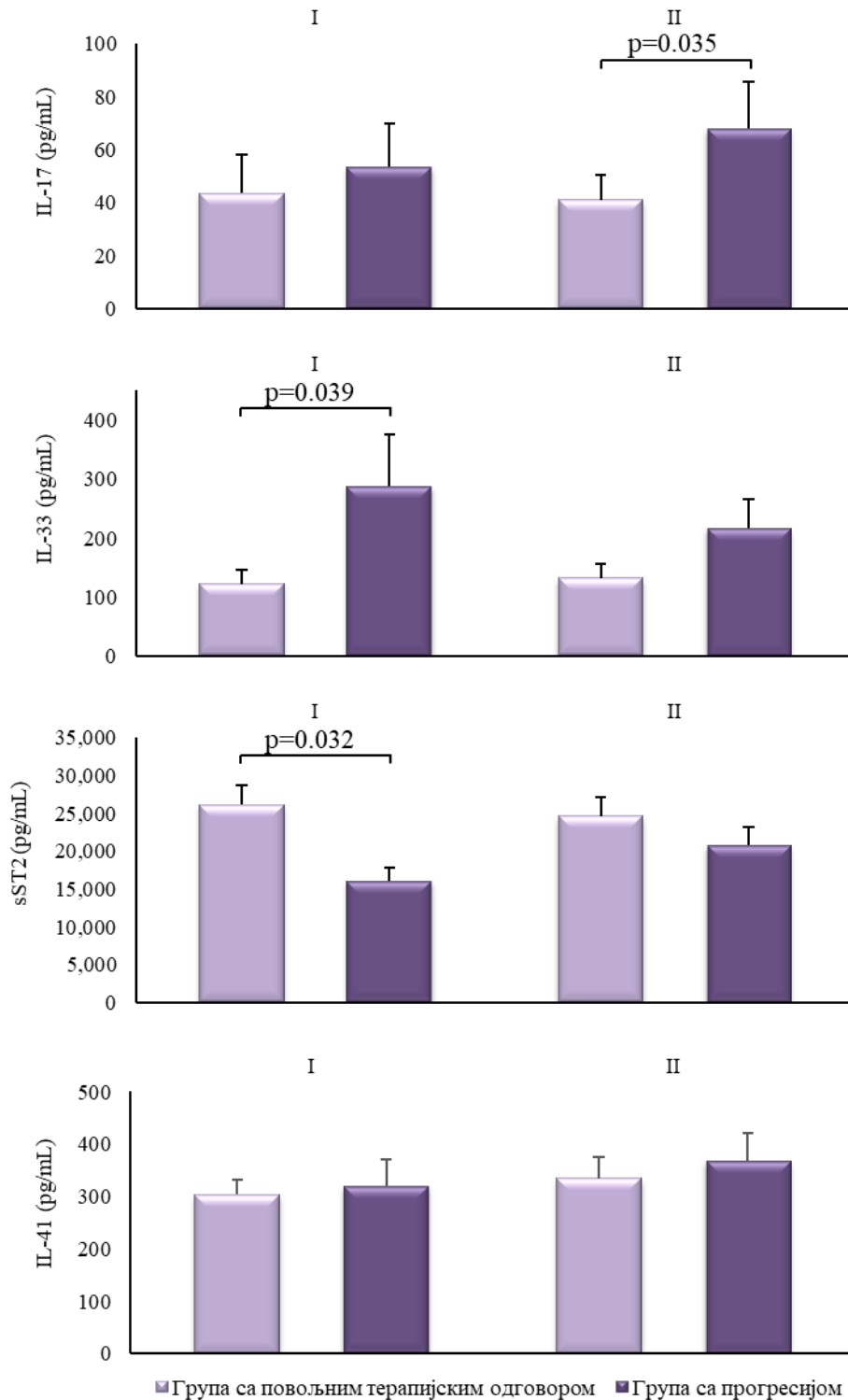
** статистички значајна разлика пре трећег циклуса PRRT у односу на претерапијске вредности унутар група

4.7. Цитокински профил

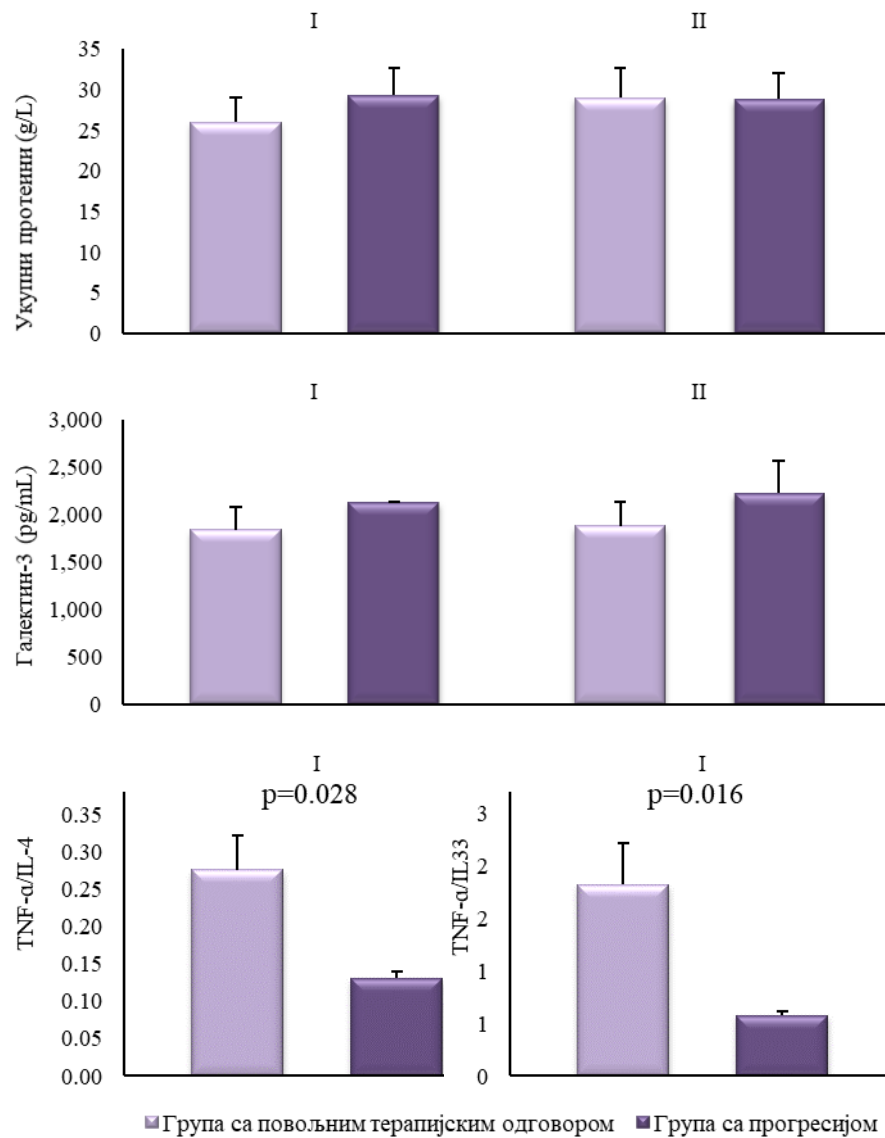
Концентрације проинфламаторних и антиинфламаторних цитокина одређиване су у серуму пацијента код којих је регистрован повољан терапијски одговор и код пацијената са прогресијом болести. Статистичком анализом утврђено је да су системске вредности IL-33 ($p=0.039$) и IL-4 ($p=0.035$) биле значајно ниже код пацијената са повољним терапијским одговором у односу на оне са прогресијом болести, док је концентрација sST2 била значајно виша у групи са повољним одговором на терапију ($p=0.032$) пре првог PRRT циклуса (Фигуре 14. и 15.). С обзиром да су и концентрације TNF- α биле више у групи са повољним терапијским одговором (Фигура 14.), али без статистичке значајности, додатно, ради детаљнијег увида у односе контррегулаторних цитокина, анализирани су односи TNF- α /IL-33 и TNF- α /IL-4. Резултати су показали да су односи TNF- α /IL-33 ($p=0.016$) и TNF- α /IL-4 ($p=0.028$) били статистички значајно повећани код пацијената са повољним терапијским исходом у односу на групу са прогресијом болести (Фигура 16). Такође, забележене су и значајно веће концентрације IL-17 ($p=0.035$) пре другог циклуса PRRT-а код пацијената са прогресијом болести у односу на оне са повољним терапијским одговором (Фигура 15.).



Фигура 14. Значајно снижене концентрације IL-4 у серуму испитаника са повољним терапијским одговором у односу на испитанике са прогресијом болести. Статистичка значајност је тестирана Mann-Whitney-евим тестом. Вредности су приказане као средње вредности ± SEM.



Фигура 15. Значајно снижене концентрације IL-33, уз повишену концентрацију sST₂ у серуму испитаника са повољним терапијским одговором у односу на испитанике са прогресијом болести. Статистичка значајност је тестирана Mann-Whitney-евим тестом. Вредности су приказане као средње вредности ± SEM.



Фигура 16. Значајно већи односи TNF- α /IL-33 и TNF- α /IL-4 у групи са повољним терапијским одговором у односу на групу са прогресијом болести. Статистичка значајност је тестирана Mann-Whitney-евим тестом. Вредности су приказане као средње вредности \pm SEM.

4.7.1. IL-33 корелира са прогресијом болести

Имајући у виду да су IL-33 и sST2 били најизраженији међу испитиваним цитокинима, даље смо анализирали њихову повезаност са другим цитокинима, као и са клиничким и лабораторијским параметрима. Утврђена је јака позитивна корелација између IL-33 и IL-4 ($\rho=0.747$; $p=0.001$). Поред тога, IL-33 је позитивно корелирао са прогресијом болести ($\rho=0.293$; $p=0.037$) и CgA ($\rho=0.297$; $p=0.034$), док је негативна корелација уочена са процентуалним уделом неутрофила ($\rho= -0.287$; $p=0.041$).

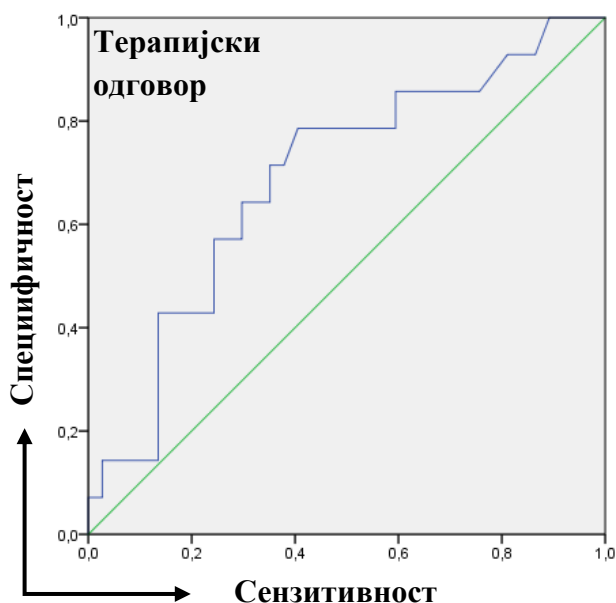
sST2 је показао позитивну корелацију са апсолутним бројем неутрофила ($\rho=0.319$; $p=0.022$) и гама-глутамил трансферазом ($\rho=0.300$; $p=0.033$), док је негативна корелација забележена између sST2 и триглицерида ($\rho= -0.277$; $p=0.049$). Резултати корелационе анализе су приказани у Табели 12.

Табела 12. Корелације цитокина од интереса са клиничким карактеристикама и лабораторијским параметрима

		Spearman's Rho	p-Value *
IL-33	IL-4	0.747	0.001
	Прогресија болести	0.293	0.037
	CgA	0.297	0.034
	% неутрофила	-0.287	0.041
sST2	Апсолутни број неутрофила	0.319	0.022
	Триглицериди	-0.277	0.049
	Гама-глутамил трансфераза	0.300	0.033

*Статистичка значајност је тестирана Spearman-овим коефицијентом корелације

Анализа (ROC) криве IL-33 у циљу разликовања бољег и лошијег одговора на терапију показала је да је оптимална гранична вредност (cut off) 146.5 pg/mL (AUC 0.689; 95% CI 0.525–0.853; сензитивност 64.3%; специфичност 70.3%; $p=0.039$) (Фигура 17.)



Фигура 17. ROC крива илуструје специфичност и сензитивност IL-33 у покушају да се диференцира повољан терапијски одговор и прогресија.

Униваријантна логистичка регресиона анализа показала је да су од свих тестираних параметара Ki67 (>10%) (OR 4.255, 95% CI 1.159–15.625; $p = 0.029$) и IL-33 (>147 pg/mL) (OR 4.552, 95% CI 1.159–15.628; $p = 0.029$) значајни фактори ризика за прогресију болести (Табела 13.).

Табела 13. Параметри повезани са прогресијом болести

	Univariable OR	OR (95% CI)	p-вредност *
Старост (>65)	1.522	(0.4–5.791)	0.538
Пол (мушки)	2.368	0.628–8.926	0.203
Локализација примарног тумора (не-GEF-NET-ови)	2.880	0.554–14.960	0.208
Ki67(>10%)	4.255	1.159–15.625	0.029
CgA (>600 ng/mL)	1.760	0.413–7.506	0.445
NSE (>15 ng/mL)	1.145	0.297–4.424	0.844
IL-33 (>147 pg/mL)	4.552	1.159–15.628	0.029
IL-4 (pg/mL)	1	1–1.01	0.145
sST2 (pg/mL)	1	1–1.01	0.126
TNF (pg/mL)	0.99	0.994–1.004	0.621

Примењена је униваријантна бинарна логистичка регресија, а статистички значајне вредности су приказане подебљано. * $p < 0.05$ сматрана је статистички значајном.

Када је реч о променама концентрације цитокина током PRRT циклуса у групи пацијената са повољним терапијским одговором показано је статистички значајно смањење концентрације TNF- α пре трећег PRRT циклуса у односу на претерапијске вредности (205.27 \pm 43.98 vs. 221.63 \pm 57.29 pg/mL, Wilcoxon test, $p = 0.032$), као и значајно смањење концентрације IL-10 у истом временском периоду (176.23 \pm 43.29 vs. 224.27 \pm 51.57 pg/mL, Wilcoxon test, $p=0.003$), уз статистички значајну укупну промену концентрације IL-10 кроз све PRRT циклусе (Friedman's test, $c2(2, n=36)=9.892$, $p=0.007$). Концентрације IL-41 су имале значајан пораст пре трећег PRRT циклуса у односу на претерапијске вредности (396.13 \pm 55.73 vs. 303.51 \pm 27.48 pg/mL, Wilcoxon test, $p=0.042$) уз статистички значајну укупну промену концентрације кроз сва три циклуса PRRT-а (Friedman's test, $c2(2, n=36)=11.730$, $p=0.003$) у групи са повољним терапијским одговором. IL-41 је показао сличан тренд и у групи пацијената са прогресијом болести, где је регистрован статистички значајан пораст концентрације пре другог циклуса PRRT-а у односу на претерапијске вредности (367.69 \pm 52.97 vs. 319.36 \pm 51.42 pg/mL, Wilcoxon test, $p=0.001$). У групи пацијената са прогресијом болести током истог периода показан је и статистички значајан пораст концентрације sST₂ (20763 \pm 2367 vs. 17140 \pm 2037 pg/mL, Wilcoxon test, $p=0.048$) (Табела 14.).

Табела 14. Концентрације проинфламаторних и антиинфламаторних цитокина у групи пацијената са повољним терапијским одговором пре првог, пре другог и пре трећег циклуса PRRT-а и групи пацијената са прогресијом пре првог и пре другог циклуса PRRT-а

Параметар	Група са повољним терапијским одговором			Група са прогресијом	
	Пре првог циклуса PRRT	Пре другог циклуса PRRT	Пре трећег циклуса PRRT	Пре првог циклуса PRRT	Пре другог циклуса PRRT
TNF- α (pg/mL)	221.63 \pm 57.29	219.41 \pm 40.40	205.27 \pm 43.98**	167.26 \pm 11.88	166.98 \pm 11.32
IL-4 (pg/mL)	747.83 \pm 203.84	819.05 \pm 185.28	817.76 \pm 226.14	1282.28 \pm 351.45	1150.71 \pm 326.29
IL-6 (pg/mL)	55.44 \pm 9.55	60.08 \pm 12.03	49.05 \pm 7.09	54.33 \pm 12.73	45.71 \pm 4.48
IL-10 (pg/mL)	224.27 \pm 51.57	232.48 \pm 76.49	176.23 \pm 43.29**	135.43 \pm 36.45	141.52 \pm 31.84
IL-17 (pg/mL)	43.53 \pm 14.43	41.16 \pm 9.14	38.29 \pm 7.86	53.61 \pm 16.11	68.17 \pm 17.57
IL-33 (pg/mL)	121.62 \pm 23.77	131.96 \pm 24.73	149.52 \pm 39.03	287.24 \pm 88.21	217.05 \pm 47.94
sST ₂ (pg/mL)	26137 \pm 2603	24673 \pm 2458	23089 \pm 2056	17140 \pm 2037	20763 \pm 2367*
IL-41 (pg/mL)	303.51 \pm 27.48	335.19 \pm 41.05	396.13 \pm 55.73**	319.36 \pm 51.42	367.69 \pm 52.97*
Галектин-1	25.98 \pm 3.02	28.97 \pm 3.71	27.62 \pm 3.46	29.34 \pm 3.31	28.89 \pm 3.14
Галектин-3	1844 \pm 232.8	1885 \pm 248.9	1707 \pm 198.1	2140 \pm 398.5	2227 \pm 338.09

* статистички значајна разлика пре другог циклуса PRRT у односу на претерапијске вредности унутар група

** статистички значајна разлика пре трећег циклуса PRRT у односу на претерапијске вредности унутар група

ДИСКУСИЈА

5. ДИСКУСИЈА

PRRT представља вид молекуларне, зрачне терапије која циљано делује на ћелије неуроендокриних тумора са појачаном експресијом соматостатинских рецептора. PRRT као терапијска опција код узнапредовалих, нересектабилних или метастатских NET-ова показала је изразиту ефикасност у лечењу, уз одличну толеранцију и минималну токсичност, дајући јој предност у односу на конвенционалне методе лечења (263).

Поред важних клиничко-патолошких карактеристика неуроендокриних тумора попут високог Ki67 индекса, FDG-авидности туморских лезија, инфилтрације коштане сржи и присуства метастаза у скелету, који су већ у литератури препознати као маркери лошег терапијског одговора, постојала је потреба за идентификацијом нових биомаркера (264, 265). Међутим, у нашој студији није утврђена значајна разлика у клиничким карактеристикама пацијената са повољним терапијским одговором и прогресијом болести (Табела 2.), што је додатно нагласило потребу за проналажењем поузданијих биолошких маркера терапијског одговора.

Одржавање имунске хомеостазе је један од битних чинилаца у обликовању терапијског одговора и преживљавању пацијента са алигним болестима. Наиме, инфламација која је посредована компонентама урођеног и стеченог имунског одговора представља важну основу канцерогенезе и агресивног тока болести код многих тумора (266). Полазећи од тих сазнања, и наше истраживање је делом било усмерено на проучавање повезаности инфламацијских параметара са терапијским одговором код пацијената са неуроендокриним туморима.

У овој студији примарни циљ био је испитивање улоге како рутинских лабораторијских параметара попут комплетне крвне слике, стандардних биохемијских показатеља и туморских маркера, тако и изведених хематолошких и хематолошко-биохемијских индекса као маркера системског инфламаторног одговора у контексту праћења ефикасности PRRT терапије. Посебна пажња посвећена је испитивању мање доступних, али научно потврђених биомаркера у процесима настанка тумора, прогресије и одговора на терапију, попут параметара оксидативног стреса, антиоксидативне заштите и цитокина.

5.1. Хематолошки параметри, системски инфламаторни и инфламаторно-нутритивни маркери код пацијената са неуроендокриним туморима

Параметри комплетне крвне слике попут леукоцита, леукоцитних субпопулација (неутрофила, лимфоцита и моноцита), еритроцита, хемоглобина и тромбоцита код пацијента са неуроендокриним туморима су важан показатељ имунске компетентности, хематолошке резерве и потенцијалног терапијског одговора.

Лимфоцити имају централну улогу у стеченом антитуморском имунском одговору. Када говоримо о лимфоцитима у антитуморској имуности пре свега мислимо на CD8⁺ цитотоксичке Т-лимфоците, CD4⁺ Т-хелпер лимфоците и CD4⁺ Т-регулаторне лимфоците (267). CD8⁺ цитотоксички Т-лимфоцити (енгл. *Cytotoxic T Lymphocytes*, CTLs) представљају најснажнију линију одбране од тумора, јер специфично препознају туморске антигене експримиране на површини туморских ћелија у склопу МНС молекула I класе (енгл. *Major Histocompatibility Complex Class I*) и директно убијају туморске ћелије. Са друге стране, CD4⁺ Т-хелпер лимфоцити делују индиректно- након препознавања туморских антигена експримираних на површини антиген-презентујућих ћелија у склопу МНС молекула II класе у лимфним чворовима, синтетишу цитокине који доприносе активацији наивних CD8⁺ Т-лимфоцита, али и ћелија урођене имуности попут макрофага и NK-ћелија (енгл. *Natural Killer Cells*). На овај начин и CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцити учествују у „имунском надзору“ тумора. Насупрот томе, регулаторни Т-

лимфоцити делују супресивно на антитуморски имунски одговор, омогућавајући туморским ћелијама избегавање „имунског надзора“ (268).

Неутрофили су најзаступљенија субпопулација леукоцита која се традиционално сматра ћелијама инфламације са кључном улогом у борби против инфекција. Процесима фагоцитозе, дегранулације и формирањем екстрацелуларне мреже успешно уништавају микроорганизме (269). Међутим, њихова појачана активација и инфилтрација у ткиву резултује хроничном инфламацијом и оштећењем ткива што доприноси развоју канцерогенезе. Поред антимикуробне улоге и улоге у инфламацији генерално, све више се говори о постојању различитих функционалних фенотипа неутрофила који узимају директно учешће у антитуморском имунском одговору (270). Код антитуморског функционалног фенотипа неутрофили могу директно уништити туморске ћелије-фагоцитозом и секретовањем цитотоксичних продуката попут ROS, мијелопероксидазе и интерферона- γ или стимулацијом експресије лиганда који уводе туморске ћелије у апоптозу. Индиректни антитуморски ефекат остварују кроз активацију Т-лимфоцита. Међутим, у условима када су неутрофили изложени различитим туморским факторима или туморским егзозомима, долази до промене њиховог функционалног фенотипа. Тада добијају биолошка својства којим подстичу избегавање имунског одговора, ангиогенезу, што доприноси расту тумора и метастазирању (271). Какав функционални фенотип ће неутрофили стећи, зависи од стимулуса које добијају из туморске микросредине.

Моноцити су ћелије мононуклеарног фагоцитног система, које попут неутрофила могу имати двоструку улогу у имунском одговору на туморе. Антитуморска својства моноцита се огледају у способности да фагоцитују туморске ћелије, продукују цитокине и реактивне врсте кисеоника и азота којим директно елиминишу туморске ћелије. Такође, моноцити представљају и антиген-презентујуће ћелије, са способношћу да обраде туморске антигене и представе их Т-лимфоцитима, чиме се подстичу реакције стечене имуности у циљу спречавања раста тумора. Насупрот томе, моноцити могу деловати и протуморски, кад се под утицајем туморских стимулуса диференцирају у макрофаге повезане са тумором (енгл. *Tumor-associated macrophages*, TAMs). TAMs луче факторе раста и цитокине попут VEGF, IL-10 и TGF- β , који подстичу ангиогенезу, ремоделовање екстрацелуларног матрикса, формирање имуносупресивне средине и стварање пре-метастатских ниша, чиме се подстиче раст и прогресија тумора (272).

Иако се примарна улога тромбоцита огледа у хемостази, већ у другој половини XIX века се коагулација крви доводила у везу са метастазирањем тумора (273). У данашње време се све више говори о двострукој улози тромбоцита у антитуморском имунском одговору. Да ли ће деловати супресивно или ће подстаћи туморски имунитет зависи од много фактора, укључујући стадијум болести и врсте лиганд-рецептор интеракције (274). У раним фазама малигних болести TGF- β порекла тромбоцита може зауставити ћелијски циклус и „успавати“ туморске ћелије, док у унапредовалим фазама тромбоцити формирају оклоп око туморских ћелија, штитећи их од имунског одговора и учествујући у стварању имуносупресивне туморске микросредине, која погодује напредовању тумора (275, 276).

У нашој студији, поред основних хематолошких параметара, израчунати су и специфични хематолошки и хематолошко-биохемијски индекси (NLR, PLR, SIRI, SII, CRP/Alb, HALP score) као маркери системске инфламације који су у литератури препознати као прогностички маркери малигних обољења (277-279).

Последњих неколико година студије су показале повезаност хроничне инфламације са лошијим одговором на PRRT и прогресијом неуроендокриних тумора. Утврђено је да су повећани нивои маркера инфламације попут апсолутног броја неутрофила, CRP, CRP/албумина, као и композитних индекса NLR, PLR, SIRI и SII

повезани са агресивнијим понашањем тумора, имуносупресивном туморском микросредином и смањеном ефикасношћу PRRT терапије (118, 280, 281). Насупрот томе, наше истраживање је показало значајно ниже претерапијске и интратерапијске вредности укупног броја леукоцита, апсолутног броја лимфоцита, неутрофила, моноцита, тромбоцита, SIRI и SII индекса код пацијента који су током лечења развили прогресију болести (Фигуре 1., 2. и 4.). Такође, корелационом анализом утврђена је негативна корелација укупног броја леукоцита, неутрофила, моноцита и SIRI индекса са прогресијом болести (Табела 5.).

Добијени резултати могу указати на чињеницу да је код пацијената са нижим вредностима леукоцита, леукоцитних субпопулација, тромбоцита и смањеним индексима системске инфламације, имунски систем био компромитован и није поседовао довољан капацитет за ефикасан антитуморски одговор. Позната је чињеница да PRRT емисијом јонизујућег зрачања може директно индуковати ћелијску смрт дволанчаним прекидом ДНК или индиректно, путем стварања ROS. Иако је до сада у литератури повезивана са радиотерапијом, један од потенцијалних механизма којим PRRT терапија може деловати је имуногена ћелијска смрт (енгл. *Immunogenic cell death*, ICD) (282). ICD настаје као последица ослобађања молекуларних образаца оштећења (енгл. *Damage-associated molecular patterns*, DAMPs) попут HMGB1, АТР и калретинулина услед оштећења туморских ћелија зрачењем. Ослобађањем DAMPs и продукцијом хемокина регрутују се дендритске ћелије и макрофаги, које након сазревања и обраде туморских антигена активирају CTLs. CTLs директно убијају туморске ћелије секрецијом перфорина, гранзима Б или активацијом Fas/FasL сигналног пута (283). Међутим, како је имунски систем компромитован, услед смањеног броја лимфоцита, моноцита и неутрофила, ICD неће достићи потпун капацитет, због непотпуне активације антиген-презентујућих ћелија и смањене стимулације Т-ћелијског одговора. Непотпуни ICD ефекат резултоваће смањеном елиминацијом туморских ћелија, односно смањеном ефикасношћу PRRT терапије.

Смањење укупног броја леукоцита, лимфоцита, моноцита, неутрофила, тромбоцита, SIRI и SII индекса пре започињања првог циклуса PRRT се може објаснити поремећајем хематопоезе у склопу малигну болести не само као споредним ефектом, већ и као њиховом системском карактеристиком (284). Такође, велико туморско оптерећење које подразумева инфилтрацију коштане сржи, може имати за последицу смањење хематолошких резерви (285). Наизад, врло вероватно објашњење смањених белих крвних ћелија и тромбоцита у периферној крви био би хематотоксични ефекат претходно примењиваних терапија у лечењу NET-ова, попут хемотерапије и циљаних терапија mTOR инхибиторима и тирозин-киназним инхибиторима (286-288).

Током PRRT терапије код пацијената са неуроендокриним туморима уочен је постепени пад вредности хематолошких параметара, који се нарочито одражава на лимфоците и еритроците, што је присутно код обе групе пацијената (Табела 3.). Налаз је у складу са већ познатом чињеницом да се код PRRT-а коштане срж, поред бубрега сматра критичним органом, имајући у виду њену осетљивост на јонизујуће зрачење и потенцијални ризик од мијелосупресије (289). Такође, према подацима клиничких студија, надир вредности хематолошких параметара се очекују 4-6 недеља након сваког циклуса PRRT-а, након чега обично следи фаза спонтаног опоравка (290, 291). Током праћења, ни код једне групе пацијената није била уочена хематолошка токсичност на основу заједничких термиолошких критеријума за нежељене догађаје (енгл. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE v6.0), што је у складу са сазнањима из претходних студија да стандардне дозе PRRT имају безбедан хематолошки профил и да се у већини случаја јављају цитопеније пролазног карактера које немају клинички значај (292). Имајући у виду да услед хематолошке токсичности долази до смањења дозе PRRT-

а, одлагања или потпуног прекида примене PRRT, што може резултовати смањеном ефикасношћу терапије, можемо закључити да овај пролазни поремећај како хематолошких параметара, тако и изведених хематолошких и хематолошко-биохемијских индекса није имао утицај на исход PRRT терапије.

5.2. Биохемијски параметри код пацијената са неуроендокриним туморима

Испитивањем широког сета биохемијских параметара, које смо функционално поделили у одељку „Резултати“, утврдили смо статистички значајно више вредности ензима AST и ALP, као и тумор-маркера CgA и 5-HIAA у групи пацијената са прогресијом болести, док су у истој групи забележене значајно ниже вредности витамина Д (Фигуре 6., 7., 10. и 11.).

Ензими AST и ALT представљају стандардне параметре у процени функције јетре. Док је ALT високо специфичан за хепатоците, AST се експримира и у другим ткивима, попут скелетних мишића, срчаног мишића и бубрега (293). Стога, повећане вредности AST, без истовременог пораста ALT могу указивати на екстрахепатично оштећење, а не на примарно оштећење јетре (294). Међутим, у нашем истраживању повећани нивои AST код пацијената са прогресијом болести током PRRT, могу упутити на измену метаболизма туморских ћелија, у литератури познату као „Варбургов ефекат“ (295). „Варбургов ефекат“ подразумева да туморске ћелије иако имају довољно кисеоника не продукују енергију оксидативном фосфорилацијом у митохондријама, већ користе процес аеробне гликолизе, како би што брже задовољиле биосинтетске и биоенергетске потребе неконтролисаног раста и пролиферације ћелија. Оваква метаболичка адаптација захтева повећану активност AST, који у оквиру малат-аспартатног шатла омогућује транспорт електрона са цитосолног редукованог никотинамид-аденин-динуклеотида (енгл. *Nicotinamide Adenine Dinucleotide*, NADH) у митохондрије, што је неопходно за наставак гликолитичног процеса. Из овога се може закључити да повишене вредности AST у групи са прогресијом болести одражавају појачану метаболичку активност туморских ћелија, која резултује агресивнијим током (296). Друго, статистички значајно повећане вредности AST уз повећање ALT које је такође присутно, али не достиже ниво статистичке значајности у групи пацијената са прогресијом болести, може указивати на потенцијалну метастатску дисеминацију у јетру (Фигура 7.).

Повишене вредности ALP често се доводе у везу са неповољним клиничким током различитих типова карцинома и могу имати прогностички значај, нарочито код пацијената са метастатском болешћу јетре или костију (297, 298). Поред тога, недавно спроведена проспективна клиничка студија указује да ALP може бити снажан прогностички маркер код пацијената са узнапредовалим G3 неуроендокриним туморима гастроинтестиналног тракта и неуроендокриним карциномима (енгл. *Neuroendocrine carcinoma*, NEC), што потврђују и наши налази (Фигура 6.) (299).

Хромогранин А (CgA), 5-хидроксииндол сирћетна киелина (5-HIAA), и неурон-специфична енолаза (NSE) представљају тумор маркере који се најчешће користе у дијагнози и праћењу неуроендокриних тумора (300). CgA одражава секреторну активност ћелија неуроендокриног система и корелира са туморским оптерећењем, прогресијом болести и терапијским одговором, што га чини корисним не само у дијагнози, него поготово током праћења болести (301). 5-HIAA је метаболит серотонина и има велики значај у дијагнози карциноидног синдрома код функционалних NET-ова. Повишене вредности 5-HIAA у 24-часовном урину обично упућују на активну болест и лошију прогнозу (302). NSE је ензим који учествује у гликолизи и као маркер неуроендокрине диференцијације повишен је код NET-ова виших градуса и слабије диферентованих NET-ова и NEC, где може послужити као прогностички маркер

агресивног тока болести (303). Резултати наше студије, у складу са досадашњим истраживањима, показали су значајно више концентрације CgA и 5-HIAA код пацијената са неповољним одговором на PRRT (Фигура 11.) (304, 305).

Динамика промена тумор маркера кроз циклусе показала је статистички значајно смањење вредности CgA и 5-HIAA након првог циклуса PRRT-а у групи пацијената са повољним терапијским одговором, што упућује на смањење туморске активности и добар биохемијски одговор на терапију. Сличне промене где смањење CgA корелира са објективним радиолошким одговором описане су и у студијама Chou и сарадника и Kim и сарадника (306, 307). Са друге стране, у групи пацијената са прогресијом болести регистровано је повећање NSE након првог циклуса PRRT-а, што је у складу са налазима Fuksiewicz и сарадника, који су кроз серијско праћење вредности NSE у крви пацијента са неуроендокриним туморима панкреаса и танког црева утврдили да је пораст NSE присутан код пацијената са перзистентном прогресијом болести (308). Иако нисмо утврдили статистички значајне разлике у вредностима NSE између група (Фигура 11.), на основу његовог повећања током терапије код пацијената са прогресијом болести можемо претпоставити да је дошло до дедиференцијације и стварања агресивнијег фенотипа тумора који није повољно одреаговао на терапију.

Подаци из великог броја претклиничких и епидемиолошких студија су показали да витамин Д може имати важну улогу у етиопатогенези, прогресији и терапији малигнух болести (309). Претклиничке студије су доказале да излагање туморских ћелија и ћелија васкуларног ендотела тумора високим концентрацијама активних метаболита витамина Д зауставља ћелијски циклус, индукује апоптозу и успорава раст тумора *in vivo* (310-312). Поред тога, на *in vivo* претклиничким моделима тумора је доказан и хемопотенцирајући ефекат витамина Д код примене цитотоксичних агенаса (313). Додатно, епидемиолошке студије доводе у везу узрочнике ниског нивоа витамина Д попут географске ширине, животних навика и излагања сунцу са већом стопом обољевања од карцинома колоне, дојке и простате (314).

У нашем истраживању нивои витамина Д су били статистички значајно нижи у групи испитаника са прогресијом болести како пре започињања терапије, тако и пре другог циклуса (Фигура 10.). Ово запажање потврђују и претходне студије које указују да дефицит витамина Д може утицати на биологију тумора и потенцијално на исход лечења малигнух болести. Недавна студија Modica и сарадника је показала да су код пацијената са неуроендокриним туморима плућа који имају метастатску болест костију регистровани нижи серумски нивои витамина Д у односу на пацијенте без коштаних метастаза, упућујући на потенцијалну улогу недостатка витамина Д у подстицању развоја коштаних метастаза и туморске прогресије (315). Надаље, Albertelli и сарадници су доказали повезаност недостатка витамина Д са вишим Ki67 индексом и прогресијом болести код пацијената са неуроендокриним туморима, што сугерише на значај праћења нивоа витамина Д код ове популације пацијената (316).

Праћењем нивоа витамина Д током PRRT циклуса показали смо статистички значајно повећање витамина Д у групи пацијената са повољним терапијским одговором пре другог и пре трећег PRRT циклуса у односу на претерапијске вредности, док у групи са прогресијом болести није било значајних промена. Оваква динамика је у складу са све већим бројем истраживања који повезују одговарајући ниво витамина Д са повољнијим туморским фенотипом и током болести код онколошких пацијената. Познато је да витамин Д путем свог рецептора (енгл. *Vitamin D receptor, VDR*) испољава антипролиферативна, проапоптотска и имуномодулаторна својства, која могу подстаћи антитуморски имунски одговор и допринети повољнијем терапијском исходу (317, 318).

5.3. Оксидативни стрес код пацијената са неуроендокриним туморима

Када продукција ROS у ћелији надмаши капацитет антиоксидативне заштите настаје оксидативни стрес, који резултује поремећајем сигнализације редокс система и физиолошких функција ћелије (319). Иако се ROS у физиолошким условима углавном стварају у митохондријама током процеса оксидативне фосфорилације и учествују у бројним сигналним путевима, у прекомерној количини могу довести до оштећења нуклеарне и митохондријалне ДНК, генских мутација и измена сигналних путева који учествују у канцерогенези. Један од главних сигналних путева на који утиче оксидативни стрес је NF- κ B сигнални пут који је одговоран за пролиферацију и преживљавање ћелија, ангиогенезу и инфламацијске процесе. Ћелије тумора карактерише алтерација метаболичких путева и поремећај функције митохондрија што узрокује додатну продукцију ROS и хронични оксидативни стрес, који доприноси прогресији тумора (320). Оксидативни стрес подстиче експресију адхезионих молекула као и појачану продукцију матриксних металопротеиназа 2 и 9, које имају једну од битнијих улога у инвазији и метастазирању тумора (321, 322).

С обзиром на то да јонизујуће зрачење представља један од значајних извора ROS, параметре оксидативног стреса и антиоксидативне заштите у овом истраживању можемо разматрати у два контекста: као последицу ефекта PRRT, односно јонизујућег зрачења, или као одраз биолошких карактеристика тумора на редокс статус пацијента.

У већини досадашњих истраживања испитиван је рани ефекат радионуклидне терапије на редокс статус пацијента и добијени резултати указују на присуство израженог оксидативног стреса у првим данима након терапије. Tisma и сарадници су показали да је оксидативни стрес, који се огледа у повећању нивоа TBARS-а најинтензивнији 3. и 7. дана, па чак и 30. дана након радиојодне терапије диферентованих карцинома штитасте жлезде када су коришћене веће активности ^{131}I (115). У истраживању Vrdic и сарадника је потврђено да пацијенти са диферентованим карциномом штитасте жлезде пре радиојодне терапије имају појачан оксидативни стрес у односу на контролу здравих субјеката, али и да је постојећи оксидативни стрес након ^{131}I додатно био стимулисан (323). Јафари и сарадници су испитивањем радиопротективног ефекта витамина Ц код ^{177}Lu -DOTATATE и ^{177}Lu -PSMA терапије показали да је рани оксидативни стрес, мерен повишеним концентрацијама малондиалдехида, као продукта липидне пероксидације, био регистрован 48 сати након терапије (324). У нашем истраживању, имајући у виду да је одређивање прооксидативних и антиоксидативних маркера било непосредно пре првог и пред сваки од спроведених циклуса PRRT-а, који су се одвијали у временским размацима од 8-12 недеља, акутни ефекат PRRT-а на продукцију ROS не може играти улогу у добијеним резултатима. Узимајући у обзир физичко време полураспада ^{177}Lu од 6,7 дана, након 6 недеља можемо очекивати смањење активности на мање од 5% почетне дозе. Након тог периода већ можемо сматрати да ће доћи до стабилизације оштећења ћелијских структура (ДНК, липидна мембрана, протеини) узрокованих зрачењем индукованих ROS. Стога, параметри оксидативног стреса и антиоксидативне заштите одређивани након 8-12 недеља од PRRT циклуса се не могу у значајној мери довести у везу са директним радиобиолошким ефектом зрачања, колико са утицајем малигног процеса на параметре редокс статуса. Ипак, индиректни ефекти зрачења се не могу у потпуности ни искључити, попут зрачењем индуковане инфламације и „bystander“ ефеката као потенцијалног извора ROS (325).

У нашој кохорти, у већини прооксидативних и антиоксидативних маркера ($\text{O}_2^{\bullet-}$, H_2O_2 , NO^{\bullet} , TBARS, SOD, CAT, GSH, мокраћна киселина) разлике нису достигле статистичку значајност између испитаника са повољним одговором и оних са прогресијом (Фигуре 12. и 13.). Међутим, додатна анализа међусобних односа ових

параметара је указала на различите обрасце регулације редокс система у групи испитаника са повољним одговором на терапију у односу на групу са прогресијом болести (Табела 10.).

Код пацијената са повољним терапијским одговором уочена је позитивна корелација H_2O_2 и CAT, која показује да пораст H_2O_2 као супстрата компензаторно прати пораст антиоксидативног ензима каталазе, што штити ћелије од прекомерног оксидативног оштећења. Очуваност капацитета антиоксидативне заштите као потенцијалног механизма повољног терапијског одговора додатно се огледа у негативној корелацији SOD и метастатске болести јетре код пацијената са NET-овима, што је у складу са недавним открићем Patel и сарадника да SOD негативно корелира са стадијумом солидних тумора (326). Са друге стране, у групи пацијената са прогресијом болести постоји јака позитивна корелација $O_2\bullet$ и H_2O_2 , коју не прати активност ензима антиоксидативне заштите- SOD и CAT. Овај налаз указује на потенцијално исцрпљење протективних механизма антиоксидативне заштите и појачане продукције ROS, што може бити праћено митохондријалним оштећењем, а то додатно потврђује јака позитивна корелација између H_2O_2 и De Ritis коефицијента (327). Иако не статистички значајно, ниво феритина је нижи код пацијената са прогресијом болести пре првог циклуса PRRT (Фигура 9.). Феритин представља резерву гвожђа у ћелији чија је једна од улога смањење количине слободног феро- (Fe^{2+}) гвожђа, које у Фентоновој реакцији учествује у продукцији високо реактивног хидоксил радикала, најодговорнијег за процес липидине пероксидације (328). Код пацијената са неповољним терапијским одговором постоји јака негативна корелација феритина и TBARS што указује да смањење антиоксидативних капацитета феритина може допринети липидној пероксидацији као једном од потенцијалних механизма прогресије болести. Додатно, TBARS позитивно корелира са присуством метастаза у јетри, што је у складу са налазима објављеним у истраживању на пацијентима са метастатским карциномом уротела (329).

Када је реч о динамици промена вредности параметара оксидативног стреса и антиоксидативне заштите, уочено је снижење H_2O_2 и CAT пре другог циклуса, уз укупне промене SOD и пораст мокраћне киселине пред трећи циклус PRRT код пацијената са повољним терапијским одговором (Табела 11.). На основу приказаних промена активности каталазе и концентрације њеног супстрата H_2O_2 , може се закључити да је у првих 8–12 недеља након примене првог циклуса PRRT-а активност овог ензима била довољна да одржи ниске нивое H_2O_2 у серуму. Целокупна слика динамике промена прооксидативних и антиоксидативних маркера у групи пацијената са повољним терапијским одговором упућује на очуване компензаторно/протективне механизме антиоксидативне заштите.

5.4. Цитокински профил код пацијената са неуроендокриним туморима

Имунски систем има важну улогу у развоју и прогресији неуроендокриних тумора (330). Иако су неуроендокрини тумори првобитно сматрани имунолошки „хладним“ туморима због смањене експресије туморских антигена и недостатка стимулације имунског одговора, у последњих неколико година постоје бројни подаци који указују на значај имуно-посредованих механизма у патогенези и клиничком току пацијената са NET-овима (331).

Претходна истраживања су показала незанемарљиву улогу про- и антиинфламаторних цитокина у различитим биолошким процесима ових тумора (332). Пошто цитокини такође могу утицати на ефикасност терапије, у овом истраживању испитиван је цитокински профил у серуму пацијената са NET-овима који су повољно реаговали на PRRT и оних са прогресијом болести током терапије.

Резултати су показали значајно повећане концентрације IL-33 и IL-4 у серуму код пацијената са прогресијом болести у поређењу са онима који су повољно одреаговали (Фигуре 14. и 15.), док је, на супрот томе, ниво sST2 био значајно виши код пацијената са повољним терапијским одговором (Фигура 15.). Претходне студије су такође истакле јасну повезаност између нивоа IL-33 и прогнозе тумора. Ishikawa и сарадници су показали да је експресија IL-33 значајно повећана код пацијената са агресивнијом формом сквамозноћелијског карцинома језика, наглашавајући важан допринос IL-33/ST2 осе у прогресији тумора (333).

IL-33 припада фамилији цитокина IL-1 и може бити укључен у различите путеве имунског одговора и биологије тумора (334). Ослобађа се из оштећених и некротичних ћелија и делује као алармин, стимулишући различите ћелије имунског система, али и неимунске ћелије (335). Могуће објашњење повећаног IL-33 код пацијената са прогресијом болести је постојање великог броја оштећених ћелија које ослобађају IL-33, чиме се даље активирају урођене лимфоидне ћелије типа 2 и Th2 ћелије као ћелије типа 2 имунског одговора (336, 337). Повећани нивои IL-33 и IL-4 указују на доминацију типа 2 имунског одговора код пацијената са прогресијом болести, што може допринети лошијем терапијском одговору и имуносупресији (338).

Такође је утврђена јака позитивна корелација између IL-33 и IL-4 (Табела 12.). Ови резултати, заједно са претходним налазима, подржавају хипотезу да повећани IL-33 и IL-4, фаворизујући тип 2 имунског одговора, доводе до имуносупресивног стања које резултује прогресијом тумора (339). Са друге стране, односи TNF- α /IL-33 и TNF- α /IL-4 били су значајно већи код пацијената са повољним терапијским одговором у поређењу са пацијентима са прогресијом (Фигура 16.). Док је TNF- α као проинфламаторни цитокин, кључан за подстицање снажног и функционалног антитуморског имунског одговора типа 1, IL-33 и IL-4 су повезани са имуносупресијом и прогресијом тумора (340-342). Виши TNF- α /IL-33 и TNF- α /IL-4 односи код пацијената који су повољно реаговали на терапију указују на доминацију проинфламаторног TNF- α и смањену имуносупресивну активност IL-33 и IL-4.

Значај IL-33 код пацијената са NET-овима који су отпочели PRRT потврђује и позитивна корелација између IL-33 и прогресије болести (Табела 12.). Неколико студија је показало да је експресија IL-33 повезана са агресивношћу тумора и лошом прогнозом малигну оболеења (330, 343). Могуће је да повећано ослобађање IL-33 доводи до мање ефикасног типа 2 антитуморског имунског одговора и слабљења функционалног антитуморског имунског одговора, што може подстаћи даљу прогресију тумора и резултовати неповољнијим терапијским исходом. Поред тога, уочена је негативна корелација између IL-33 и процентуалног удела неутрофила, што указује да повишени IL-33 може супримирати антитуморски имунски одговор посредован неутрофилима (Табела 12.). Пошто неутрофили имају важну улогу у имунском одговору на туморе, њихова супресија би допринела избегавању антитуморског имунског одговора и самим тим утицала на прогресију болести (344). Додатно, позитивна корелација IL-33 са CgA (Табела 12.), који представља поуздан биомаркер терапијског одговора и прогресије малигну болести (345), потврђује чињеницу да је IL-33 вероватно укључен у биолошке механизме који прате агресивнији клинички ток код пацијената са неуроендокриним туморима.

Ефекат IL-33 може бити неутрализован присуством растворљивог ST2 (sST2), који делује као лажни рецептор за овај цитокин (346). Наши резултати су показали да су системске вредности sST2 значајно повећане код пацијената који су повољно реаговали на терапију у односу на пацијенте са прогресијом болести (Фигура 15.). Чињеница да је sST2 повећан код пацијената са бољим терапијским одговором, уз смањене нивое IL-33, може указивати на потенцијално заштитну улогу sST2 у неутрализацији

протуморогених и имуносупресивних ефеката IL-33, што доприноси бољем терапијском исходу (347).

Важно је нагласити да је израчуната клинички релевантна гранична вредност IL-33 од 146,5 pg/mL као потенцијалног предиктивног маркера терапијског одговора код пацијената са неуроендокриним туморима. Пацијенти са системским нивоима IL-33 изнад ове критичне вредности имали су знатно слабији терапијски одговор у поређењу са онима са нивоима испод 146,5 pg/mL (Табела 13.). Овај налаз указује на могућу повезаност повишеног IL-33 са прогресивнијим фенотипом тумора или прогресијом болести. Мерење IL-33 пре PRRT терапије може бити корисно за стратификацију пацијената и предвиђање терапијског одговора.

Анализом промена системских вредности цитокина током циклуса PRRT-а утврђено је статистички значајно смањење вредности IL-10 у групи пацијената са повољним терапијским одговором, док је у групи пацијената са прогресијом болести регистровано поваћање овог цитокина (Табела 14.). Добијени резултати нас могу упутити на већ добро познате имуносупресивне механизме IL-10 у туморској микросредини, који погодују прогресији тумора (348, 349). Наиме, саме туморске ћелије, али и ћелије туморске микросредине попут макрофага удрежених са тумором, мијелоидних супресорских ћелија и регулаторних Т ћелија карактерише способност продукције IL-10. Овај цитокин инхибира функционални антитуморски имунски одговор и омогућава стварање имуносупресивне туморске микросредине, која подстиче даље напредовање болести. Смањење концентрација IL-10 у групи са повољним терапијским одговором током PRRT циклуса сугерисало би слабљење имуносупресивног ефекта и преовладавање функционалног антитуморског имунског одговора.

ЗАКЉУЧЦИ

6. ЗАКЉУЧЦИ

Резултати истраживања указују на следеће:

1. Претерапијске и интратерапијске вредности хематолошких параметара (укупни леукоцити, апсолутни број лимфоцита, неутрофила, моноцита и тромбоцити) су биле значајно ниже у групи пацијената са неуроендокриним туморима који су током примене PRRT-а развили прогресију болести у односу на пацијенте са повољним терапијским одговором;
2. Током PRRT терапије, код свих пацијената са неуроендокриним туморима, независно од терапијског исхода, постоји статистички значајно смањење лимфоцита и еритроцита;
3. Претерапијске и интратерапијске вредности индекса системског инфламаторног одговора- SIRI и индекса системског имуно-инфламаторног одговора- SII су биле значајно ниже у групи пацијената са неуроендокриним туморима који су у току примене PRRT-а испољили прогресију болести у поређењу са пацијентима са повољним терапијским одговором;
4. Претерапијске вредности леукоцита, неутрофила, моноцита и SIRI индекса негативно корелирају са прогресијом болести;
5. Код пацијената са прогресијом болести током PRRT-а утврђене су статистички значајно више вредности ензима AST и ALP у поређењу са пацијентима који су остварили повољан терапијски одговор;
6. Пацијенти са прогресијом болести током PRRT имали су и статистички значајно више концентрације CgA и 5-HIAA у односу на пацијенте са повољним одговором на терапију;
7. Динамика промена тумор маркера кроз PRRT циклусе показала је статистички значајно смањење концентрације CgA и 5-HIAA након првог циклуса PRRT-а у групи пацијената са повољним терапијским одговором, док је у групи пацијената са прогресијом болести регистровано повећање NSE након првог циклуса PRRT-а;
8. Претерапијске и интратерапијске концентрације витамина Д су биле значајно ниже у групи пацијената са прогресијом болести у односу на групу са повољним одговором на PRRT;
9. У групи пацијената са повољним терапијским одговором регистровано је статистички значајно повећање интратерапијских концентрација витамина Д у односу на претерапијске вредности, док у групи са прогресијом болести није било значајних промена;
10. Није било статистички значајне разлике у концентрацијама прооксидативних и антиоксидативних маркера ($O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 , NO^{\bullet} , TBARS, SOD, CAT, GSH, мокраћна киселина) између пацијената са повољним одговором на PRRT и пацијената са прогресијом;
11. Код пацијената са повољним терапијским одговором на PRRT детектована је позитивна корелација H_2O_2 и CAT, као и негативна корелација SOD и метастатске болести јетре;
12. У групи пацијената са прогресијом болести постоји јака позитивна корелација $O_2^{\bullet-}$ и H_2O_2 , јака позитивна корелација између H_2O_2 и De Ritis коефицијента, као и јака негативна корелација феритина и TBARS;

13. Код пацијената са повољним одговором на PRRT регистровано је снижење H_2O_2 и CAT након првог циклуса PRRT у односу на претерапијске вредности, док код пацијената са прогресијом болести нису детектовне значајне разлике у концентрацијама прооксидативних и антиоксидативних маркера током PRRT;
14. Значајно веће концентрације IL-33 и IL-4 су измерене у серуму код пацијената са прогресијом болести у поређењу са пацијентима који су повољно одреаговали на PRRT, док је ниво sST2 и односа $TNF-\alpha/IL-33$ и $TNF-\alpha/IL-4$ био значајно виши код пацијената са повољним терапијским одговором;
15. IL-33 позитивно корелира са прогресијом болести и концентрацијом CgA, уз негативну корелацију са процентуалним уделом неутрофила;
16. Гранична вредност IL-33 од 146,5 pg/mL се може сматрати потенцијалним предиктивним маркером терапијског одговора на PRRT код пацијената са неуроендокриним туморима;
17. Логистичка регресија је потврдила независни предиктивни значај IL-33;
18. Током PRRT-а утврђено је статистички значајно смањење вредности IL-10 у групи пацијената са повољним терапијским одговором.

Свеукупни закључак овог истраживања је да се код пацијената који су током PRRT-а испољили прогресију болести региструју ниже вредности хематолошких параметара, нижи SIRI и SPI индекси и ниже концентрације витамина Д, уз више нивое AST, ALP, CgA и 5-HIAA у поређењу са пацијентима са повољним терапијским одговором. Статистички значајне разлике у концентрацијама прооксидативних и антиоксидативних маркера ($O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 , NO^{\bullet} , TBARS, SOD, CAT, GSH, мокраћна киселина) између пацијената са повољним одговором на PRRT и пацијената са прогресијом нису детектоване. Повишене концентрације IL-33 и IL-4 доприносе развоју типа 2 антитуморског имунског одговора, који нарушава функционални антитуморски имунски одговор код пацијената са прогресијом болести, док повишен ниво sST2 присутан као компензаторни механизам код пацијената са повољним терапијским одговором пружа могућност ефикасног антитуморског одговора и повољнијег терапијског исхода. Вредности IL-33 веће од 146,5 pg/mL представљају потенцијални предиктивни маркер прогресије током PRRT, а логистичка регресија потврђује његов независни предиктивни значај. Овим истраживањем је по први пут истакнут значај цитокинског профила у процени прогнозе, стратификацији ризика и унапређењу персонализованог терапијског приступа код пацијената са неуроендокриним туморима лечених PRRT-ом.

ЛИТЕРАТУРА

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Soga J. [The life of S. Oberndorfer: the proposer of the term "carcinoid" --the outcome of a seed in the past 100 years]. *Nihon Rinsho*. 2009 Nov;67(11):2201-6. Japanese.
2. Singh S, Granberg D, Wolin E, Warner R, Sissons M, Kolarova T, Goldstein G, Pavel M, Öberg K, Leyden J. Patient-Reported Burden of a Neuroendocrine Tumor (NET) Diagnosis: Results From the First Global Survey of Patients With NETs. *J Glob Oncol*. 2016 Jun 8;3(1):43-53.
3. Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med*. 2017 Oct;33(5):324-330.
4. Sultana Q, Kar J, Verma A, Sanghvi S, Kaka N, Patel N, Sethi Y, Chopra H, Kamal MA, Greig NH. A Comprehensive Review on Neuroendocrine Neoplasms: Presentation, Pathophysiology and Management. *J Clin Med*. 2023 Aug 5;12(15):5138.
5. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, Shih T, Yao JC. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017 Oct 1;3(10):1335-1342.
6. Dasari A, Wallace K, Halperin DM, Maxwell J, Kunz P, Singh S, Chasen B, Yao JC. Epidemiology of Neuroendocrine Neoplasms in the US. *JAMA Netw Open*. 2025 Jun 2;8(6):e2515798.
7. van der Zwan JM, Trama A, Otter R, Larrañaga N, Tavilla A, Marcos-Gragera R, Dei Tos AP, Baudin E, Poston G, Links T; RARECARE WG. Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *Eur J Cancer*. 2013 Jul;49(11):2565-78.
8. Borbath I, Garcia-Carbonero R, Bikmukhametov D, Jimenez-Fonseca P, Castaño A, Barkmanova J, Sedlackova E, Kollár A, Christ E, Kaltsas G, Kos-Kudla B, Maasberg S, Verslype C, Pape UF. The European Neuroendocrine Tumour Society registry, a tool to assess the prognosis of neuroendocrine neoplasms. *Eur J Cancer*. 2022 Jun;168:80-90.
9. Genus TSE, Bouvier C, Wong KF, Srirajskanthan R, Rous BA, Talbot DC, Valle JW, Khan M, Pearce N, Elshafie M, Reed NS, Morgan E, Deas A, White C, Huws D, Ramage J. Impact of neuroendocrine morphology on cancer outcomes and stage at diagnosis: a UK nationwide cohort study 2013-2015. *Br J Cancer*. 2019 Nov;121(11):966-972.
10. Valent F, Tullio A, Kara E, Cipri C, Sciannimanico SM, Vescini F, Grimaldi F. A Retrospective Cohort Study of Histology-Proven Neuroendocrine Neoplasms in the Italian Area of Udine. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21(3):448-457.
11. Zheng R, Zhao H, An L, Zhang S, Chen R, Wang S, Sun K, Zeng H, Wei W, He J. Incidence and survival of neuroendocrine neoplasms in China with comparison to the United States. *Chin Med J (Engl)*. 2023 May 20;136(10):1216-1224.
12. Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. 2015 Feb 15;121(4):589-97.
13. Sandvik OM, Søreide K, Gudlaugsson E, Kvaløy JT, Søreide JA. Epidemiology and classification of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms using current coding criteria. *Br J Surg*. 2016 Feb;103(3):226-32.
14. Wu P, He D, Chang H, Zhang X. Epidemiologic trends of and factors associated with overall survival in patients with neuroendocrine tumors over the last two decades in the USA. *Endocr Connect*. 2023 Nov 23;12(12):e230331.

15. Rustemović N, Berković MC, Zjacić-Rotkvić V, Ostojić R, Hrabar D, Sertić J, Jakić-Razumović J, Kruslin B, Stern-Padovan R, Tezak S, Kovacić K, Vrbanec D, Belev B, Skegro M. Postupnik za dijagnostiku, liječenje i praćenje oboljelih od neuroendokrinih tumora gusterace [Consensus guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with pancreatic neuroendocrine tumors]. *Lijec Vjesn.* 2010 May-Jun;132(5-6):127-33. Croatian.
16. <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/MaligniTumoriURpubliciSrbiji2022.pdf>
17. Priestley P, Baber J, Lolkema MP, Steeghs N, de Bruijn E, Shale C, et al. Pan-cancer whole-genome analyses of metastatic solid tumours. *Nature.* 2019;575(7781):210-6
18. Jiao Y, Shi C, Edil BH, de Wilde RF, Klimstra DS, Maitra A, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors *Science.* 2011;331(6021):1199-203.
19. Uccella S, La Rosa S, Metovic J, Marchiori D, Scoazec JY, Volante M, et al. Genomics of High-Grade Neuroendocrine Neoplasms: Well-Differentiated Neuroendocrine Tumor with High-Grade Features (G3 NET) and Neuroendocrine Carcinomas (NEC) of Various Anatomic Sites. *Endocr Pathol.* 2021;32(1):192-210.
20. Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, Lines KE, Valk GD, Thakker RV. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. *Endocr Rev.* 2021 Mar 15;42(2):133-170.
21. Chan L, Tsang SH, Sharma T, Diaconita V. Von Hippel-Lindau Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2025;1467:225-227.
22. Zhang XY, Yu JF, Li Y, Li P. Periampullary duodenal neuroendocrine tumor in a patient with neurofibromatosis-1: A case report. *World J Clin Oncol.* 2024 Sep 24;15(9):1222-1231.
23. Childs A, Steele CD, Vesely C, Rizzo FM, Ensell L, Lowe H, et al. Whole-genome sequencing of single circulating tumor cells from neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer.* 2021;28(9):631-44.
24. Sei Y, Zhao X, Forbes J, Szymczak S, Li Q, Trivedi A, et al. A Hereditary Form of Small Intestinal Carcinoid Associated With a Germline Mutation in Inositol Polyphosphate Multikinase. *Gastroenterology.* 2015;149(1):67-78.
25. Webster AP, Thirlwell C. The molecular biology of midgut neuroendocrine neoplasms. *Endocr Rev.* 2023;45(3):143-350
26. Hofland J, Kaltsas G, de Herder WW. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Rev.* 2020;41(2):371-403.
27. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2006;449(4):395-401
28. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2007;451(4):757-62.
29. Keck KJ, Choi A, Maxwell JE, Li G, O'Dorisio TM, Breheny P, Bellizzi AM, Howe JR. Increased Grade in Neuroendocrine Tumor Metastases Negatively Impacts Survival. *Ann Surg Oncol.* 2017 Aug;24(8):2206-2212.
30. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):115-54
31. Hofland J, Refardt JC, Feelders RA, Christ E, de Herder WW. Approach to the Patient: Insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Mar 15;109(4):1109-1118.
32. Hofland J, Falconi M, Christ E, Castaño JP, Faggiano A, Lamarca A, Perren A, Petrucci S, Prasad V, Ruszniewski P, Thirlwell C, Vullierme MP, Welin S, Bartsch DK.

- European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. *J Neuroendocrinol.* 2023 Aug;35(8):e13318.
33. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):525-34.
 34. Vinik AI, Chaya C. Clinical Presentation and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016 Feb;30(1):21-48.
 35. Dell'Unto E, Mandair D, Riding G, Rimondi A, Rinzivillo M, Esposito G, Luong TV, Lahner E, Watkins J, Annibale B, Murino A, Despott EJ, Caplin M, Marini M, Panzuto F, Toumpanakis C. The indolent nature of type 1 gastric neuroendocrine tumors under 1 cm. *Dig Liver Dis.* 2025 Sep 27:S1590-8658(25)01114-4.
 36. Laffi A, Lania AGA, Ragni A, Di Vito V, Liccardi A, Rubino M, Sesti F, Colao A, Faggiano A, On Behalf Of The Nike Group. Gastric Neuroendocrine Tumors (g-NETs): A Systematic Review of the Management and Outcomes of Type 3 g-NETs. *Cancers (Basel).* 2023 Apr 8;15(8):2202.
 37. Sato Y, Hashimoto S, Mizuno K, Takeuchi M, Terai S. Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol.* 2016 Aug 14;22(30):6817-28.
 38. Jensen RT, Ito T. Gastrinoma. [Updated 2023 Sep 27]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279075/>
 39. Hofland J, de Herder WW. Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors and the Carcinoid Syndrome. [Updated 2023 Aug 25]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279162/>
 40. Bardasi C, Benatti S, Luppi G, Garajová I, Piacentini F, Dominici M, Gelsomino F. Carcinoid Crisis: A Misunderstood and Unrecognized Oncological Emergency. *Cancers (Basel).* 2022 Jan 28;14(3):662.
 41. Maione F, Chini A, Milone M, Gennarelli N, Manigrasso M, Maione R, Cassese G, Pagano G, Tropeano FP, Luglio G, De Palma GD. Diagnosis and Management of Rectal Neuroendocrine Tumors (NETs). *Diagnostics (Basel).* 2021 Apr 25;11(5):771.
 42. Alshareefy Y, Cummins S, Mazzoleni A, Sharma V, Guggilapu S, Leong AWY, Wireko AA. A review of functional pancreatic neuroendocrine tumors: Exploring the molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. *Medicine (Baltimore).* 2023 Nov 17;102(46):e36094.
 43. Hendifar AE, Marchevsky AM, Tuli R. Neuroendocrine Tumors of the Lung: Current Challenges and Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Disease. *J Thorac Oncol.* 2017 Mar;12(3):425-436.
 44. Maleki Z, Nadella A, Nadella M, Patel G, Patel S, Kholová I. INSM1, a Novel Biomarker for Detection of Neuroendocrine Neoplasms: Cytopathologists' View. *Diagnostics (Basel).* 2021 Nov 23;11(12):2172.
 45. Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, Graham M, Heaney AP, Herrmann K, Howe JR, Kulke MH, Kunz PL, Mailman J, May L, Metz DC, Millo C, O'Dorisio S, Reidy-Lagunes DL, Soulen MC, Strosberg JR. Appropriate Use Criteria for Somatostatin Receptor PET Imaging in Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med.* 2018 Jan;59(1):66-74.
 46. Sergieva S, Robev B, Dimcheva M, Fakirova A, Hristoskova R. Clinical application of SPECT-CT with 99mTc-Tektrotyd in bronchial and thymic neuroendocrine tumors (NETs). *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2016;19(2):81-7.

47. Metser U, Kulanthaivelu R, Duder J, Hinzpeter R, Singh S, Wong R, Myrehaug S, Gray D, Veit-Haibach P, Singnurkar A, Li X, Ezzat S. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in the Initial Staging of Well-Differentiated Gastroenteropancreatic and Non-Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Results of a Prospective Registry. *Cancers (Basel)*. 2025 Jan 27;17(3):434.
48. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schäfer M, Schilling T, Haufe S, Herrmann T, Haberkorn U. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET and ¹¹¹In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Oct;34(10):1617-26.
49. Delpassand ES, Ranganathan D, Wagh N, Shafie A, Gaber A, Abbasi A, Kjaer A, Tworowska I, Núñez R. ⁶⁴Cu-DOTATATE PET/CT for Imaging Patients with Known or Suspected Somatostatin Receptor-Positive Neuroendocrine Tumors: Results of the First U.S. Prospective, Reader-Masked Clinical Trial. *J Nucl Med*. 2020 Jun;61(6):890-896.
50. Ayati N, Lee ST, Zakavi R, Pathmaraj K, Al-Qatawna L, Poon A, Scott AM. Long-Acting Somatostatin Analog Therapy Differentially Alters ⁶⁸Ga-DOTATATE Uptake in Normal Tissues Compared with Primary Tumors and Metastatic Lesions. *J Nucl Med*. 2018 Feb;59(2):223-227.
51. Alevroudis E, Spei ME, Chatziioannou SN, Tsoli M, Wallin G, Kaltsas G, Daskalakis K. Clinical Utility of ¹⁸F-FDG PET in Neuroendocrine Tumors Prior to Peptide Receptor Radionuclide Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 10;13(8):1813.
52. Mukherjee S, Vagha S, Mukherjee M. Various Markers of Neuroendocrine Tumor: A Narrative Review. *Cureus*. 2024 Aug 22;16(8):e67493.
53. Raines D, Chester M, Diebold AE, Mamikunian P, Anthony CT, Mamikunian G, Woltering EA. A prospective evaluation of the effect of chronic proton pump inhibitor use on plasma biomarker levels in humans. *Pancreas*. 2012 May;41(4):508-11.
54. Strosberg JR, Al-Toubah T. Surgical management of metastatic neuroendocrine tumors: beyond the realm of evidence-based medicine. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2024 Jun 1;13(3):551-553.
55. Shah M, Goldner WS, Benson A, et al: *National Comprehensive Cancer Network. Neuroendocrine and Adrenal Tumors Guidelines, Version 2.2021*, 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf
56. Singh S, Moody L, Chan DL, Metz DC, Strosberg J, Asmis T, Bailey DL, Bergsland E, Brendtro K, Carroll R, Cleary S, Kim M, Kong G, Law C, Lawrence B, McEwan A, McGregor C, Michael M, Pasieka J, Pavlakis N, Pommier R, Soulen M, Wyld D, Segelov E; Commonwealth Neuroendocrine Tumour Collaboration (CommNETS) Follow-up Working Group. Follow-up Recommendations for Completely Resected Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *JAMA Oncol*. 2018 Nov 1;4(11):1597-1604.
57. Sharma A, Muralitharan M, Ramage J, Clement D, Menon K, Srinivasan P, Elmasry M, Reed N, Seager M, Srirajaskanthan R. Current Management of Neuroendocrine Tumour Liver Metastases. *Curr Oncol Rep*. 2024 Sep;26(9):1070-1084.
58. Machairas N, Daskalakis K, Felekouras E, Alexandraki KI, Kaltsas G, Sotiropoulos GC. Currently available treatment options for neuroendocrine liver metastases. *Ann Gastroenterol*. 2021;34(2):130-141.
59. Melhorn P, Mazal P, Wolff L, Kretschmer-Chott E, Raderer M, Kiesewetter B. From biology to clinical practice: antiproliferative effects of somatostatin analogs in neuroendocrine neoplasms. *Ther Adv Med Oncol*. 2024 Mar 24;16:17588359241240316.

60. La Salvia A, Modica R, Rossi RE, Spada F, Rinzivillo M, Panzuto F, Faggiano A, Cinieri S, Fazio N. Targeting neuroendocrine tumors with octreotide and lanreotide: Key points for clinical practice from NET specialists. *Cancer Treat Rev.* 2023 Jun;117:102560.
61. Fisher GA Jr, Wolin EM, Liyanage N, Lowenthal SP, Mirakhur B, Pommier RF, Shaheen M, Vinik AI; ELECT Study Investigators. LANREOTIDE THERAPY IN CARCINOID SYNDROME: PROSPECTIVE ANALYSIS OF PATIENT-REPORTED SYMPTOMS IN PATIENTS RESPONSIVE TO PRIOR OCTREOTIDE THERAPY AND PATIENTS NAÏVE TO SOMATOSTATIN ANALOGUE THERAPY IN THE ELECT PHASE 3 STUDY. *Endocr Pract.* 2018 Mar;24(3):243-255.
62. O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, Wemeau JL, Bouché O, Catus F, Blumberg J, Ruzniewski P. Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. *Cancer.* 2000 Feb 15;88(4):770-6.
63. Marasco M, Dell'Unto E, Laviano A, Campana D, Panzuto F. Gastrointestinal side effects of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors: a focused review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2024 Sep;39(9):1737-1744. doi: 10.1111/jgh.16638. Epub 2024 May 23. Erratum in: *J Gastroenterol Hepatol.* 2025 Jul;40(7):1843.
64. Lauricella E, Mandriani B, Cavallo F, Pezzicoli G, Chaoul N, Porta C, Cives M. Angiogenesis in NENs, with a focus on gastroenteropancreatic NENs: from biology to current and future therapeutic implications. *Front Oncol.* 2022 Aug 17;12:957068.
65. Scoazec JY. Angiogenesis in neuroendocrine tumors: therapeutic applications. *Neuroendocrinology.* 2013;97(1):45-56.
66. Taboada RG, Cavalher FP, Rego JF, Riechelmann RP. Tyrosine kinase inhibitors in patients with neuroendocrine neoplasms: a systematic literature review. *Ther Adv Med Oncol.* 2024 Oct 9;16:17588359241286751.
67. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Hörsch D, Hammel P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruzniewski P. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011 Feb 10;364(6):501-13.
68. Valle JW, Borbath I, Rosbrook B, Fernandez K, Raymond E. Sunitinib in patients with pancreatic neuroendocrine tumors: update of safety data. *Future Oncol.* 2019 Apr;15(11):1219-1230.
69. Xu J, Shen L, Li J, Zhou Z, Bai C, Li Z, Chi Y, Li E, Yu X, Xu N, Bai Y, Wang X, Yuan X, Liu T, Yin Y, Chen J, Hu H, Li X, Xiu D, Zhang T, Lou W, Ying J, Qin S, Deng Y, Tao M, Cheng Y, Fan S, Luo X, Guo X, Shi MM, Su W. Surufatinib in advanced neuroendocrine tumours: Final overall survival from two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 studies (SANET-ep and SANET-p). *Eur J Cancer.* 2025 Jun 3;222:115398.
70. Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, Yap KCH, Jacot W, Jones RH, Eng H, Nair MG, Makvandi P, Georger B, Kulke MH, Baird RD, Prabhu JS, Carbone D, Pecoraro C, Teh DBL, Sethi G, Cavalieri V, Lin KH, Javidi-Sharifi NR, Toska E, Davids MS, Brown JR, Diana P, Stebbing J, Fruman DA, Kumar AP. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. *Mol Cancer.* 2023 Aug 18;22(1):138.
71. Baselga, J.; Campone, M.; Piccart, M.; Burris, H.A.; Rugo, H.S.; Sahnoud, T.; Noguchi, S.; Gnant, M.; Pritchard, K.I.; Lebrun, F.; et al. Everolimus in

- Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012, 366, 520–529.
72. Motzer, R.J.; Escudier, B.; Oudard, S.; Hutson, T.E.; Porta, C.; Bracarda, S.; Grünwald, V.; Thompson, J.A.; Figlin, R.A.; Hollaender, N.; et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2010, 116, 4256–4265.
 73. Lamberti G, Brighi N, Maggio I, Manuzzi L, Peterle C, Ambrosini V, Ricci C, Casadei R, Campana D. The Role of mTOR in Neuroendocrine Tumors: Future Cornerstone of a Winning Strategy? *Int J Mol Sci.* 2018 Mar 6;19(3):747.
 74. Pavel ME, Baudin E, Öberg KE, Hainsworth JD, Voi M, Rouyrre N, Peeters M, Gross DJ, Yao JC. Efficacy of everolimus plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumor and carcinoid syndrome: final overall survival from the randomized, placebo-controlled phase 3 RADIANT-2 study. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(7):1569-1575. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 Dec 1;30(12):2010.
 75. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, Tomasek J, Raderer M, Lahner H, Voi M, Pacaud LB, Rouyrre N, Sachs C, Valle JW, Fave GD, Van Cutsem E, Tesselaar M, Shimada Y, Oh DY, Strosberg J, Kulke MH, Pavel ME; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2016 Mar 5;387(10022):968-977.
 76. Capdevila J, Ducreux M, García Carbonero R, Grande E, Halfdanarson T, Pavel M, Tafuto S, Welin S, Valentí V, Salazar R. Streptozotocin, 1982-2022: Forty Years from the FDA's Approval to Treat Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2022;112(12):1155-1167.
 77. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, Helm J, Kvols L. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer.* 2011 Jan 15;117(2):268-75.
 78. Lacombe C, De Rycke O, Couvelard A, Turpin A, Cazes A, Hentic O, Gounant V, Zalcmán G, Ruzniewski P, Cros J, de Mestier L. Biomarkers of Response to Etoposide-Platinum Chemotherapy in Patients with Grade 3 Neuroendocrine Neoplasms. *Cancers (Basel).* 2021 Feb 5;13(4):643.
 79. Di Franco M, Zanoni L, Fortunati E, Fanti S, Ambrosini V. Radionuclide Theranostics in Neuroendocrine Neoplasms: An Update. *Curr Oncol Rep.* 2024 May;26(5):538-550.
 80. Hu Y, Ye Z, Wang F, Qin Y, Xu X, Yu X, Ji S. Role of Somatostatin Receptor in Pancreatic Neuroendocrine Tumor Development, Diagnosis, and Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 May 19;12:679000.
 81. Santivasi WL, Xia F. Ionizing radiation-induced DNA damage, response, and repair. *Antioxid Redox Signal.* 2014 Jul 10;21(2):251-9.
 82. Krenning EP, de Jong M, Kooij PP, Breeman WA, Bakker WH, de Herder WW, van Eijck CH, Kwekkeboom DJ, Jamar F, Pauwels S, Valkema R. Radiolabelled somatostatin analogue(s) for peptide receptor scintigraphy and radionuclide therapy. *Ann Oncol.* 1999;10 Suppl 2:S23-9.
 83. Pencharz D, Gnanasegaran G, Navalkissoor S. Theranostics in neuroendocrine tumours: somatostatin receptor imaging and therapy. *The British Journal of Radiology.* 2018 Nov;91(1091):20180108.
 84. Ichikawa Y, Kobayashi N, Takano S, Kato I, Endo K, Inoue T. Neuroendocrine tumor theranostics. *Cancer Sci.* 2022 Jun;113(6):1930-1938.
 85. Uccelli L, Boschi A, Cittanti C, Martini P, Panareo S, Tonini E, Nieri A, Urso L, Caracciolo M, Lodi L, Carnevale A, Giganti M, Bartolomei M. 90Y/177Lu-

- DOTATOC: From Preclinical Studies to Application in Humans. *Pharmaceutics*. 2021 Sep 13;13(9):1463.
86. Baum RP, Fan X, Jakobsson V, Yu F, Schuchardt C, Chen X, Zhang J. Long-term Nephrotoxicity after PRRT: Myth or Reality. *Theranostics*. 2024 Jan 1;14(2):451-459.
 87. Gervasoni S, Öztürk I, Guccione C, Bosin A, Ruggerone P, Mallocci G. Interaction of Radiopharmaceuticals with Somatostatin Receptor 2 Revealed by Molecular Dynamics Simulations. *J Chem Inf Model*. 2023 Aug 14;63(15):4924-4933.
 88. Strosberg, J.; El-Haddad, G.; Wolin, E.; Hendifar, A.; Yao, J.; Chasen, B.; Mittra, E.; Kunz, P.; Kulke, M.; Jacene, H.; et al. Phase 3 trial of (177)Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med*. 2017, 376, 125–135.
 89. Harris PE, Zhernosekov K. The evolution of PRRT for the treatment of neuroendocrine tumors; What comes next? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 31;13:941832.
 90. Becx MN, Minczeles NS, Brabander T, de Herder WW, Nonnekens J, Hofland J. A Clinical Guide to Peptide Receptor Radionuclide Therapy with 177Lu-DOTATATE in Neuroendocrine Tumor Patients. *Cancers (Basel)*. 2022 Nov 24;14(23):5792.
 91. Delpassand ES, Yazdi SM, Ghantaji S, Nakasato A, Strickland C, Nunez R, Shafie A, Cork S, Byrne C, Tang J, Patel J. Effectiveness and Safety of Retreatment with 177Lu-DOTATATE in Patients with Progressive Neuroendocrine Tumors: A Retrospective Real-World Study in the United States. *J Nucl Med*. 2024 May 1;65(5):746-752.
 92. Hope TA, Bodei L, Chan JA, El-Haddad G, Fidelman N, Kunz PL, Mailman J, Menda Y, Metz DC, Mittra ES, Pryma DA, Reidy-Lagunes DL, Singh S, Strosberg JR. NANETS/SNMMI Consensus Statement on Patient Selection and Appropriate Use of 177Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Nucl Med*. 2020 Feb;61(2):222-227.
 93. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos-Kudła B, de Herder WW, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):220-6.
 94. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Jul;31(7):844-860.
 95. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Hörsch D, O'Dorisio MS, O'Dorisio TM, Howe JR, Cremonesi M, Kwekkeboom DJ, Zaknun JJ. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 May;40(5):800-16. doi: 10.1007/s00259-012-2330-6. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Mar;41(3):584. O'Dorisio, T M [corrected to O'Dorisio, T M].
 96. Su D, Yang H, Qiu C, Chen Y. Peptide receptor radionuclide therapy in advanced Pheochromocytomas and Paragangliomas: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2023 Jul 6;13:1141648.
 97. Gains JE, Bomanji JB, Fersht NL, Sullivan T, D'Souza D, Sullivan KP, Aldridge M, Waddington W, Gaze MN. 177Lu-DOTATATE molecular radiotherapy for childhood neuroblastoma. *J Nucl Med*. 2011 Jul;52(7):1041-7.
 98. Iten F, Müller B, Schindler C, Rochlitz C, Oertli D, Mäcke HR, Müller-Brand J, Walter MA. Response to [90Yttrium-DOTA]-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: a phase II clinical trial. *Clin Cancer Res*. 2007 Nov 15;13(22 Pt 1):6696-702.

99. Zhang J, Kulkarni HR, Singh A, Niepsch K, Müller D, Baum RP. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Grade 3 Neuroendocrine Neoplasms: Safety and Survival Analysis in 69 Patients. *J Nucl Med.* 2019 Mar;60(3):377-385.
100. Hofland J, Brabander T, Verburg FA, Feelders RA, de Herder WW. Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Nov 25;107(12):3199-3208.
101. Di Franco M, Fortunati E, Zanoni L, Fanti S, Ambrosini V. The role of combined FDG and SST PET/CT in neuroendocrine tumors. *J Neuroendocrinol.* 2025 Mar;37(3):e13474.
102. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, Bodei L, Grozinsky-Glasberg S, Arnold R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabelled Somatostatin Analogues. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):295–309.
103. Bergsma H, van Lom K, Raaijmakers MHGP, Konijnenberg M, Kam BLBLR, Teunissen JJM, de Herder WW, Krenning EP, Kwekkeboom DJ. Persistent Hematologic Dysfunction after Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: Incidence, Course, and Predicting Factors in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med.* 2018 Mar;59(3):452-458.
104. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, Grana CM, Drozdov I, Cremonesi M, Lepensky C, Kwekkeboom DJ, Baum RP, Krenning EP, Modlin IM. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Jan;42(1):5-19.
105. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, Fazio N, Iodice S, Baio SM, Bartolomei M, Lombardo D, Ferrari ME, Sansovini M, Chinol M, Paganelli G. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Dec;38(12):2125-35.
106. Kulke MH, Shah MH, Benson AB 3rd, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, Emerson L, Engstrom PF, Fanta P, Giordano T, Goldner WS, Halfdanarson TR, Heslin MJ, Kandeel F, Kunz PL, Kuvshinoff BW 2nd, Lieu C, Moley JF, Munene G, Pillarisetty VG, Saltz L, Sosa JA, Strosberg JR, Vauthey JN, Wolfgang C, Yao JC, Burns J, Freedman-Cass D; National comprehensive cancer network. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015 Jan;13(1):78-108.
107. Tirumani SH, Jagannathan JP, Braschi-Amirfarzan M, Qin L, Balthazar P, Ramaiya NH, Shinagare AB. Value of hepatocellular phase imaging after intravenous gadoxetate disodium for assessing hepatic metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: comparison with other MRI pulse sequences and with extracellular agent. *Abdom Radiol (NY).* 2018 Sep;43(9):2329-2339.
108. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, Teunissen JJ, van Eijck CH, Valkema R, de Jong M, de Herder WW, Krenning EP. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2010 Jan 29;17(1):R53-73.
109. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, de Herder WW, Feelders RA, Krenning EP, Kwekkeboom DJ. Pitfalls in the response evaluation after peptide receptor radionuclide therapy with [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]octreotate. *Endocr Relat Cancer.* 2017 May;24(5):243-251.
110. Iqbal S, Zhuang E, Raj M, Bahary N, Monga DK. Long-term clinical outcomes of [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Front Oncol.* 2024 May 16;14:1393317.
111. Sitani K, Parghane RV, Talole S, Basu S. Long-term outcome of indigenous ¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT in patients with Metastatic Advanced Neuroendocrine Tumours: a

- single institutional observation in a large tertiary care setting. *Br J Radiol.* 2021 Jan 1;94(1117):20201041.
112. Trautwein NF, Schwenck J, Jacoby J, Reischl G, Fiz F, Zender L, Dittmann H, Hinterleitner M, la Fougère C. Long-term prognostic factors for PRRT in neuroendocrine tumors. *Front Med (Lausanne).* 2023 Jun 9;10:1169970.
113. Puliani G, Chiefari A, Mormando M, Bianchini M, Lauretta R, Appetecchia M. New Insights in PRRT: Lessons From 2021. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Apr 5;13:861434
114. Rosário, P. W., Batista, K. C. S. & Calsolari, M. R. Radioiodine-induced oxidative stress in patients with differentiated thyroid carcinoma and effect of supplementation with vitamins C and E and selenium (antioxidants). *Arch. Endocrinol. Metab.* 60, 328–332 (2016).
115. Spasojević-Tišma, V. D. et al. Redox parameters in blood of thyroid cancer patients after the radioiodine ablation. *Nucl. Technol. Radiat. Prot.* 32, 358–365 (2017).
116. Buczyńska A, Sidorkiewicz I, Rogucki M, Siewko K, Adamska A, Kościuszko M, Maliszewska K, Kozłowska G, Szumowski P, Myśliwiec J, Dziecioł J, Krętowski A, Popławska-Kita A. Oxidative stress and radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer. *Sci Rep.* 2021 Aug 24;11(1):17126.
117. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis.* 2009 Jul;30(7):1073-81.
118. Ohlendorf F, Werner RA, Henkenberens C, Ross TL, Christiansen H, Bengel FM, Derlin T. Predictive and Prognostic Impact of Blood-Based Inflammatory Biomarkers in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors Commencing Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Diagnostics (Basel).* 2021 Mar 12;11(3):504.
119. Abou-Jokh Casas E, Martínez-Lago N, Mallón Araujo MC, Cabezas Agrícola JM, Nogareda Seoane Z, Cousillas Castiñeira A, Ruibal Morell A, Pubul Núñez V. Role of systemic inflammatory factors in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) treated with peptide receptor radionuclide therapy (PRRT): From biology to theragnosis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed).* 2023 May-Jun;42(3):156-162.
120. Satapathy S, Bhattacharya A, Sood A, Kapoor R, Gupta R, Sood A, Sharma P, Khosla D, Mittal BR. Hematological Markers as Predictors of Treatment Outcomes with Lutetium 177 (177Lu)-DOTATATE in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors. *Cancer Biother Radiopharm.* 2022 Feb;37(1):23-29.
121. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2021 Sep;20(9):689-709. doi: 10.1038/s41573-021-00233-1. Epub 2021 Jun 30. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov.* 2021 Aug;20(8):652.
122. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, Squadrito F, Altavilla D, Bitto A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:8416763.
123. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* 2008 Jun;4(2):89-96.
124. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84.
125. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.
126. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J.* 2012 Jan;5(1):9-19.

127. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem.* 2015 Jan;30(1):11-26.
128. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006 Mar 10;160(1):1-40.
129. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84.
130. Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol Aspects Med.* 2009 Feb-Apr;30(1-2):1-12.
131. Nathan C, Shiloh MU. Reactive oxygen and nitrogen intermediates in the relationship between mammalian hosts and microbial pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Aug 1;97(16):8841-8.
132. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J.* 2009 Jan 1;417(1):1-13.
133. Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2007 Jan;87(1):245-313.
134. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.* 2002;82:47-95.
135. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem.* 2005;12(10):1161-208.
136. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007 Jan;87(1):315-424.
137. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015;4:180-3.
138. Hider RC, Kong XL. Glutathione: a key component of the cytoplasmic labile iron pool. *Biometals.* 2011 Dec;24(6):1179-87.
139. Buettner GR. Superoxide dismutase in redox biology: the roles of superoxide and hydrogen peroxide. *Anticancer Agents Med Chem.* 2011 May 1;11(4):341-6.
140. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020 Jul;21(7):363-383.
141. Marinho HS, Real C, Cyrne L, Soares H, Antunes F. Hydrogen peroxide sensing, signaling and regulation of transcription factors. *Redox Biol.* 2014 Feb 23;2:535-62.
142. D'Autréaux B, Toledano MB. ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007 Oct;8(10):813-24.
143. Nordberg J, Arner ESJ. Reactive oxygen species, antioxidants, and mammalian thioredoxin system. *Free Rad Biol Med.* 2001;31:1287-1312.
144. Winterbourn CC. Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. *Nat Chem Biol.* 2008 May;4(5):278-86.
145. Fujii J, Soma Y, Matsuda Y. Biological Action of Singlet Molecular Oxygen from the Standpoint of Cell Signaling, Injury and Death. *Molecules.* 2023 May 14;28(10):4085.
146. Davies MJ. Reactive species formed on proteins exposed to singlet oxygen. *Photochem Photobiol Sci.* 2004 Jan;3(1):17-25.
147. DeFedericis HC, Patrzyc HB, Rajewski MJ, Budzinski EE, Iijima H, Dawidzik JB, Evans MS, Greene KF, Box HC. Singlet oxygen-induced DNA damage. *Radiat Res.* 2006 Apr;165(4):445-51.
148. Martínez MC, Andriantsitohaina R. Reactive nitrogen species: molecular mechanisms and potential significance in health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2009 Mar;11(3):669-702.

149. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012 Apr;33(7):829-37, 837a-837d.
150. Lundberg JO, Gladwin MT, Weitzberg E. Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2015 Sep;14(9):623-41.
151. Godo S, Shimokawa H. Divergent roles of endothelial nitric oxide synthases system in maintaining cardiovascular homeostasis. *Free Radic Biol Med.* 2017 Aug;109:4-10.
152. Hajam YA, Rani R, Ganie SY, Sheikh TA, Javaid D, Qadri SS, Pramodh S, Alsulimani A, Alkhanani MF, Harakeh S, Hussain A, Haque S, Reshi MS. Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives. *Cells.* 2022 Feb 5;11(3):552.
153. Lu SC. Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta.* 2013 May;1830(5):3143-53.
154. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005;45:51-88.
155. Thornalley PJ. The glyoxalase system: new developments towards functional characterization of a metabolic pathway fundamental to biological life. *Biochem J.* 1990 Jul 1;269(1):1-11.
156. Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr.* 2004 Mar;134(3):489-92.
157. Ursini F, Maiorino M, Forman HJ. Redox homeostasis: The Golden Mean of healthy living. *Redox Biol.* 2016 Aug;8:205-15.
158. Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med.* 2002 Aug 1;33(3):337-49.
159. Fukai T, Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxid Redox Signal.* 2011 Sep 15;15(6):1583-606.
160. Liu M, Sun X, Chen B, Dai R, Xi Z, Xu H. Insights into Manganese Superoxide Dismutase and Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 14;23(24):15893.
161. Li Y, Huang TT, Carlson EJ, Melov S, Ursell PC, Olson JL, Noble LJ, Yoshimura MP, Berger C, Chan PH, Wallace DC, Epstein CJ. Dilated cardiomyopathy and neonatal lethality in mutant mice lacking manganese superoxide dismutase. *Nat Genet.* 1995 Dec;11(4):376-81.
162. Zamocky M, Furtmüller PG, Obinger C. Evolution of catalases from bacteria to humans. *Antioxid Redox Signal.* 2008 Sep;10(9):1527-48.
163. Alfonso-Prieto M, Biarnés X, Vidossich P, Rovira C. The molecular mechanism of the catalase reaction. *J Am Chem Soc.* 2009 Aug 26;131(33):11751-61.
164. Schrader M, Fahimi HD. Peroxisomes and oxidative stress. *Biochim Biophys Acta.* 2006 Dec;1763(12):1755-66.
165. Nandi A, Yan LJ, Jana CK, Das N. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Nov 11;2019:9613090.
166. Heck DE, Shakarjian M, Kim HD, Laskin JD, Vetrano AM. Mechanisms of oxidant generation by catalase. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Aug;1203:120-5.
167. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023
168. Brenner D, Blaser H, Mak TW. Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die. *Nat Rev Immunol.* 2015 Jun;15(6):362-74.
169. Sedger LM, McDermott MF. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants - past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014 Aug;25(4):453-72.

170. Wajant H, Siegmund D. TNFR1 and TNFR2 in the Control of the Life and Death Balance of Macrophages. *Front Cell Dev Biol.* 2019 May 29;7:91. doi: 10.3389/fcell.2019.00091.
171. Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, Lee SR, Yang SH. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 8;22(5):2719.
172. Montfort A, Colacios C, Levade T, Andrieu-Abadie N, Meyer N, Ségui B. Corrigendum: The TNF Paradox in Cancer Progression and Immunotherapy. *Front Immunol.* 2019 Oct 22;10:2515. doi: 10.3389/fimmu.2019.02515. Erratum for: *Front Immunol.* 2019 Jul 31;10:1818.
173. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology.* 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023.
174. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol.* 2015 May;16(5):448-57. doi: 10.1038/ni.3153. Erratum in: *Nat Immunol.* 2017 Oct 18;18(11):1271.
175. Murakami M, Kamimura D, Hirano T. Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines. *Immunity.* 2019 Apr 16;50(4):812-831.
176. Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018 Feb 1;10(2):a028415.
177. Huang B, Lang X, Li X. The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers. *Front Oncol.* 2022 Dec 16;12:1023177.
178. Amer H, Flanagan KL, Kampan NC, Itsiopoulos C, Scott CL, Kartikasari AER, Plebanski M. Interleukin-6 Is a Crucial Factor in Shaping the Inflammatory Tumor Microenvironment in Ovarian Cancer and Determining Its Hot or Cold Nature with Diagnostic and Prognostic Utilities. *Cancers (Basel).* 2025 May 17;17(10):1691.
179. Paul WE. History of interleukin-4. *Cytokine.* 2015 Sep;75(1):3-7.
180. Junttila IS. Tuning the Cytokine Responses: An Update on Interleukin (IL)-4 and IL-13 Receptor Complexes. *Front Immunol.* 2018 Jun 7;9:888.
181. Luo M, Zhao F, Cheng H, Su M, Wang Y. Macrophage polarization: an important role in inflammatory diseases. *Front Immunol.* 2024 Apr 10;15:1352946.
182. Gour N, Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease. *Cytokine.* 2015 Sep;75(1):68-78.
183. Nguyen JK, Austin E, Huang A, Mamalis A, Jagdeo J. The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: mechanistic concepts and therapeutic targets. *Arch Dermatol Res.* 2020 Mar;312(2):81-92.
184. Li Z, Chen L, Qin Z. Paradoxical roles of IL-4 in tumor immunity. *Cell Mol Immunol.* 2009 Dec;6(6):415-22.
185. Mirlekar B. Tumor promoting roles of IL-10, TGF- β , IL-4, and IL-35: Its implications in cancer immunotherapy. *SAGE Open Med.* 2022 Jan 25;10:20503121211069012.
186. Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunol Rev.* 2008 Dec;226:205-18.
187. Walter MR. The molecular basis of IL-10 function: from receptor structure to the onset of signaling. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2014;380:191-212.
188. Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J Immunol.* 2008 May 1;180(9):5771-7.
189. Malisan F, Brière F, Bridon JM, Harindranath N, Mills FC, Max EE, Banchereau J, Martinez-Valdez H. Interleukin-10 induces immunoglobulin G isotype switch recombination in human CD40-activated naive B lymphocytes. *J Exp Med.* 1996 Mar 1;183(3):937-47.

190. Brière F, Bridon JM, Chevet D, Souillet G, Bienvenu F, Guret C, Martinez-Valdez H, Banchereau J. Interleukin 10 induces B lymphocytes from IgA-deficient patients to secrete IgA. *J Clin Invest.* 1994 Jul;94(1):97-104.
191. Glocker EO, Kotlarz D, Klein C, Shah N, Grimbacher B. IL-10 and IL-10 receptor defects in humans. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Dec;1246:102-7.
192. Naing A, Papadopoulos KP, Autio KA, Ott PA, Patel MR, Wong DJ, Falchook GS, Pant S, Whiteside M, Rasco DR, Mumm JB, Chan IH, Bendell JC, Bauer TM, Colen RR, Hong DS, Van Vlasselaer P, Tannir NM, Oft M, Infante JR. Safety, Antitumor Activity, and Immune Activation of Pegylated Recombinant Human Interleukin-10 (AM0010) in Patients With Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol.* 2016 Oct 10;34(29):3562-3569
193. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med.* 2020 Jan 6;217(1):e20190418.
194. Mills KHG. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. *Nat Rev Immunol.* 2023 Jan;23(1):38-54.
195. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol.* 2009 Aug;9(8):556-67. doi: 10.1038/nri2586. Epub 2009 Jul 3. Erratum in: *Nat Rev Immunol.* 2009 Oct;9(10):747.
196. Wang Y, Wu H, Wu X, Bian Z, Gao Q. Interleukin 17A promotes gastric cancer invasiveness via NF- κ B mediated matrix metalloproteinases 2 and 9 expression. *PLoS One.* 2014 Jun 6;9(6):e96678.
197. Amatya N, Garg AV, Gaffen SL. IL-17 Signaling: The Yin and the Yang. *Trends Immunol.* 2017 May;38(5):310-322.
198. Archer NK, Adappa ND, Palmer JN, Cohen NA, Harro JM, Lee SK, Miller LS, Shirliff ME. Interleukin-17A (IL-17A) and IL-17F Are Critical for Antimicrobial Peptide Production and Clearance of *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization. *Infect Immun.* 2016 Nov 18;84(12):3575-3583.
199. Li J, Casanova JL, Puel A. Mucocutaneous IL-17 immunity in mice and humans: host defense vs. excessive inflammation. *Mucosal Immunol.* 2018 May;11(3):581-589.
200. Saran A, Nishizaki D, Lippman SM, Kato S, Kurzrock R. Interleukin-17: A pleiotropic cytokine implicated in inflammatory, infectious, and malignant disorders. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2025 Jun;83:35-44.
201. Zhang X, Li B, Lan T, Chiari C, Ye X, Wang K, Chen J. The role of interleukin-17 in inflammation-related cancers. *Front Immunol.* 2025 Jan 21;15:1479505.
202. Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunol Rev.* 2018 Jan;281(1):154-168.
203. Morita H, Nakae S, Saito H, Matsumoto K. IL-33 in clinical practice: Size matters? *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Aug;140(2):381-383.
204. Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33): A critical review of its biology and the mechanisms involved in its release as a potent extracellular cytokine. *Cytokine.* 2022 Aug;156:155891.
205. Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 Axis in Immune Cells during Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2017 Apr 24;8:475.
206. Sheng F, Li M, Yu JM, Yang SY, Zou L, Yang GJ, Zhang LL. IL-33/ST2 axis in diverse diseases: regulatory mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol.* 2025 Jan 24;16:1533335.
207. Ding W, Zou GL, Zhang W, Lai XN, Chen HW, Xiong LX. Interleukin-33: Its Emerging Role in Allergic Diseases. *Molecules.* 2018 Jul 9;23(7):1665.
208. Dong Y, Zhong J, Dong L. IL-33 in Rheumatic Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2021 Sep 13;8:739489.

209. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007 Jun;117(6):1538-49.
210. Brunetti G, Barile B, Nicchia GP, Onorati F, Luciani GB, Galeone A. The ST2/IL-33 Pathway in Adult and Paediatric Heart Disease and Transplantation. *Biomedicines*. 2023 Jun 9;11(6):1676.
211. Riera-Martínez L, Cànaves-Gómez L, Iglesias A, Martín-Medina A, Cosío BG. The Role of IL-33/ST2 in COPD and Its Future as an Antibody Therapy. *Int J Mol Sci*. 2023 May 12;24(10):8702.
212. Liu S, Yue Y, Wu Q, Zhang LM. Interleukin-33: A Double-Edged Sword in Sepsis. *Transl Perioper Pain Med*. 2024;11(2):612-619.
213. Stojanovic B, Gajovic N, Jurisevic M, Stojanovic MD, Jovanovic M, Jovanovic I, Stojanovic BS, Milosevic B. Decoding the IL-33/ST2 Axis: Its Impact on the Immune Landscape of Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 13;24(18):14026.
214. Li Z, Gao Z, Sun T, Zhang S, Yang S, Zheng M, Shen H. Meteorin-like/Metrnl, a novel secreted protein implicated in inflammation, immunology, and metabolism: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Front Immunol*. 2023 Feb 24;14:1098570.
215. Rao RR, Long JZ, White JP, Svensson KJ, Lou J, Lokurkar I, Jedrychowski MP, Ruas JL, Wrann CD, Lo JC, Camera DM, Lachey J, Gygi S, Seehra J, Hawley JA, Spiegelman BM. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell*. 2014 Jun 5;157(6):1279-1291.
216. Ushach I, Burkhardt AM, Martinez C, Hevezi PA, Gerber PA, Buhren BA, Schrupf H, Valle-Rios R, Vazquez MI, Homey B, Zlotnik A. METEORIN-LIKE is a cytokine associated with barrier tissues and alternatively activated macrophages. *Clin Immunol*. 2015 Feb;156(2):119-27.
217. Jung TW, Pyun DH, Kim TJ, Lee HJ, Park ES, Abd El-Aty AM, Hwang EJ, Shin YK, Jeong JH. Meteorin-like protein (METRNL)/IL-41 improves LPS-induced inflammatory responses via AMPK or PPAR δ -mediated signaling pathways. *Adv Med Sci*. 2021 Mar;66(1):155-161.
218. Gong L, Huang G, Weng L, Xu J, Li Y, Cui W, Li M. Decreased serum interleukin-41/Metrnl levels in patients with Graves' disease. *J Clin Lab Anal*. 2022 Oct;36(10):e24676.
219. Giardullo L, Corrado A, Maruotti N, Cici D, Mansueto N, Cantatore FP. Adipokine role in physiopathology of inflammatory and degenerative musculoskeletal diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021 Jan-Dec;35:20587384211015034.
220. Shi R, He M, Peng Y, Xia X. Homotherapy for heteropathy: Interleukin-41 and its biological functions. *Immunology*. 2024 Sep;173(1):1-13.
221. Chen X, Chen X, Yang Y, Luo N, Yang J, Zhong L, Guo T, Yuan Z, Wei Q, Wang C. Protective role of the novel cytokine Metrnl/ interleukin-41 in host immunity defense during sepsis by promoting macrophage recruitment and modulating Treg/Th17 immune cell balance. *Clin Immunol*. 2023 Sep;254:109690.
222. Gao X, Leung TF, Wong GW, Ko WH, Cai M, He EJ, Chu IM, Tsang MS, Chan BC, Ling J, Fan X, Lu L, Lam CW, Wong CK. Meteorin- β /Meteorin like/IL-41 attenuates airway inflammation in house dust mite-induced allergic asthma. *Cell Mol Immunol*. 2022 Feb;19(2):245-259.
223. Mu Z, Su J, Yi J, Fan R, Yin J, Li Y, Yao B. A non-invasive nomogram for the prediction of poor prognosis of hepatocellular carcinoma based on the novel marker Interleukin-41. *BMC Cancer*. 2025 May 26;25(1):941.

224. Li Y, Wang H, Ren D, Li J, Mu Z, Li C, He Y, Zhang J, Fan R, Yin J, Su J, He Y, Yao B. Interleukin-41: a novel serum marker for the diagnosis of alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma. *Front Oncol.* 2024 May 21;14:1408584.
225. Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med.* 2008 Jun 13;10:e17.
226. Camby I, Le Mercier M, Lefranc F, Kiss R. Galectin-1: a small protein with major functions. *Glycobiology.* 2006 Nov;16(11):137R-157R.
227. Fajka-Boja R, Urbán VS, Szebeni GJ, Czibula Á, Blaskó A, Kriston-Pál É, Makra I, Hornung Á, Szabó E, Uher F, Than NG, Monostori É. Galectin-1 is a local but not systemic immunomodulatory factor in mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy.* 2016 Mar;18(3):360-70.
228. Cousin JM, Cloninger MJ. The Role of Galectin-1 in Cancer Progression, and Synthetic Multivalent Systems for the Study of Galectin-1. *Int J Mol Sci.* 2016 Sep 16;17(9):1566.
229. Rabinovich GA, Toscano MA. Turning 'sweet' on immunity: galectin-glycan interactions in immune tolerance and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2009 May;9(5):338-52.
230. Hermenean A, Oatis D, Herman H, Ciceu A, D'Amico G, Trotta MC. Galectin 1-A Key Player between Tissue Repair and Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2022 May 16;23(10):5548.
231. Novák J, Takács T, Tilajka Á, László L, Oravecz O, Farkas E, Than NG, Buday L, Balogh A, Vas V. The sweet and the bitter sides of galectin-1 in immunity: its role in immune cell functions, apoptosis, and immunotherapies for cancer with a focus on T cells. *Semin Immunopathol.* 2025 Apr 3;47(1):24.
232. Thijssen VL, Postel R, Brandwijk RJ, Dings RP, Nesmelova I, Satijn S, Verhofstad N, Nakabeppu Y, Baum LG, Bakkers J, Mayo KH, Poirier F, Griffioen AW. Galectin-1 is essential in tumor angiogenesis and is a target for antiangiogenesis therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Oct 24;103(43):15975-80.
233. Le Mercier M, Fortin S, Mathieu V, Kiss R, Lefranc F. Galectins and gliomas. *Brain Pathol.* 2010 Jan;20(1):17-27.
234. Yazawa EM, Geddes-Sweeney JE, Cedeno-Laurent F, Walley KC, Barthel SR, Opperman MJ, Liang J, Lin JY, Schatton T, Laga AC, Mihm MC, Qureshi AA, Widlund HR, Murphy GF, Dimitroff CJ. Melanoma Cell Galectin-1 Ligands Functionally Correlate with Malignant Potential. *J Invest Dermatol.* 2015 Jul;135(7):1849-1862.
235. Bogut A, Stojanovic B, Jovanovic M, Dimitrijevic Stojanovic M, Gajovic N, Stojanovic BS, Balovic G, Jovanovic M, Lazovic A, Mirovic M, Jurisevic M, Jovanovic I, Mladenovic V. Galectin-1 in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Bridging Tumor Biology, Immune Evasion, and Therapeutic Opportunities. *Int J Mol Sci.* 2023 Oct 24;24(21):15500.
236. Rodríguez-Remírez M, Del Puerto-Nevado L, Fernández-Aceñero MJ, Cruz-Ramos M, García-García L, Solanes S, Molina-Roldán E, García-Foncillas J, Cebrián A. Targeting Galectin-1 by Aflibercept Strongly Enhances Its Antitumor Effect in Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology.* 2021;111(1-2):146-157.
237. Iqbal AJ, Sampaio AL, Maione F, Greco KV, Niki T, Hirashima M, Perretti M, Cooper D. Endogenous galectin-1 and acute inflammation: emerging notion of a galectin-9 pro-resolving effect. *Am J Pathol.* 2011 Mar;178(3):1201-9.
238. Yu X, Qian J, Ding L, Yin S, Zhou L, Zheng S. Galectin-1: A Traditionally Immunosuppressive Protein Displays Context-Dependent Capacities. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 30;24(7):6501.

239. Chan YC, Lin HY, Tu Z, Kuo YH, Hsu SD, Lin CH. Dissecting the Structure-Activity Relationship of Galectin-Ligand Interactions. *Int J Mol Sci.* 2018 Jan 29;19(2):392.
240. Liu FT, Hsu DK, Zuberi RI, Kuwabara I, Chi EY, Henderson WR Jr. Expression and function of galectin-3, a beta-galactoside-binding lectin, in human monocytes and macrophages. *Am J Pathol.* 1995 Oct;147(4):1016-28.
241. Openo KP, Kadrofske MM, Patterson RJ, Wang JL. Galectin-3 expression and subcellular localization in senescent human fibroblasts. *Exp Cell Res.* 2000 Mar 15;255(2):278-90.
242. Liu FT, Hsu DK. The role of galectin-3 in promotion of the inflammatory response. *Drug News Perspect.* 2007 Sep;20(7):455-60.
243. Sano H, Hsu DK, Yu L, Apgar JR, Kuwabara I, Yamanaka T, Hirashima M, Liu FT. Human galectin-3 is a novel chemoattractant for monocytes and macrophages. *J Immunol.* 2000 Aug 15;165(4):2156-64.
244. Sciacchitano S, Lavra L, Morgante A, Ulivieri A, Magi F, De Francesco GP, Bellotti C, Salehi LB, Ricci A. Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z. *Int J Mol Sci.* 2018 Jan 26;19(2):379.
245. Li LC, Li J, Gao J. Functions of galectin-3 and its role in fibrotic diseases. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014 Nov;351(2):336-43.
246. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Poirier F, Russo FP, Iredale JP, Haslett C, Simpson KJ, Sethi T. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Mar 28;103(13):5060-5.
247. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, André S, Crijns HJ, Gadius HJ, Maessen J, Pinto YM. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation.* 2004 Nov 9;110(19):3121-8.
248. de Oliveira FL, Gatto M, Bassi N, Luisetto R, Ghirardello A, Punzi L, Doria A. Galectin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases. *Exp Biol Med (Maywood).* 2015 Aug;240(8):1019-28.
249. Farhad M, Rolig AS, Redmond WL. The role of Galectin-3 in modulating tumor growth and immunosuppression within the tumor microenvironment. *Oncoimmunology.* 2018 Feb 20;7(6):e1434467.
250. Öberg K. Management of functional neuroendocrine tumors of the pancreas. *Gland Surg.* 2018 Feb;7(1):20-27.
251. Mihaljevic O, Zivancevic-Simonovic S, Jovanovic D, Drakulic SM, Vukajlovic JT, Markovic A, Pirkovic MS, Srejovic I, Jakovljevic V, Milosevic-Djordjevic O. Oxidative stress and DNA damage in critically ill patients with sepsis. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2023 Jul;889:503655.
252. Ertan K, Kara B, İşık D, Vatansev H, Köksal Y. The importance of systemic inflammatory response index, systemic immune-inflammation index, and hemoglobin-albumin-lymphocytes-platelets (HALP) score in children with cancer. *Iran. J. Pediatr.* 2021, 31, e118121.
253. Huszno J, Kolosza Z. Prognostic value of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratio in breast cancer patients. *Oncol Lett.* 2019 Dec;18(6):6275-6283.
254. Fang Y, Zheng T, Zhang C. Prognostic Role of the C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Patients With Gynecological Cancers: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021 Oct 28;11:737155.
255. Fukui-Kawaura S, Kawahara T, Araki Y, Nishimura R, Uemura K, Namura K, Mizuno N, Yao M, Uemura H, Ikeda I. A higher De Ritis ratio (AST/ALT) is a risk factor for

- progression in high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Oncotarget*. 2021 Apr 27;12(9):917-922.
256. Jovicic N, Jeftic I, Jovanovic I, Radosavljevic G, Arsenijevic N, Lukic ML, Pejnovic N. Differential Immunometabolic Phenotype in Th1 and Th2 Dominant Mouse Strains in Response to High-Fat Feeding. *PLoS One* 2015;10(7):e0134089
257. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, Pacifici M, Grana CM, Bartolomei M, Baio SM, Sansovini M, Paganelli G. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ⁹⁰Y-DOTATOC and ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Oct;35(10):1847-56. doi: 10.1007/s00259-008-0778-1. Epub 2008 Apr 22. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Oct;35(10):1928.
258. de Jong M, Krenning E. New advances in peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2002 May;43(5):617-20.
259. Arora S, Passah A, Damle NA, Bal C, Bhasin D, Narang R, Yadav MP, Ballal S. Clinical Issues Related to Fluid Management during ¹⁷⁷Lu-Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Metastatic Neuroendocrine Tumors with Carcinoid Heart Disease. *Indian J Nucl Med*. 2018 Oct-Dec;33(4):359-361.
260. Lapa C, Werner RA, Bluemel C, Lückcrath K, Schirbel A, Strate A, Buck AK, Herrmann K. Influence of the amount of co-infused amino acids on post-therapeutic potassium levels in peptide receptor radionuclide therapy. *EJNMMI Res*. 2014 Aug 23;4:46.
261. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):167-83.
262. Wetz C, Ruhwedel T, Rogasch JMM, Steinhagen PR, Bolduan F, Amthauer H, Schatka I. To Perform, or Not to Perform Interim PET: Questioning the Impact of Midtherapy Evaluation During PRRT in GEP-NET Patients. *Clin Nucl Med*. 2025 Jan 1;50(1):19-24.
263. Wang LF, Lin L, Wang MJ, Li Y. The therapeutic efficacy of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE/DOTATOC in advanced neuroendocrine tumors: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Mar;99(10):e19304.
264. Urso L, Panareo S, Castello A, Ambrosio MR, Zatelli MC, Caracciolo M, Tonini E, Valpiani G, Boschi A, Uccelli L, Cittanti C, Bartolomei M. Glucose Metabolism Modification Induced by Radioligand Therapy with [¹⁷⁷Lu]Lu[⁹⁰Y]Y-DOTATOC in Advanced Neuroendocrine Neoplasms: A Prospective Pilot Study within FENET-2016 Trial. *Pharmaceutics*. 2022 Sep 22;14(10):2009.
265. Scopel M, De Carlo E, Bergamo F, Murgioni S, Carandina R, Cervino AR, Burei M, Vianello F, Zagonel V, Fassan M, Vettor R. Bone metastases from neuroendocrine tumors: clinical and biological considerations. *Endocr Connect*. 2022 Jun 27;11(7):e210568.
266. Zhao H, Wu L, Yan G, Chen Y, Zhou M, Wu Y, Li Y. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Jul 12;6(1):263
267. Kravtsov DS, Erbe AK, Sondel PM, Rakhmievich AL. Roles of CD4⁺ T cells as mediators of antitumor immunity. *Front Immunol*. 2022 Sep 9;13:972021.
268. Chraa D, Naim A, Olive D, Badou A. T lymphocyte subsets in cancer immunity: Friends or foes. *J Leukoc Biol*. 2019 Feb;105(2):243-255.
269. Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA. The multifaceted functions of neutrophils. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:181-218.

270. Hedrick CC, Malanchi I. Neutrophils in cancer: heterogeneous and multifaceted. *Nat Rev Immunol.* 2022 Mar;22(3):173-187.
271. Huang X, Nepovimova E, Adam V, Sivak L, Heger Z, Valko M, Wu Q, Kuca K. Neutrophils in Cancer immunotherapy: friends or foes? *Mol Cancer.* 2024 May 18;23(1):107.
272. Olingy CE, Dinh HQ, Hedrick CC. Monocyte heterogeneity and functions in cancer. *J Leukoc Biol.* 2019 Aug;106(2):309-322.
273. Morales-Pacheco M, Valenzuela-Mayen M, Gonzalez-Alatriste AM, Mendoza-Almanza G, Cortés-Ramírez SA, Losada-García A, Rodríguez-Martínez G, González-Ramírez I, Maldonado-Lagunas V, Vazquez-Santillan K, González-Covarrubias V, Pérez-Plasencia C, Rodríguez-Dorantes M. The role of platelets in cancer: from their influence on tumor progression to their potential use in liquid biopsy. *Biomark Res.* 2025 Feb 11;13(1):27.
274. Cai C, Liu Y, Lu R, Fan X, Zeng S, Gan P. Platelets in cancer and immunotherapy: functional dynamics and therapeutic opportunities. *Exp Hematol Oncol.* 2025 Jun 13;14(1):83.
275. Niu B, Liu J, Lv B, Lin J, Li X, Wu C, Jiang X, Zeng Z, Zhang XK, Zhou H. Interplay between transforming growth factor- β and Nur77 in dual regulations of inhibitor of differentiation 1 for colonic tumorigenesis. *Nat Commun.* 2021 May 14;12(1):2809.
276. Riesenber BP, Ansa-Addo EA, Gutierrez J, Timmers CD, Liu B, Li Z. Cutting Edge: Targeting Thrombocytes to Rewire Anticancer Immunity in the Tumor Microenvironment and Potentiate Efficacy of PD-1 Blockade. *J Immunol.* 2019 Sep 1;203(5):1105-1110.
277. Şerban RE, Popescu DM, Boldeanu MV, Florescu DN, Şerbănescu MS, Şandru V, Panaitescu-Damian A, Fortofoiu D, Şerban RC, Gherghina FL, Vere CC. The Diagnostic and Prognostic Role of Inflammatory Markers, Including the New Cumulative Inflammatory Index (IIC) and Mean Corpuscular Volume/Lymphocyte (MCVL), in Colorectal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel).* 2025 Mar 15;17(6):990.
278. Cui X, Jia Z, Chen D, Xu C, Yang P. The prognostic value of the C-reactive protein to albumin ratio in cancer: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Apr;99(14):e19165.
279. Li Q, Chen M, Zhao H, Zeng J. The prognostic and clinicopathological value of HALP score in non-small cell lung cancer. *Front Immunol.* 2025 Jun 26;16:1576326.
280. Abou-Jokh Casas E, Martínez-Lago N, Mallón Araujo MC, Cabezas Agrícola JM, Nogareda Seoane Z, Cousillas Castiñeira A, Ruibal Morell A, Pubul Núñez V. Role of systemic inflammatory factors in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) treated with peptide receptor radionuclide therapy (PRRT): From biology to theragnosis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed).* 2023 May-Jun;42(3):156-162.
281. Satapathy S, Bhattacharya A, Sood A, Kapoor R, Gupta R, Sood A, Sharma P, Khosla D, Mittal BR. Hematological Markers as Predictors of Treatment Outcomes with Lutetium 177 (^{177}Lu)-DOTATATE in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors. *Cancer Biother Radiopharm.* 2022 Feb;37(1):23-29.
282. Golden EB, Apetoh L. Radiotherapy and immunogenic cell death. *Semin Radiat Oncol.* 2015 Jan;25(1):11-7.
283. Zhu M, Yang M, Zhang J, Yin Y, Fan X, Zhang Y, Qin S, Zhang H, Yu F. Immunogenic Cell Death Induction by Ionizing Radiation. *Front Immunol.* 2021 Aug 20;12:705361.
284. Plackoska V, Shaban D, Nijnik A. Hematologic dysfunction in cancer: Mechanisms, effects on antitumor immunity, and roles in disease progression. *Front Immunol.* 2022 Dec 6;13:1041010.

285. Yang R, Jia L, Cui J. Mechanism and clinical progression of solid tumors bone marrow metastasis. *Front Pharmacol*. 2024 May 6;15:1390361.
286. Wong MH, Chan DL, Lee A, Li BT, Lumba S, Clarke SJ, Samra J, Pavlakis N. Systematic Review and Meta-Analysis on the Role of Chemotherapy in Advanced and Metastatic Neuroendocrine Tumor (NET). *PLoS One*. 2016 Jun 30;11(6):e0158140.
287. Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hematologic toxicities in patients with solid tumors treated with everolimus: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Oct;88(1):30-41.
288. Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hematologic toxicities in cancer patients treated with sunitinib: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2013 Nov;39(7):818-30.
289. Kesavan M, Turner JH. Myelotoxicity of Peptide Receptor Radionuclide Therapy of Neuroendocrine Tumors: A Decade of Experience. *Cancer Biother Radiopharm*. 2016 Aug;31(6):189-98.
290. Bergsma H, Konijnenberg MW, Kam BL, Teunissen JJ, Kooij PP, de Herder WW, Franssen GJ, van Eijck CH, Krenning EP, Kwekkeboom DJ. Subacute haematotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate: prognostic factors, incidence and course. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Mar;43(3):453-63.
291. Sabet A, Ezziddin K, Pape UF, Ahmadzadehfar H, Mayer K, Pöppel T, Guhlke S, Biersack HJ, Ezziddin S. Long-term hematotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate. *J Nucl Med*. 2013 Nov;54(11):1857-61.
292. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulke MH, Jacene H, Bushnell D, O'Dorisio TM, Baum RP, Kulkarni HR, Caplin M, Lebtahi R, Hobday T, Delpassand E, Van Cutsem E, Benson A, Srirajaskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Seregini E, Öberg K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevenet T, Erion JL, Ruzsniwski P, Kwekkeboom D, Krenning E; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017 Jan 12;376(2):125-135.
293. Laker MF. Liver function tests. *BMJ*. 1990 Aug 4;301(6746):250-1.
294. Lofthus DM, Stevens SR, Armstrong PW, Granger CB, Mahaffey KW. Pattern of liver enzyme elevations in acute ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2012 Jan;23(1):22-30.
295. Hsu PP, Sabatini DM. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell*. 2008 Sep 5;134(5):703-7.
296. Thornburg JM, Nelson KK, Clem BF, Lane AN, Arumugam S, Simmons A, Eaton JW, Telang S, Chesney J. Targeting aspartate aminotransferase in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2008;10(5):R84.
297. Jiang C, Hu F, Xia X, Guo X. Prognostic value of alkaline phosphatase and bone-specific alkaline phosphatase in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2023 Mar;38(1):25-36.
298. Mori K, Janisch F, Parizi MK, Mostafaei H, Lysenko I, Enikeev DV, Kimura S, Egawa S, Shariat SF. Prognostic value of alkaline phosphatase in hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2020 Feb;25(2):247-257.
299. Sorbye H, Hjortland GO, Vestermark LW, Ladekarl M, Svensson J, Sundlöv A, Janson ET, Garresori H, Hofslie E, Kersten C, Elvebakken H, Pfeiffer P, Morken S, Assmus J, Lothe IMB, Tabaksblat E, Knigge U, Couvelard A, Perren A, Langer SW. Characteristics and treatment outcome in a prospective cohort of 639 advanced high-grade digestive neuroendocrine neoplasms (NET G3 and NEC). *The NORDIC NEC 2*

- study. *Br J Cancer*. 2025 Aug;133(3):316-324. doi: 10.1038/s41416-025-03054-w. Epub 2025 May 17. Erratum in: *Br J Cancer*. 2025 Aug;133(3):420.
300. Franchina M, Cavalcoli F, Falco O, La Milia M, Elvevi A, Massironi S. Biochemical Markers for Neuroendocrine Tumors: Traditional Circulating Markers and Recent Development-A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Jun 18;14(12):1289.
301. Kidd M, Bodei L, Modlin IM. Chromogranin A: any relevance in neuroendocrine tumors? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016 Feb;23(1):28-37.
302. Kalligeros M, Diamantopoulos L, Toumpanakis C. Biomarkers in Small Intestine NETs and Carcinoid Heart Disease: A Comprehensive Review. *Biology (Basel)*. 2021 Sep 23;10(10):950.
303. Mjønnes P, Sagatun L, Nordrum IS, Waldum HL. Neuron-Specific Enolase as an Immunohistochemical Marker Is Better Than Its Reputation. *J Histochem Cytochem*. 2017 Dec;65(12):687-703.
304. Swiha MM, Sutherland DEK, Sistani G, Khatami A, Abazid RM, Mujoomdar A, Wiseman DP, Romsa JG, Reid RH, Laidley DT. Survival predictors of 177Lu-Dotatate peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in patients with progressive well-differentiated neuroendocrine tumors (NETS). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022 Jan;148(1):225-236.
305. Kalligeros M, Diamantopoulos L, Toumpanakis C. Biomarkers in Small Intestine NETs and Carcinoid Heart Disease: A Comprehensive Review. *Biology (Basel)*. 2021 Sep 23;10(10):950.
306. Chou WC, Hung YS, Hsu JT, Chen JS, Lu CH, Hwang TL, Rau KM, Yeh KY, Chen TC, Sun CF. Chromogranin A is a reliable biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in an Asian population of patients. *Neuroendocrinology*. 2012;95(4):344-50.
307. Kim M, Lee S, Lee J, Park SH, Park JO, Park YS, Kang WK, Kim ST. The Role of Plasma Chromogranin A as Assessment of Treatment Response in Non-functioning Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancer Res Treat*. 2016 Jan;48(1):153-61.
308. Fuksiewicz M, Kowalska M, Kolasinska-Cwikla A, Kotowicz B. Serum levels of neuron-specific enolase as a prognostic factor for disease progression in patients with GET/NEN in the pancreas and the small intestine. *Endocr Connect*. 2022 Aug 22;11(9):e210647.
309. Trump DL, Deeb KK, Johnson CS. Vitamin D: considerations in the continued development as an agent for cancer prevention and therapy. *Cancer J*. 2010 Jan-Feb;16(1):1-9.
310. Li P, Li C, Zhao X, Zhang X, Nicosia SV, Bai W. p27(Kip1) stabilization and G(1) arrest by 1,25-dihydroxyvitamin D(3) in ovarian cancer cells mediated through down-regulation of cyclin E/cyclin-dependent kinase 2 and Skp1-Cullin-F-box protein/Skp2 ubiquitin ligase. *J Biol Chem*. 2004 Jun 11;279(24):25260-7.
311. Pálmer HG, González-Sancho JM, Espada J, Berciano MT, Puig I, Baulida J, Quintanilla M, Cano A, de Herreros AG, Lafarga M, Muñoz A. Vitamin D(3) promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling. *J Cell Biol*. 2001 Jul 23;154(2):369-87.
312. Nakagawa K, Kawaura A, Kato S, Takeda E, Okano T. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a preventive factor in the metastasis of lung cancer. *Carcinogenesis*. 2005 Feb;26(2):429-40.
313. Hershberger PA, McGuire TF, Yu WD, Zuhowski EG, Schellens JH, Egorin MJ, Trump DL, Johnson CS. Cisplatin potentiates 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced

- apoptosis in association with increased mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1 (MEKK-1) expression. *Mol Cancer Ther.* 2002 Aug;1(10):821-9.
314. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, Willett WC. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Apr 5;98(7):451-9.
315. Modica R, Benevento E, Altieri B, Minotta R, Liccardi A, Cannavale G, Di Iasi G, Colao A. Role of Bone Metastases in Lung Neuroendocrine Neoplasms: Clinical Presentation, Treatment and Impact on Prognosis. *Int J Mol Sci.* 2024 Aug 17;25(16):8957.
316. Albertelli M, Petolicchio C, Brasili S, Pogna A, Boschetti M, Luciano G, Campana D, Gay S, Veresani A, Ferone D, Vera L. Impact of Vitamin D Deficiency on Tumor Aggressiveness in Neuroendocrine Neoplasms. *Nutrients.* 2023 Aug 29;15(17):3771.
317. Thorne J, Campbell MJ. The vitamin D receptor in cancer. *Proc Nutr Soc.* 2008 May;67(2):115-27.
318. Ottaiano A, Facchini BA, Iacovino M, Santorsola M, Facchini S, Di Mauro G, Toscano E, Montopoli M, Di Mauro A, Quagliariello V, Maurea N, Vanni G, Bignucolo A, Montella L, Materazzo M, Roselli M, Buonomo OC, Berretta M. Impact of Vitamin D Levels on Progression-Free Survival and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2024 Dec 17;16(24):4206.
319. Jelic MD, Mandic AD, Maricic SM, Srdjenovic BU. Oxidative stress and its role in cancer. *J Cancer Res Ther.* 2021 Jan-Mar;17(1):22-28.
320. Li K, Deng Z, Lei C, Ding X, Li J, Wang C. The Role of Oxidative Stress in Tumorigenesis and Progression. *Cells.* 2024 Mar 2;13(5):441.
321. Roebuck KA. Oxidant stress regulation of IL-8 and ICAM-1 gene expression: differential activation and binding of the transcription factors AP-1 and NF-kappaB (Review). *Int J Mol Med.* 1999 Sep;4(3):223-30.
322. Westermarck J, Kähäri VM. Regulation of matrix metalloproteinase expression in tumor invasion. *FASEB J.* 1999 May;13(8):781-92.
323. Vrndic OB, Radivojevic SD, Jovanovic MD, Djukic SM, Teodorovic LC, Simonovic ST. Oxidative stress in patients with differentiated thyroid cancer: early effects of radioiodine therapy. *Indian J Biochem Biophys.* 2014 Jun;51(3):223-9.
324. Jafari E, Ahmadzadehfar H, Bagheri D, Amini A, Assadi M. Assessment of early oxidative stress following the use of radiotheranostics agents ¹⁷⁷Lu-PSMA for prostate cancer and ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for neuroendocrine tumors; radioprotective effect of vitamin C. *Nucl Med Commun.* 2021 Mar 1;42(3):325-331.
325. Zhang D, Zhou T, He F, Rong Y, Lee SH, Wu S, Zuo L. Reactive oxygen species formation and bystander effects in gradient irradiation on human breast cancer cells. *Oncotarget.* 2016 Jul 5;7(27):41622-41636.
326. Patel SA, Alpeshbhai PM, Vyas I. Correlation of Oxidative Stress Biomarkers with Tumor Grade and Stage in Solid Malignancies: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Life Sciences, Biotechnology and Pharma Research.* 2025; 14(9): 843-846.
327. Lu Z, Ma G, Chen L. De-Ritis Ratio Is Associated with Mortality after Cardiac Arrest. *Dis Markers.* 2020 Nov 4;2020:8826318.
328. Imam MU, Zhang S, Ma J, Wang H, Wang F. Antioxidants Mediate Both Iron Homeostasis and Oxidative Stress. *Nutrients.* 2017 Jun 28;9(7):671.
329. Slopovsky J, Kucharska J, Obertova J, Mego M, Kalavska K, Cingelova S, Svetlovska D, Gvozdjakova A, Furka S, Palacka P. Plasma thiobarbituric acid reactive substances predicts survival in chemotherapy naïve patients with metastatic urothelial carcinoma. *Transl Oncol.* 2021 Jan;14(1):100890.

330. Wang J, Li D, Cang H, Guo B. Crosstalk between cancer and immune cells: Role of tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment. *Cancer Med.* 2019 Aug;8(10):4709-4721.
331. Qiao J, Wu YW, Wang YY, Huang JJ, Shan PF. The role of immune cells phenotype in neuroendocrine tumors development. *Discov Oncol.* 2025 Jun 3;16(1):993.
332. Geisler L, Hellberg T, Lambrecht J, Jann H, Knorr J, Eschrich J, Loosen SH, Wree A, Hammerich L, Krieg A, Luedde T, Tacke F, Roderburg C, Mohr R. Inflammatory Cytokines Associated with Diagnosis, Tumor Grade and Prognosis in Patients with Neuroendocrine Tumors. *J Clin Med.* 2022 Oct 20;11(20):6191.
333. Ishikawa K, Yagi-Nakanishi S, Nakanishi Y, Kondo S, Tsuji A, Endo K, Wakisaka N, Murono S, Yoshizaki T. Expression of interleukin-33 is correlated with poor prognosis of patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Auris Nasus Larynx.* 2014 Dec;41(6):552-7.
334. Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33): A critical review of its biology and the mechanisms involved in its release as a potent extracellular cytokine. *Cytokine.* 2022 Aug;156:155891.
335. Milosavljevic MZ, Jovanovic IP, Pejnovic NN, Mitrovic SL, Arsenijevic NN, Simovic Markovic BJ, Lukic ML. Deletion of IL-33R attenuates VEGF expression and enhances necrosis in mammary carcinoma. *Oncotarget.* 2016 Apr 5;7(14):18106-15.
336. Cui G, Florholmen J. Polarization of cytokine profile from Th1 into Th2 along colorectal adenoma-carcinoma sequence: implications for the biotherapeutic target? *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2008 Jun;7(2):94-7.
337. Basu A, Ramamoorthi G, Albert G, Gallen C, Beyer A, Snyder C, Koski G, Disis ML, Czerniecki BJ, Kodumudi K. Differentiation and Regulation of TH Cells: A Balancing Act for Cancer Immunotherapy. *Front Immunol.* 2021 May 3;12:669474.
338. Shen JX, Liu J, Zhang GJ. Interleukin-33 in Malignancies: Friends or Foes? *Front Immunol.* 2018 Dec 20;9:3051.
339. Ameri AH, Moradi Tuchayi S, Zaalberg A, Park JH, Ngo KH, Li T, Lopez E, Colonna M, Lee RT, Mino-Kenudson M, Demehri S. IL-33/regulatory T cell axis triggers the development of a tumor-promoting immune environment in chronic inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Feb 12;116(7):2646-2651.
340. Alim LF, Keane C, Souza-Fonseca-Guimaraes F. Molecular mechanisms of tumour necrosis factor signalling via TNF receptor 1 and TNF receptor 2 in the tumour microenvironment. *Curr Opin Immunol.* 2024 Feb;86:102409.
341. Jovanovic I, Radosavljevic G, Mitrovic M, Juranic VL, McKenzie AN, Arsenijevic N, Jonjic S, Lukic ML. ST2 deletion enhances innate and acquired immunity to murine mammary carcinoma. *Eur J Immunol.* 2011 Jul;41(7):1902-12.
342. Jovanovic IP, Pejnovic NN, Radosavljevic GD, Pantic JM, Milovanovic MZ, Arsenijevic NN, Lukic ML. Interleukin-33/ST2 axis promotes breast cancer growth and metastases by facilitating intratumoral accumulation of immunosuppressive and innate lymphoid cells. *Int J Cancer.* 2014 Apr 1;134(7):1669-82.
343. Wang C, Chen Z, Bu X, Han Y, Shan S, Ren T, Song W. IL-33 signaling fuels outgrowth and metastasis of human lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016 Oct 21;479(3):461-468.
344. Liang W, Ferrara N. The Complex Role of Neutrophils in Tumor Angiogenesis and Metastasis. *Cancer Immunol Res.* 2016 Feb;4(2):83-91.
345. Gkolfinopoulos S, Tsapakidis K, Papadimitriou K, Papamichael D, Kountourakis P. Chromogranin A as a valid marker in oncology: Clinical application or false hopes? *World J Methodol.* 2017 Mar 26;7(1):9-15.

346. De la Fuente M, MacDonald TT, Hermoso MA. The IL-33/ST2 axis: Role in health and disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015 Dec;26(6):615-23.
347. Akimoto M, Maruyama R, Takamaru H, Ochiya T, Takenaga K. Soluble IL-33 receptor sST2 inhibits colorectal cancer malignant growth by modifying the tumour microenvironment. *Nat Commun.* 2016 Nov 24;7:13589.
348. Xu Y, Zeng H, Jin K, Liu Z, Zhu Y, Xu L, Wang Z, Chang Y, Xu J. Immunosuppressive tumor-associated macrophages expressing interleukin-10 conferred poor prognosis and therapeutic vulnerability in patients with muscle-invasive bladder cancer. *J Immunother Cancer.* 2022 Mar;10(3):e003416.
349. Mohamed A, Ismail H, Zahran F, Zein N, Lindmark G, Hammarström ML, Hammarström S, Sitohy B. High IL-10 mRNA levels in regional lymph nodes of colon cancer patients indicate poor prognosis. *Front Immunol.* 2025 Sep 23;16:1589533.

ПРИЛОГ

8. СКРАЋЕНИЦЕ

Скраћеница	Појашњење
5-НИАА	5-хидроксииндол сирћетна киселина (енгл. <i>5-hydroxyindoleacetic acid</i>)
ALP	Алкална фосфатаза (енгл. <i>Alkaline phosphatase</i>)
ALT	Аланин-аминотрансфераза (енгл. <i>Alanine aminotransferase</i>)
AST	Аспартат-аминотрансфераза (енгл. <i>Aspartate aminotransferase</i>)
CAT	Каталаза (енгл. <i>Catalase</i>)
CgA	Хромогранин А (енгл. <i>Chromogranin A</i>)
CRP	(енгл. <i>C-reactive protein</i>)
CTCAE	(енгл. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTLs	Цитотоксички Т лимфоцити (енгл. <i>Cytotoxic T Lymphocytes</i>)
DAMPs	(енгл. <i>Damage-associated molecular patterns</i>)
EANM	Европског удружења за нуклеарну медицину (енгл. <i>European Association of Nuclear Medicine</i>)
ECOG	Источна кооперативна онколошка група (енгл. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
eGFR	Процењена брзина гломеруларне филтрације (енгл. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EMA	Европска агенција за лекове (енгл. <i>European Medicines Agency</i>)
ENETS	Европско друштво за неуроендокрине туморе (енгл. <i>European Neuroendocrine Tumor Society</i>)
ESMO	Европско друштво за медицинску онкологију (енгл. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FDA	Управа за храну и лекове (енгл. <i>Food and Drug Administration</i>)
FDG	Флуордеоксиглукоза (енгл. <i>Fluorodeoxyglucose</i>)
GEP-NETs	Гастроентеропанкреатични неуроендокрини тумори (енгл. <i>Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors</i>)
GGT	Гама-глутамил трансфераза (енгл. <i>Gamma-glutamyltransferase</i>)
HDL	Липопротеини високе густине (енгл. <i>High-density lipoprotein</i>)
ICD	Имуногена ћелијска смрт (енгл. <i>Immunogenic cell death</i>)
IL	Интерлеукин (енгл. <i>Interleukin</i>)
LDH	Лактатна дехидрогеназа (енгл. <i>Lactate dehydrogenase</i>)
LDL	Липопротеини ниске густине (енгл. <i>Low-density lipoprotein</i>)
MDCT	Мултидетекторска компјутеризована томографија (енгл. <i>Multidetector Computed Tomography</i>)
MEN1	Мултипла ендокрина неоплазија тип 1 (енгл. <i>Multiple Endocrine Neoplasia type 1</i>)
MHC	Главни комплекс хистокompatибилности (енгл. <i>Major Histocompatibility Complex</i>)
MRI	Магнетна резонанца (енгл. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)

mTOR	(енгл. mammalian target of rapamycin)
NCCN	(енгл. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NEC	(енгл. <i>Neuroendocrine carcinoma</i>)
NETs	Неуроендокрини тумори (енгл. <i>Neuroendocrine tumors</i>)
NK ћелије	Урођене убилачке ћелије (енгл. <i>Natural Killer Cells</i>)
NLR	(енгл. <i>Neutrophil-to-lymphocyte ratio</i>)
NSE	Неурон-специфична енолаза (енгл. <i>Neuron-specific enolase</i>)
OS	Укупно преживљавање (енгл. <i>Overall survival</i>)
PD	(енгл. <i>Progression disease</i>)
PDGF	(енгл. <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>)
PET	Позитронска емисиона томографија (енгл. <i>Positron Emission Tomography</i>)
PFS	Преживљавање без прогресије (енгл. <i>Progression-free survival</i>)
PLR	(енгл. <i>Platelet-to-lymphocyte ratio</i>)
PR	(енгл. <i>Partial response</i>)
PRRT	Пептид-рецептор радионуклидна терапија (енгл. <i>Peptide receptor radionuclide therapy</i>)
RECIST	(енгл. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
RNS	Реактивне врсте азота (енгл. <i>Reactive nitrogen species</i>)
ROS	Реактивне врсте кисеоника (енгл. <i>Reactive Oxygen Species</i>)
SD	(енгл. <i>Stable disease</i>)
SII	(енгл. <i>Systemic immune-inflammation index</i>)
SIRI	(енгл. <i>Systemic inflammation response index</i>)
SOD	Супероксид дисмутаза (енгл. <i>Superoxide Dismutase</i>)
SPECT	Једнофотонска емисиона томографија (енг. <i>Single-Photon Emission Computed Tomography</i>)
SSTRs	Соматостатински рецептори (енгл. <i>Somatostatin receptors</i>)
TAMs	(енгл. <i>Tumor-associated macrophages</i>)
TNF	Фактор некрозе тумора (енгл. <i>Tumor necrosis factor</i>)
VEGF	(енгл. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
ZES	Zollinger-Ellison-ов синдром

БИОГРАФИЈА

Др Катарина Вулета Неђић рођена је 02.11.1987. године у Ћуприји. Основну школу у Деспотовцу и Гимназију у Свилајнцу завршила је као носилац дипломе „Вук Караџић“. Медицински факултет у Крагујевцу уписала је школске 2006/2007. године, дипломирала 2013. године са просечном оценом 9,16 и стекла звање доктора медицине.

Након обављеног лекарског стажа у Дому здравља Крагујевац и Клиничком центру Крагујевац и полагања стручног испита 2014. године, радила је као лекар волонтер у Центру за нуклеарну медицину Клиничког центра Крагујевац у периоду од 2014-2018. године, када заснива радни однос у истој установи и уписује Специјалистичке студије из области Нуклеарне медицине. Специјалистички испит полаже одличним успехом у јулу 2022. године и стиче звање специјалисте нуклеарне медицине.

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2013/2014. године, изборно подручје Имунологија, инфекција и Инфламација. Усмени докторски испит положила је у априлу 2024. године са оценом 9 (девет).

Запослена је на неодређено време у Центру за нуклеарну медицину, у Универзитетском Клиничком центру Крагујевац, у својству специјалисте Нуклеарне медицине. Од 2023. године запослена је на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, на радном месту асистента на Катедри за Нуклеарну медицину и клиничку онкологију.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

Повезаност биохемијских и инфламацијских параметара са исходом пептид-рецептор радионуклидне терапије код пацијената оболелих од неуроендокриних тумора

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 01.12.2025 године,




потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:
**Повезаност биохемијских и инфламацијских параметара са исходом пептид-
рецептор радионуклидне терапије код пацијената оболелих од неуроендокриних
тумора**
истоветне.

У Крагујевцу, 01.12.2025. године,



потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Катарина Вулета Недић

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Повезаност биохемијских и инфламацијских параметара са исходом пептид-рецептор радионуклидне терапије код пацијената оболелих од неуроендокринних тумора

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, 01.12.2025 године,



потпис аутора

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org/rs/>