Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Lek. Sonia Joanna Konsek-Komorowska

Rozprawa doktorska

Powikłania kardiologiczne u chorych na nowotwór neuroendokrynny jelita cienkiego. Badanie retrospektywne.

Cardiac complications in patients with neuroendocrine neoplasms of the small intestine. Retrospective study.

Promotor: prof. dr hab. n. med. Mariola Pęczkowska
Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła

Praca doktorska wykonana w Katedrze Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
(Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie)

Olsztyn, 2024

Serdecznie dziękuję Pani Profesor Marioli Pęczkowskiej za opiekę merytoryczną, wszelkie cenne sugestie i rady, motywację do jak najszybszego ukończenia dysertacji oraz wsparcie w krytycznym patrzeniu na problematykę badawczą.

Dziękuję Panu Profesorowi Jarosławowi Ćwikle za poświęcony czas, pomoc, wszystkie uwagi i sugestie oraz ciągłe motywowanie do rozwoju naukowego.

Spis treści

Spis publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej 4
Opinia Komisji Bioetycznej 5
Ankieta pracy zawodowej i naukowej 7
Streszczenie 13
Summary 15
Wstęp 17
Wprowadzenie 17
Klasyfikacje nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego 18
Zespół rakowiaka i rakowiakowa choroba serca 19
Epidemiologia 20
Cele Badania 22
Cel główny: 22
Cele drugorzędowe: 22
Materiały i metody 23
Opis populacji 23
Metodologia 24
Metody statystyczne 25
Wyniki 26
Dyskusja 29
Wnioski 31
Piśmiennictwo 32
Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej 39
Oświadczenia współautorów publikacji 69

Spis publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej

1. **Konsek-Komorowska, S. J.**, Pęczkowska, M., Kolasińska-Ćwikła, A. D., Konka, M., Chrapowicki, E., & Ćwikła, J. B. (2022). Chromogranin A (CgA) as a biomarker in carcinoid heart disease and NETG1/G2 neuroendocrine neoplasms of the small intestine (SI-NENs) related carcinoid syndrome. *Medicina Clinica*, 159(2), 85–89. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.06.029
   [IF 3.9; MNiSW 40]

2. Pęczkowska, M., **Konsek-Komorowska, S. J.**, Kolasińska-Ćwikła, A. D., Konka, M., Michałowska, I., & Ćwikła, J. B. (2022). What do we know about carcinoid heart disease in the present era?. *Kardiologia Polska*, 80(10), 990–1001. https://doi.org/10.33963/KP.a2022.0222
   [IF 3.3; MNiSW 100]

3. **Konsek-Komorowska, S. J.**, Pęczkowska, M., Kolasińska-Ćwikła, A. D., Cichocki, A., Konka, M., Roszkowska-Purska, K., & Ćwikła, J. B. (2023). Analysis of Patients with NET G1/G2 Neuroendocrine Tumors of the Small Intestine in the Course of Carcinoid Heart Disease-A Retrospective Study. *Journal of Clinical Medicine*, 12(3), 790. https://doi.org/10.3390/jcm12030790
   [IF 3.9; MNiSW 140]

Łącznie IF 11.1; MNiSW 280

Artykuły przedstawiono w kolejności chronologicznej według daty wydania. Punktację podano według listy czasopism punktowanych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW), Impact Factor (IF) według Journal Citation Reports.

Opinia Komisji Bioetycznej

UCHWAŁA Nr 18/2018

Komisji Bioetycznej

przy Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

z dnia 10 maja 2018r.

w sprawie akceptacji programu badawczego

Na podstawie art. 29 ust. 2a ustawy z dnia 5 grudnia 1996r. o zawodzie lekarza (tekst jedn. Dz. U. z 2002r., Nr 21, poz. 204 z późn. zm.) oraz § 6 ust. 5 Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz tryb działania komisji bioetycznej (Dz. U. z 1999r., Nr 47, poz. 480), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 11 marca 2005r. w sprawie szczegółowych wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. Nr 57, poz. 500), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za rozpoczęcie badania klinicznego oraz Zarządzenia Rektora Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie nr 59/2010 z dnia 10 września 2010r. w sprawie powołania Komisji Bioetycznej.

Komisja Bioetyczna

w składzie określonym w załączniku Nr 1 do uchwały, na posiedzeniu w dniu 10 maja 2018r.:

• rozpatrzyła wniosek złożony w dniu 26.04.2018r. przez panią lek. Sonię Konsek – dotyczący akceptacji programu badawczego:

Powikłania kardiologiczne u chorych na nowotwór neuroendokrynny (neuroendocrine neoplasm) jelita cienkiego (midgut). Badanie retrospektywne

• zapoznała się z opinią opracowaną przez pana dr n. med. Wiesława Pestę

• po wysłuchaniu dodatkowych informacji udzielonych przez panią lek. Sonię Konsek

W wyniku przeprowadzonej dyskusji, rozpatrzeniu dokumentów (załącznik Nr 2 do uchwały) i głosowania (6 głosów za)

uchwala
co następuje:

§ 1

Wyraża się akceptację programu badawczego pt.: *Powikłania kardiologiczne u chorych na nowotwór neuroendokrynny (neuroendocrine neoplasm) jelita cienkiego (midgut). Badanie retrospektywne.*

§ 2

Komisja zobowiązuje badacza do realizacji zaleceń zawartych w Uchwale tutejszej Komisji podjętej w dniu 10.05.2018r.

§ 3

Komisja zobowiązuje badacza do:

1. Zgłoszenia zmian i odchyleń w protokole badania oraz wpływających na przebieg badania;
2. Raportowania ciężkich, nieoczekiwanych, niepożądanych działań produktu badanego;
3. Sporządzania rocznych i końcowych raportów z przebiegu eksperymentu oraz przyczynach przedwczesnego zakończenia badania.

§ 4

1. Od niniejszej uchwały przysługuje prawo wniesienia odwołania do Odwoławczej Komisji Bioetycznej w terminie 14 dni od jej doręczenia – za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie.
2. Odwołanie, o którym mowa w ust. 1 przysługuje:
   1) Podmiotowi zamierzającemu przeprowadzić eksperyment medyczny,
   2) Kierownikowi zakładu opieki zdrowotnej, w którym eksperyment medyczny ma być przeprowadzony.

§ 5

Uchwała wchodzi w życie z dniem podjęcia.

UNIWERSYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI
w Olsztynie
KOMISJA BIOETYCZNA
10-082 Olsztyn, al. Warszawska 30
tel. 89 524 53 04, tel./fax 89 524 53 07

PRZEWODNICZĄCA
KOMISJI BIOETYCZNEJ

prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska-Stankiewicz

Oświadczenie

Niezależna Komisja Biotyczna przy Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie oświadcza, że jej organizacja i działanie jest zgodne z Zasadami Prawidłowego Prowadzenia Badań Klinicznych GCP (Good Clinical Practice) i obowiązującymi przepisami.

Ankieta pracy zawodowej i naukowej

Edukacja

2009 - 2015	Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie Wydział Nauk Medycznych Kierunek lekarski
2015.07-08	2-miesięczne praktyki naukowe w Oddziale Chirurgii Ogólnej w Policlinico Universitario di Monserrato - Università degli Studi di Cagliari w Cagliari (Sardynia, Włochy) w ramach programu Erasmus +
2014.07/08	miesięczny staż naukowy o profilu kształcenia praktycznego w zakresie Ginekologii i Położnictwa oraz Pediatrii w HUPAA/UFAL: Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes w Maceio (Brazylia)
2013.09	praktyki w Ministerstwie Zdrowia w Departamencie Nauki i Szkolnictwa Wyższego, Departamencie Organizacji Ochrony Zdrowia, Departamencie Ubezpieczenia Zdrowotnego i Departamencie Zdrowia Publicznego
2013.07	miesięczny staż naukowy o profilu kształcenia praktycznego w zakresie Kardiochirurgii w Hospital Universitario de La Princesa w Madrycie (Hiszpania)

Praca

2016.12.01 - obecnie	Miejski Szpital Zespolony w Olsztynie Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych W trakcie specjalizacji w dziedzinie Chorób Wewnętrznych
2015 - obecnie	Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie Asystent - pracownik dydaktyczny (2021 – obecnie) - Collegium Medicum, Wydział Lekarski, Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Asystent - pracownik badawczy (2016-2020) Asystent - pracownik badawczo-dydaktyczny (2015-2016)
2021 - obecnie	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Olsztynie Zakład Medycyny Nuklearnej
2015.10.01 - 2016.10.31	Miejski Szpital Zespolony w Olsztynie - staż podyplomowy lekarza

Publikacje niewchodzące w skład rozprawy doktorskiej

1. **Konsek-Komorowska, S. J.,** & Pęczkowska, M. (2022). Carcinoid heart disease: An immense challenge despite medical and surgical advances. *Kardiologia Polska*, 80(11), 1163–1164. https://doi.org/10.33963/KP.a2022.0226
   Letter to the Editor
2. **Konsek-Komorowska, S. J.,** & Cygański, P. (2022). Hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: Eosinophilic-associated inflammatory conditions with a challenging diagnosis and treatment. *Kardiologia Polska*, 80(9), 961–963. https://doi.org/10.33963/KP.a2022.0172
   Letter to the Editor
3. **Konsek-Komorowska, S. J.,** Peczkowska, M., & Cwikła, J. B. (2022). Myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography with cadmium-zinc-telluride technology. *Nuclear Medicine Review. Central & Eastern Europe*, 25(2), 119–126. https://doi.org/10.5603/NMR.a2022.0025
   [IF 0.9; MNiSW 40]
4. Pęczkowska, M., & **Konsek-Komorowska, S. J.** (2022). Cardiac paraganglioma: A challenging diagnostic and treatment dilemma. *Kardiologia Polska*, 80(3), 378–379. https://doi.org/10.33963/KP.a2022.0022
   Letter to the Editor
5. **Konsek-Komorowska, S. J.**, Kolasińska-Ćwikła, A. D., Różański, J., Bartuś, K., Kuriata, J., Konka, M., Sitkowska-Rysiak, E., Michałowska, I., Florczak, E., Jaworska-Wilczyńska, M., Januszewicz, A., Hryniewiecki, T., Ćwikła, J. B., & Pęczkowska, M. (2022). Outcomes of cardiac surgical treatment for carcinoid heart disease. *Kardiologia Polska*, 80(2), 202–204.
   https://doi.org/10.33963/KP.a2021.0189
   [IF 3.3; MNiSW 100]
6. **Konsek-Komorowska, S. J.**, Cygański, P., & Rynkiewicz, A. (2022). Takotsubo cardiomyopathy triggered by a single dose of flecainide in patient with focal atrial tachycardia. *Acta Cardiologica*, 77(9), 848–851.
   https://doi.org/10.1080/00015385.2022.2030567
   [IF 1.6; MNiSW 40]

7. **Konsek-Komorowska, S. J.**, Cygański, P., & Rynkiewicz, A. (2021). More than the eye can see: Left ventricular global longitudinal strain assessment in patient with Takotsubo Cardiomyopathy within a 9-month follow-up. *Kardiologia Polska*, 79(7-8), 887–888. https://doi.org/10.33963/KP.a2021.0018
[IF 3.710; MNiSW 100]
8. **Konsek-Komorowska, S.J.**, Kolasińska-Ćwikła, A.D., Cichocki, A., Chrapowicki, E., Roszkowska-Purska, K., Nasierowska-Guttmejer, A., & Ćwikła, J.B. (2021). Value of somatostatin receptor scintigraphy in patients with appendiceal neuroendocrine neoplasms based on clinical follow-ups. *Polish Annals of Medicine*, 28(2), 116–121. https://doi.org/10.29089/2020.20.00143
[MNiSW 40]
9. Kolasińska-Ćwikła, A. D., **Konsek, S. J.**, Buscombe, J. R., Maciejkiewicz, K., Cichocki, A., Roszkowska-Purska, K., Sawicki, Ł., Tenderenda, M., & Cwikla, J. B. (2019). The Value of Somatostatin Receptor Scintigraphy (SRS) in Patients with NETG1/G2 Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms (p-NENs). *Nuclear Medicine Review. Central & Eastern Europe*, 22(1), 1–7.
https://doi.org/10.5603/NMR.a2018.0032
[MNiSW 40]
10. **Konsek, S.J.**, Ćwikła, J.B., & Targoński, R. (2018). Miejsce scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego metodą SPECT we współczesnej kardiologii. W: A. Doboszyńska, S. Ejdys (red. nauk.). *Pulmonologiczno-Kardiologiczne Przypadki Kliniczne* (s. 72-80). Olsztyn: Pracownia Wydawnicza ElSet.
[MNiSW 5]
11. Malarkiewicz, M., **Konsek, S.J.**, Dziamałek, P.A., & Wasilewski, G. (2016). Left atrial myxoma in a patient with atrial fibrillation following ischemic stroke – Case report. *Polish Annals of Medicine*, 23(2), 147–150.
https://doi.org/10.1016/j.poamed.2016.03.003
[MNiSW 14]
12. Malarkiewicz, M., Dziamałek, P.A., & **Konsek, S.J**. (2016). Infekcyjne zapalenie wsierdzia o etiologii Staphylococcus lugdunensis. *Folia Cardiologica*, 11(2), 149–151. https://doi.org/10.5603/FC.2016.0021
[MNiSW 9]

13. Malarkiewicz, M., Dziamałek, P.A., & **Konsek, S.J.** (2015). Myocardial infarction as a first clinical manifestation of hyperthyroidism. *Polish Annals of Medicine*, 22(2), 139–142. https://doi.org/10.1016/j.poamed.2015.03.007
[MNiSW 14]

Łącznie IF 9.51; MNiSW 402

Doniesienia i wystąpienia naukowe

1. **Konsek-Komorowska S**, Pęczkowska M, Kolasińska-Ćwikła A, Cichocki A, Roszkowska-Purska K, Ćwikła JB. Evaluation of Overall Survival (OS) in Patients with NETG1/G2 Neuroendocrine Neoplasms of the Small Intestine (SI-NENs). 17th Annual Conference of the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), 11-13 marzec 2020, Virtual Conference.
2. Michałowska I, Kolasinska-Cwikla A, Cwikła JB, Konka M, **Konsek S**, Kwiatek P, Pęczkowska M. Przydatność tomografii komputerowej w ocenie rakowiakowej choroby serca – doniesienia wstępne. 42 Zjazd Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego, 06-08.06.2019, Gdańsk, Polska.
3. **Konsek SJ**, Kolasińska-Ćwikła AD, Ćwikła JB, Kidd M, Buscombe JR, Bodei L, Cichocki A, Roszkowska-Purska K, Lewczuk-Myslińska A, Modlin IM. Usefulness of Somatostatin Receptor Scintigraphy (SRS) in Patients with NETG1/G2 Neuroendocrine Neoplasms of the Small Intestine (SI-NENs). 16th Annual Conference of the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), 06-08 marzec 2019, Barcelona, Hiszpania.
4. Łowczak A, Kolasińska-Ćwikła AD, Ćwikła JB, Lewczuk A, Rzepko R, Roszkowska-Purska K, **Konsek S**, Łowczak M, Łowczak MA, Doboszyńska A. Evaluation of OS and PFS in Patients with Pulmonary Neoplasms Including LCNEC and NECG3. 16th Annual Conference of the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), 06-08 marzec 2019, Barcelona, Hiszpania.
5. **Konsek SJ**, Kolasińska-Ćwikła A, Lewczuk A, Kidd M, Buscombe JR, Bodei L, Cichocki A, Roszkowska-Purska K, Ćwikła JB, Modlin IM. The value of somatostatin receptor scintigraphy (SRS) in patients with NETG1/G2 neuroendocrine neoplasms of the small intestine (SI-NENs). 18th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 13-17 październik 2018, Dusseldorf, Niemcy.

6. **Konsek SJ**, Ćwikła JB. Diagnostyka choroby wieńcowej za pomocą SPECT. III Ogólnopolska Konferencja Naukowa Pulmonologiczno-Kardiologiczne Przypadki Kliniczne, 28-29 września 2018, Olsztyn.
7. Ćwikła JB, **Konsek SJ**, Zgliczyński W, Lewczuk-Myślicka A, Kolasińska-Ćwikła A. Zespół Cushinga w przebiegu atypowego rakowiaka płuc. III Ogólnopolska Konferencja Naukowa Pulmonologiczno-Kardiologiczne Przypadki Kliniczne, 28-29 września 2018, Olsztyn.
8. **Konsek SJ**, Kolasińska-Ćwikła AD, Lewczuk A, Kidd M, Buscombe JR, Bodei L, Cichocki A, Modlin IM, Ćwikla JB. Wartość Scyntygrafii Receptorów Somatostatynowych (SRS) z wykorzystaniem 99mTc HYNICTOC u chorych na nowotwór neuroendokrynny wyrostka robaczkowego (ANEN). XVI Zjazd Polskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej, 23-26.05.2018, Szczecin.
9. **Konsek SJ**, Kolasińska-Ćwikła AD, Maciejkiewicz K, Chmielowiec M, Cichocki A, Nasierowska-Guttmejer A, Tenderenda M, Ćwikła JB. Wartość Scyntygrafii Receptorów Somatostatynowych (SRS) z wykorzystaniem 99mTc HYNICTOC u chorych na nowotwór neuroendokrynny trzustki NET G1/G2. XVI Zjazd Polskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej, 23-26.05.2018, Szczecin.
10. **Konsek SJ**, Kolasinska-Cwikla A, Lewczuk A, Kidd M, Buscombe JR, Bodei L, Cichocki A, Cwikla JB, Modlin I. Value of Somatostatin Receptor Scintygraphy (SRS) in Patients with Appendiceal Neuroendocrine Neoplasms (ANEN) Base on Clinical Follow-Up and Results of NETest. 15th Annual Conference of the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), 07-09 marzec 2018, Barcelona, Hiszpania.
11. Michałowska I, Kolasinska-Cwikla A, Cwikła JB, Konka M, Kwiatek P, **Konsek SJ**, Pęczkowska M. Carcinoid Heart Disease - Diagnostic Usefulness of Cardiac Computed Tomography – A Pilot Study. 15th Annual Conference of the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), 07-09 marzec 2018, Barcelona, Hiszpania.
12. **Konsek SJ**, Kolasinska-Cwikla A, Lewczuk A, Sawicki L, Kidd M, Cichocki A, Nasierowska-Guttmejer A, Tenderenda M, Cwikla JB, Modlin IM. The Value of Somatostatin Receptor Imaging (SRI) in Patients with NENG1/G2 Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms (pNENs), Based on Pathological and Clinical Follow-up. Presentation within session: Clinical Oncology: Walk the Theranostic Way of Life! Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 21-25 październik 2017, Wiedeń, Austria.

13. **Konsek SJ**, Franecka M, Lowczak M, Kolasinska-Cwikla A, Lewczuk A, Kidd M, .Nasierowska-Guttmejer A, Tenderenda M, Cwikla JB, Modlin IM. The Value of Somatostatin Receptor Imaging (SRI) in Patients with Broncho-Pulmonary Carcinoids (BPCs) including Large Cell NEC Base on Pathological and Clinical Follow-up. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 21-25 październik 2017, Wiedeń, Austria.
14. **Konsek SJ**, Ćwikła JB, Targoński R. Miejsce scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego metodą SPECT we współczesnej kardiologii. II Ogólnopolska Konferencja Naukowa Pulmonologiczno-Kardiologiczne Przypadki Kliniczne, 29-30 września 2017, Olsztyn.
15. **Konsek SJ**, Kolasinska-Cwikla A, Lewczuk A, Kidd M, Cichocki A, Sawicki L, Nasierowska-Guttmejer A, Tenderenda M, Cwikla JB, Modlin I. Value of Somatostatin Receptor Imaging (SRI) in Patients with Appendiceal Neuroendocrine Neoplasms (ANEN) Base on Clinical Follow-Up. 14th Annual Conference of the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), 08-10 marzec 2017, Barcelona, Hiszpania.
16. Nowicki ML, **Konsek SJ**, Jaskiewicz L, Mol M, Sankowski A, Buscombe JR, Bodei L, Mikolajczak R, Cwikla JB. Long term survival analysis after i.a. 90Y-DOTATATE PRRT, in patients with non-resectable, advance progressive liver dominant neuroendocrine neoplasms. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 10-14 październik 2015, Hamburg, Niemcy.
17. Dziamałek PA, Jaśkiewicz J, **Konsek SJ**. Schizofrenia paranoidalna vs. zespół psychotyczny w przebiegu uzależnienia od substancji psychoaktywnych - case report. I Międzynarodowa Studencka Konferencja Psychiatryczna Pt. „Ciało i Umysł", 18.04.2015 Katowice.
18. Śliwiński P, **Konsek S**. Zaburzenia rytmu serca jako manifestacja toczącej się infekcji zębopochodnej – case report. XXVIII Ogólnopolska Studencka Konferencja Kardiologiczna w Gdańsku, 24.05.2014.
19. Malarkiewicz E, **Konsek S**, Bielesz K, Plutowski D, Strzelczyk W, Majda K, Makulska A, Winiarska A, Żakiewicz A, Wojtowicz A, Jęczmionka A. Dlaczego i jak długo pacjenci z zawałem serca zwlekają z wezwaniem pogotowia ratunkowego?. XLII Międzynarodowego Seminarium Kół Naukowych w Olsztynie, 21-22.05.2013, Olsztyn, Polska.

Streszczenie

Nowotwory neuroendokrynne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe są zbiorem różnorakich nowotworów pochodzących z komórek rozproszonego systemu neuroendokrynnego, wśród których najczęściej występują nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego. Rakowiakowa choroba serca jest główną przyczyną zgonów u chorych z rozpoznanym zespołem rakowiaka.

Przedstawiony cykl prac podejmuje problematykę związaną z powikłaniami kardiologicznymi u chorych na nowotwór neuroendokrynny jelita cienkiego. Celem głównym była identyfikacja możliwych czynników prognostycznych rozwoju zespołu rakowiaka i rakowiakowej choroby serca oraz wpływających na całkowity czas przeżycia chorych.

Do badania retrospektywnego włączono 351 chorych z rozpoznaniem histopatologicznym guza neuroendokrynnego jelita cienkiego, wśród których u 275 pacjentów potwierdzono wysokozróżnicowane nowotwory neuroendokrynne NET G1 i NET G2, u 108 chorych rozpoznano zespół rakowiaka, a u 28 chorobę rakowiakową serca.

Analizę całkowitego przeżycia chorych oceniano na podstawie estymatora limitu iloczynowego (estymator funkcji przeżycia) Kaplan-Meier'a, a wartości rokowniczej między innymi wybranych badań laboratoryjnych, wybranych elementów badań diagnostycznych potencjalnie mających wpływ na całkowite przeżycie chorych analizowano za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

W przeprowadzonej analizie jednoczynnikowej stwierdzono, że brak resekcji guza pierwotnego był istotnie związany z gorszym całkowitym przeżyciem u wszystkich pacjentów z nowotworem neuroendokrynnym jelita cienkiego NET G1 i NET G2 (n=275), u pacjentów bez zespołu rakowiaka i choroby rakowiakowej serca (n=167), u pacjentów z zespołem rakowiaka (n=108) i również u pacjentów z chorobą rakowiakową serca (n=28).

Wymianę zastawki trójdzielnej przeprowadzono u sześciu analizowanych pacjentów z chorobą rakowiakową serca i u 66% z nich objawy niewydolności serca uległy poprawie.

Analiza stężenia chromograniny A wśród chorych z zespołem rakowiaka wykazała istotny związek między początkowym i maksymalnym odnotowanym podczas obserwacji stężeniem CgA i całkowitym czasem przeżycia. Całkowity czas przeżycia pacjentów z zespołem rakowiaka i z początkowym oraz maksymalnym stężeniem CgA poniżej mediany przedstawionej jako krotność górnej granicy normy był istotnie statystycznie związany z dłuższym całkowitym czasem przeżycia.

Uzyskane w badaniu retrospektywnym wyniki sugerują, że podwyższone stężenie

chromograniny A jest związane z aktywnym procesem chorobowym u pacjentów z nowotworem neuroendokrynnym jelita cienkiego oraz wiąże się z gorszym całkowitym czasem przeżycia u chorych z zespołem rakowiaka.

Ponadto odnotowywany dłuższy całkowity czas przeżycia u chorych po przebytej resekcji guza pierwotnego, może sugerować, że jeśli jest to możliwe należy rozważyć leczenie zabiegowe.

Operacja kardiochirurgiczna w chorobie rakowiakowej serca wiąże się z wysokim ryzykiem, ale może być korzystna ze względu na redukcję objawów klinicznych choroby.

Słowa kluczowe: rakowiakowa choroba serca, zespół rakowiaka, nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego

Summary

Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) are a collection of various neoplasms originating from cells of the diffuse neuroendocrine system, among which the most common are neuroendocrine neoplasms of the small intestine. Carcinoid heart disease is the main cause of death in patients diagnosed with carcinoid syndrome.

The presented series of papers deals with the issues related to cardiac complications in patients with neuroendocrine neoplasms of the small intestine. The main objective was to identify possible prognostic factors for the development of carcinoid syndrome and carcinoid heart disease, as well as factors influencing the overall survival of patients.

The retrospective study included 351 patients with histopathologically diagnosed neuroendocrine neoplasm of the small intestine, among whom 275 patients were diagnosed with well-differentiated neuroendocrine neoplasms NET G1 and NET G2, 108 patients were diagnosed with carcinoid syndrome, and 28 patients with carcinoid heart disease.

The analysis of the overall survival of patients was assessed on the basis of the Kaplan-Meier estimator as the product limit estimator (estimator of the survival function), and the prognostic value of selected laboratory tests, selected elements of diagnostic tests potentially affecting the overall survival of patients were analyzed using the Cox proportional hazards model.

Univariate analysis revealed that no primary tumor resection was significantly associated with worse overall survival in all patients with NET G1 and NET G2 small intestine neuroendocrine tumors (n=275), in patients without carcinoid syndrome and carcinoid heart disease (n=167), in patients with carcinoid syndrome (n=108) and also in patients with carcinoid heart disease (n=28).

Tricuspid valve replacement was performed in six analyzed patients with carcinoid heart disease, and in 66% of them, symptoms of heart failure improved.

The analysis of chromogranin A concentration in patients with carcinoid syndrome showed a significant relationship between the initial and maximal CgA concentration noted during observation and overall survival. Overall survival for patients with carcinoid syndrome with baseline and maximum CgA levels below the median showed as the upper limit of normal was statistically significantly associated with longer overall survival.

The results obtained in a retrospective study suggest that elevated levels of chromogranin A are associated with an active disease process in patients with neuroendocrine neoplasm of

the small intestine and are associated with poorer overall survival in patients with carcinoid syndrome.

In addition, the longer overall survival observed in patients after resection of the primary tumor may suggest that, surgical treatment should be considered if possible.

Cardiac surgery in carcinoid heart disease is associated with high risk, but may be beneficial due to the reduction of clinical symptoms of the disease.

Keywords: carcinoid heart diseasecarcinoid syndromeneuroendocrine neoplasms of the small intestine

Wstęp

Wprowadzenie

Nowotwory neuroendokrynne (NENs – neuroendocrine neoplasms) stanowią stosunkowo rzadką, heterogenną grupę rozmaitych nowotworów, których punktem wyjścia są wyspecjalizowane komórki neuroendokrynne zlokalizowane w całym ciele. Nowotwory żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP–NENs - gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms) stanowią około 70% wszystkich NENs, a około 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego. Pochodzą z rozproszonego systemu neuroendokrynnego (DES, diffuse endocrine system) obecnego w układzie pokarmowym i trzustce. Dodatkową grupę stanowią nowotwory neuroendokrynne wywodzące się z układu oddechowego, a mianowicie rakowiaki oskrzeli i płuc (broncho-pulmonary carcinoids - BPCs), których częstość występowania wynosi około 25%. Poza wymienionymi powyżej grupami występują jeszcze nowotwory neuroendokrynne, które pochodzą z komórek zwojów nerwowych oraz rdzenia nadnercza objęte wspólną grupą zmian o typie przyzwojaków oraz guza chromochłonnego [1-5].

Do chwili obecnej w terminologii GEP-NENs występuje termin „rakowiak", który jest aktualnie zarezerwowany dla nowotworów pochodzących z jelita cienkiego zwłaszcza z odcinka midgut prajelita [4].

GEP-NENs mogą być hormonalnie czynne, bądź nie wydzielać hormonów i/lub amin biogennych. Nowotwory neuroendokrynne nieczynne hormonalnie stosunkowo rzadko wywołują objawy kliniczne choroby, a co za tym idzie, często stwarzają trudności diagnostyczne.

Najczęstszym zespołem objawów klinicznych związanych z czynnością hormonalną NEN jelita cienkiego jest zespół rakowiaka. Postać klasyczna jest zależna głównie od nadmiernego wydzielania serotoniny i/lub innych związków o aktywności biologicznej, które są metabolizowane przez wątrobę i płuca. Serotonina, która jest wydzielana do krążenia wrotnego jest metabolizowana w wątrobie i nie wywołuje objawów klinicznych. Objawy występują w przypadku, gdy serotonina i inne aminy biogenne są wydzielane bezpośrednio do krążenia systemowego przez guz pierwotny lub przerzuty. To tłumaczy występowanie u większości pacjentów objawów zespołu rakowiaka w momencie stwierdzania przerzutów w wątrobie, gdyż nadmierne wydzielanie przerasta możliwości metabolizmu [2,6,7].

Klasyfikacje nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego

Od 2000 roku GEP-NENs zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynnych (ENETS, European Neuroendocrine Tumor Society) są rozpoznawane na podstawie oceny typu komórki i lokalizacji narządowej, typu histologicznego z uwzględnieniem ich stopnia zróżnicowania i stopnia histologicznej dojrzałości (G, grading) oraz stopnia zaawansowania patomorfologicznego (pTNM) i stopnia zaawansowania klinicznego (S, staging). Jako najistotniejszą cechę histopatologiczną według ENETS przyjęto stopień histologicznej dojrzałości nowotworu (G) oceniany na podstawie indeksu proliferacyjnego Ki-67 i liczby figur podziału. Zgodnie z Evidance Based Medicine stanowi on istotną wartość prognostyczną i predykcyjną w leczeniu chorych na NEN przewodu pokarmowego. Stopień histologicznej dojrzałości nowotworu jest niezależnym parametrem dzielącym NEN na trzy grupy w zależności od spodziewanego przebiegu klinicznego choroby o: niskiej (G1), średniej (G2) i wysokiej (G3) złośliwości. Kryteria oceny cechy G początkowo były zdefiniowane przez ENETS w 2006 roku (4,8) zostały następnie przyjęte przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, World Health Organization), co umożliwiło w 2010 roku wdrożyć zintegrowany system oceny stopnia histologicznej dojrzałości NEN według wytycznych ENETS/WHO [9]. Według ENETS/WHO 2010 cecha G była oceniana na podstawie dwóch kryteriów, pierwszym była aktywność mitotyczna/liczba figur podziału, drugim był indeks proliferacyjny Ki-67 wyrażony w procentach, określony metodą immunohistochemiczną za pomocą przeciwciała MIB1. W przypadku występowania różnic przy zastosowaniu obu kryteriów, jako preferencyjny używa się Ki-67 [4,10]. Zgodnie z powyższą klasyfikacją wyodrębniono dwie główne kategorie GEP-NENs, które wykazywały różnice w przebiegu klinicznym, jak również w leczeniu. Do pierwszej grupy zaliczono wysokozróżnicowane nowotwory neuroendokrynne NET G1 i NET G2 (well differentiated neuroendocrine tumors, G1 i G2) z Ki-67 $\leq$ 20%, do drugiej niskozróżnicowane nowotwory neuroendokrynne G3 (poorly differentaited neuroendocrine neoplasms G3) czyli raki neuroendokrynne (neuroendocrine carcinoma, NEC) z Ki-67 powyżej 20 % [4,8,10].

Klasyfikację opisaną powyżej zaktualizowano w 2017, a następnie w 2019 roku i obowiązuje ona obecnie. Podział NENs według 8 wydania zaleceń American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) oraz klasyfikacji WHO z 2019 roku przedstawia tabela poniżej (Tabela 1) [4,9,11,12].

NOWOTWORY NEUROENDOKRYNNE, NEN				
Indeks proliferacyjny Ki-67 < 20%		Indeks proliferacyjny Ki-67 > 20%		Indeks proliferacyjny - zmienny
NET G1	**NET G2**	**NET G3**	**NEC**	**MiNEN**
Wysokozróżnicowane			Niskozróżnicowane	Wysoko- lub niskozróżnicowane
Ki-67 < 3%	Ki-67 od 3% do 20%	Ki-67 >20%	— raki wielkokomórkowe (LCNEC) — raki drobnokomórkowe (SCNEC)	mieszane nowotwory

Tabela 1. Podział NEN według klasyfikacji AJCC/UICC i WHO z 2019 roku [4,11,12]**.**

Zespół rakowiaka i rakowiakowa choroba serca

Zespół rakowiaka jest najczęściej występującym zespołem związanym z czynnością hormonalną guzów neuroendokrynnych. Został opisany w 1954 roku, 52 lata później niż insulinoma i 1 rok wcześniej niż zespół Zollingera-Ellisona, jako zespół ujawniający się w przebiegu nadmiernego wydzielania serotoniny przez NEN jelita cienkiego [13].

Objawy kliniczne zespołu rakowiaka występują ze strony różnych narządów i układów. W obrębie skóry może pojawiać się napadowe zaczerwienienie, które należy do jednych z głównych manifestacji choroby, teleangiektazje, a także pelagra, wynikająca z niedoboru witaminy PP. Pelagra jest wynikiem nadmiernego zużycia tryptofanu do produkcji serotoniny przez nowotwór. Dodatkowo często stwierdza się objawy ze strony przewodu pokarmowego takie jak biegunka wydzielnicza, niecharakterystyczne lub o charakterze kolki bóle brzucha, układu oddechowego - najczęściej napadowy skurcz oskrzeli oraz układu ruchu - bóle kostno-stawowe, miopatie. Na szczególną uwagę zasługują objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego, do których zalicza się najczęściej manifestacje choroby spowodowane przez zajęcie zastawki trójdzielnej i/lub pnia płucnego, zdecydowanie rzadziej zastawki mitralnej i aorty [2,6].

W wielu przypadkach przyczyną zgonów u pacjentów z zespołem rakowiaka jest rakowiakowa choroba serca (CHD, carcinoid heart disease), która według badań epidemiologicznych najczęściej jest stwierdzana u chorych z NEN jelita cienkiego. W większości przypadków cechuje się występowaniem płytkowych zgrubień tkanki włóknistej

na zastawkach prawego serca, które najczęściej przyczyniają się do powstania niedomykalności zastawki trójdzielnej (najczęstsza wada) i/lub stenozy/niedomykalności zastawki płucnej [4,6,14,15].

U niewielu chorych (poniżej 10%) stwierdza się zajęcie lewego serca. Jest to związane z inaktywacją serotoniny w układzie naczyniowym płuc, co uniemożliwia dotarcie hormonów do lewej strony serca. Choroba rakowiakowa lewego serca dotyczy głównie chorych z rozpoznanym NEN płuca, ale także może wystąpić w przypadku współistnienia przetrwałego otworu owalnego (wada ta jest częstsza u chorych z zespołem rakowiaka i rakowiakową chorobą serca), w przypadku rakowiaka jajnika lub w przypadku znacznie zaawansowanych postaci nowotworu, kiedy ilość wydzielanej serotoniny przekracza możliwości dezaktywacyjne krążenia płucnego [16-18].

Rakowiakowa choroba serca może dotyczyć 20-40% chorych z zespołem rakowiaka i początkowo nie dawać charakterystycznych dla prawokomorowej niewydolności serca objawów [15-19]. Wartości ciśnienia tętniczego krwi mogą wykazywać bardzo duże wahania w ciągu doby, co jest związane ze zmienną ilością wydzielanych do krążenia systemowego substancji biogennych. W związku z powyższym obraz kliniczny rakowiakowej choroby serca w jej początkowym okresie jest traktowany jako niecharakterystyczny, a co za tym idzie jej bezobjawowa bądź skąpoobjawowa postać wpływa na opóźnienie diagnozy i na wdrożenie stosownego leczenia w odpowiednim czasie. U wielu chorych rozpoznanie jest stawiane dopiero wtedy, gdy choroba jest już zaawansowana [4,6,14,15]. Aktualnie w diagnostyce CHD wykorzystuje się badanie echokardiograficzne oraz uznaje się za istotne oznaczanie peptydów natriuretycznych, szczególnie peptydu natriuretycznego typu B, kwasu 5-hydroksyindolooctowego w moczu i chromograniny A [15,20–22].

Epidemiologia

Według ostatnich badań występowanie GEP-NENs ma tendencję wzrostową, prawdopodobnie z racji posiadania większej wiedzy na temat biologii komórki neuroendokrynnej oraz szybkiego rozwoju technik obrazowania pozwalających uzyskać wysokiej jakości i rozdzielczości obrazy, które umożliwiają detekcję pierwotnej zmiany. Niemniej jednak, ponad 50% GEP-NENs stanowią nowotwory znajdowane incydentalnie podczas zabiegu operacyjnego szczególnie w jelicie cienkim i w wyrostku robaczkowym oraz w przypadku występowania przerzutów odległych, głównie do wątroby. Zapadalność

na GEP-NENs zwiększyła się w ostatnich latach prawie dwukrotnie, a ognisko pierwotne nowotworu najczęściej odnotowywano w jelicie cienkim (37,4%) [3,4]. W niektórych badaniach zaobserwowano niewielką przewagę występowania NEN jelita cienkiego wśród mężczyzn (5,35/100 000/ /rok) w porównaniu z kobietami (4,76/100 000/rok) [4].

W literaturze występują różnice w danych dotyczących częstości występowania zespołu rakowiaka u pacjentów chorych na nowotwór neuroendokrynny. Według analizy przeprowadzonej przez Soga J. et al. do której włączono 8876 pacjentów, zespół rakowiaka stwierdzono u 8% pacjentów [23]. Na podstawie amerykańskiej bazy danych Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), która zawiera dane z lat 2000–2011, zespół rakowiaka stwierdzono u 19% z 9512 pacjentów powyżej 65 roku życia [24]. Warto zaznaczyć, że w porównaniu z rokiem 2000, w 2011 roku odnotowano wzrost częstości występowania zespołu rakowiaka o 72% (11% w 2000 roku, 19% w 2011) [25,26].

Na przestrzeni lat wielokrotnie udokumentowano, że na częstość występowania zespołu rakowiaka ma znaczący wpływ lokalizacja ogniska pierwotnego nowotworu neuroendokrynnego. Dzięki analizie starszych badań odnotowano, że zespół rakowiaka był rzadko stwierdzany u pacjentów chorych na nowotwór neuroendokrynny dwunastnicy, odbytu, ośrodkowego układu nerwowego, żołądka (typ 1), okrężnicy, wyrostka robaczkowego (<1%), natomiast więcej niż osiem razy częściej występował w przypadku innych lokalizacji między innymi, gdy nowotwór znajdował się w jelicie cienkim, układzie oddechowym, żołądku (typ 3), uchyłku Meckel'a [23,26,27].

Częstość występowania choroby rakowiakowej serca szacowana u pacjentów z zespołem rakowiaka waha się od 3 do 66 procent [15,20,28–30], ale w ostatnich badaniach wykazuje tendencję do zmniejszania się [20]. Może to wynikać ze zwiększonego obecnie powszechnie stosowania w leczeniu guzów neuroendokrynnych analogów somatostatyny i ich wpływu na poziom krążącej serotoniny, a także z udoskonalenia technik diagnostycznych i chirurgicznych [31–33].

Pellikka i in. (16) stwierdzili, że większość przypadków CHD wiąże się z SI-NEN (72%), a następnie z nowotworami płuc, jelita grubego, trzustki i wyrostka robaczkowego [16]. Według ostatnich badań Mayo Clinic choroba rakowiakowa serca występuje rzadko u osób z NEN oskrzelowo-płucnym (1%) [34].

Cele Badania

Cel główny:

Celem podjętego badania retrospektywnego była identyfikacja czynników prognostycznych rozwoju zespołu rakowiaka i rakowiakowej choroby serca (CHD) oraz analiza powikłań kardiologicznych u chorych na nowotwór neuroendokrynny jelita cienkiego.

Cele drugorzędowe:

1. Charakterystyka i ocena częstości występowania objawów zespołu rakowiaka i rakowiakowej choroby serca u chorych na nowotwór neuroendokrynny jelita cienkiego.
2. Analiza przeżycia całkowitego chorych z nowotworem neuroendokrynnym jelita cienkiego NET G1 i NET G2, w szczególności z chorobą rakowiakową serca.
3. Analiza stężenia chromograniny A (CgA, chromogranin A) u chorych z rozpoznanym zespołem rakowiaka i rakowiakową chorobą serca.
4. Analiza danych medycznych pacjentów z chorobą rakowiakową serca, uwzględniająca charakterystykę guza, leczenie radykalne/paliatywne/zabiegowe, wyniki badań dodatkowych (między innymi badań echokardiograficznych, stężenia kwasu 5-hydroksyindolooctowego w moczu, chromograniny A).

Materiały i metody

Opis populacji

Badaniem objęto pacjentów z rozpoznaniem histopatologicznym guza neuroendokrynnego jelita cienkiego w stopniu klinicznego zaawansowania I-IV, którzy byli diagnozowani i leczeni od 1 stycznia 2004 do 31 grudnia 2019 w ośrodkach onkologicznych zlokalizowanych w Polsce. Pacjenci leczeni byli radykalnie, paliatywnie lub objawowo. Pacjenci, którzy zostali włączeni do analizy spełniali kryteria:

- Osoby powyżej 18. roku życia, niezależnie od płci.
- Chorzy z potwierdzonym patologicznie NEN jelita cienkiego na podstawie badania histopatologicznego.
- Chorzy z NET G1 i NET G2 jelita cienkiego bez wcześniejszego leczenia lub po rozpoznaniu i leczeniu radykalnym.
- Chorzy z zaawansowanym, nieresekcyjnym NET G1 i NET G2 jelita cienkiego przed, w trakcie oraz po zakończonym leczeniu niezależnie od zastosowanego leczenia.
- Chorzy z zaawansowanym niesekrecyjnym lub sekrecyjnym (hormonalnie czynny) NET G1 i NET G2 jelita cienkiego z zachowaną lub bez zachowanej ekspresji receptorów somatostatynowych (SST), będący oceniani w badaniach strukturalnych celem identyfikacji pierwotnego ogniska przed zastosowaniem odpowiedniego leczenia, jak również w celu oceny rzeczywistego stopnia klinicznego zaawansowania (staging) oraz w trakcie klinicznej obserwacji chorego.
- Chorzy z potwierdzonym NET G1 i NET G2 jelita cienkiego będący oceniani w badaniach strukturalnych i leczeni z powodu NEN, niezależnie od stanu klinicznego oraz stanu sprawności fizycznej (PS) na podstawie WHO/ECOG.

Metodologia

Analizie retrospektywnej poddano 351 chorych z potwierdzonym w badaniu patomorfologicznym NEN jelita cienkiego. Do badania włączono 275 chorych z NET G1 i NET G2 jelita cienkiego, którzy byli diagnozowani, leczeni, a następnie monitorowani pod względem przebiegu choroby. U wszystkich chorych, którzy zostali włączeni do analizy, diagnoza patomorfologiczna zawierała stopień patologicznego zaawansowania pTNM według kryteriów ENETS i/lub TNM AJCC/UICC (z określeniem roku edycji), typ nowotworu według klasyfikacji WHO (z określeniem roku edycji), stopień histologicznej dojrzałości (G) według wytycznych ENETS/WHO i/lub AJCC/UICC Cancer Staging (z określeniem edycji). Cechę G opracowano na podstawie oceny indeksu proliferacyjnego Ki-67.

Analizie poddano 108 chorych z NET jelita cienkiego ze stwierdzonym na podstawie obrazu klinicznego oraz badań dodatkowych zespołem rakowiaka oraz 28 pacjentów, u których zdiagnozowano rakowiakową chorobę serca.

U tych chorych dokonano analizy początkowych objawów klinicznych choroby (w tym zespołu rakowiaka i rakowiakowej choroby serca) oraz wyników badań dodatkowych obejmujących badania laboratoryjne, obrazowe i radioizotopowe. Analizie poddano badania laboratoryjne takie jak stężenie chromograniny A (CgA, chromogranin A), oznaczanie dobowego wydalania metabolitu serotoniny — kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid) w moczu (przy zachowaniu odpowiedniej diety), stężenie N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide). Dodatkowo poddano analizie wyniki badań obrazowych tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (RM) oraz diagnostyka radioiztopowa - scyntygrafia receptorów somatostatynowych (SRS, somatostatin receptor scintygraphy). Ponadto przeanalizowano wyniki badań echokardiograficznych.

Poza tym poddano ocenie czas (dni/miesiące/lata) od momentu wykrycia NET G1 i NET G2 jelita cienkiego i rozwinięcia pełnoobjawowego zespołu rakowiaka i rakowiakowej choroby serca.

Metody statystyczne

Pacjenci włączeni do badania retrospektywnego byli analizowani pod kątem występowania zespołu rakowiaka oraz rakowiakowej choroby serca, czasu od momentu wykrycia NET jelita cienkiego i rozwinięcia pełnoobjawowego zespołu rakowiaka i/lub rakowiakowej choroby serca.

- W badaniu normalności rozkładu zmiennych ciągłych został wykorzystany test Kolmogorov-Smirnov.
- Zmienne ciągłe w przypadku gdy rozkład nie był normalny przedstawiono jako wartości średnie, mediana (zakres wartości) oraz SD.
- Analiza całkowitego przeżycia chorych (OS – overall survival) przeprowadzono na podstawie estymatora limitu iloczynowego (estymator funkcji przeżycia) Kaplan-Meier'a z analizą między grupową za pomocą testu Cox-Mantel'a.
- Ocena wartości rokowniczej między innymi wybranych badań laboratoryjnych, wybranych elementów badań diagnostycznych potencjalnie mających wpływ na całkowite przeżycie (OS) chorych analizowano za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.
- We wszystkich przypadkach $P<0,05$ przyjęto jako istotne statystycznie.
- Porównanie między grupami chorych z zespołem rakowiaka bez rozpoznanej rakowiakowej choroby serca i z zespołem rakowiaka oraz rozpoznaną rakowiakową chorobą serca przedstawiono z wykorzystaniem testu Cox-Mantel'a ($P<0,05$, przyjęto jako statystycznie istotne).

Wyniki

- Mediana całkowitego czasu przeżycia (OS) w grupie pacjentów z zespołem rakowiaka (n=108) wyniosła 72,9 miesiąca dla wszystkich pacjentów (przedział ufności (CI) ±95% 61,5–89,3), 73,0 miesiące dla pacjentów z zespołem rakowiaka (bez choroby rakowiakowej serca) (n = 80) (CI ±95 % 61,2–96,7) i 59,4 miesięcy dla pacjentów z chorobą rakowiakową serca (n = 28) (CI ±95% 49,0–93,3).
- Guzy pT3 i pT4 były najczęściej obserwowane u chorych z NET G2 jelita cienkiego.
- Przerzuty odległe (M) i stopień zaawansowania klinicznego IV stwierdzono u 96% chorych na CHD.
- Najczęstsze choroby współistniejące, które obserwowano u pacjentów z CHD to nadciśnienie tętnicze (68%), cukrzyca (14%), hiperlipidemia (14%), przewlekła choroba nerek (14%), niedoczynność tarczycy (14%), migotanie przedsionków (11%) i przewlekła obturacyjna choroba płuc (7%).
- Chorzy z rakowiakową chorobą serca mieli stwierdzoną na podstawie badania echokardiograficznego niedomykalność zastawki trójdzielnej, umiarkowaną (36%) lub ciężką (64%) i charakterystyczne dla CHD anomalie płatków zastawki. 54% analizowanych pacjentów z CHD miało niedomykalność zastawki płucnej, która była łagodna (32%), umiarkowana (7%) lub ciężka (14%).
- Typowe i dominujące objawy prawostronnej niewydolności serca, takie jak duszność, zmęczenie i obrzęki obwodowe, występowały u pacjentów z postępującą chorobą rakowiakową serca.
- U 21% analizowanych pacjentów z CHD wykonano wymianę zastawki trójdzielnej, u jednego współistniejącą wymianę zastawki płucnej, a u jednego wymianę zastawki mitralnej. Objawy niewydolności serca uległy poprawie u 66% pacjentów poddanych zabiegom kardiochirurgicznym.
- Mediana maksymalnego stężenia kwasu 5-hydroksyindoloctowego w moczu (u5-HIAA) u pacjentów z CHD (n=26), podana jako krotność górnej granicy normy (GGN) wynosiła 31,5, a mediana maksymalnego stężenia NT-proBNP (n=23) wynosiła 622,7 pg/ml (norma: <125 pg/ml).
- Mediana OS u chorych z CHD (n=28) istotnie różniła się w zależności od resekcji guza pierwotnego, 80,6 miesiąca (CI −/+95% 60,98-143,06) u chorych po przebytej resekcji guza pierwotnego i 41,6 miesiąca (CI −/+95% 33,17-67,48) u osób bez resekcji.

- Mediana maksymalnego stężenia u5-HIAA u pacjentów z CHD poddanych resekcji guza pierwotnego wynosiła 8,05 GGN i 41,67 GGN u pacjentów bez resekcji guza pierwotnego.
- Analiza jednoczynnikowa wykazała, że brak resekcji guza pierwotnego był istotnie związany z gorszym całkowitym przeżyciem u wszystkich pacjentów z NET G1 i NET G2 jelita cienkiego (n=275), u pacjentów bez CS i CHD (n=167), u pacjentów z CS (n=108) i również u pacjentów z CHD (n=28). Inne potencjalne czynniki prognostyczne, takie jak stopień histologicznej dojrzałości nowotworu (G), płeć, wiek, wielkość guza pierwotnego, Ki-67, stan po operacji karchiochirurgicznej, stabilizacja choroby po zastosowaniu analogów somatostatyny, zastosowanie peptydowej receptorowej terapii radionuklidowej, współistnienie niedomykalności zastawki trójdzielnej z niedomykalnością płucną oraz obecność przerzutów do kości nie były istotnie związane z OS u pacjentów z CHD.
- Mediana OS dla wszystkich analizowanych chorych z SI-NET G1/G2 bez CS i CHD (n=167) wyniosła 169 miesięcy i różniła się istotnie w zależności od resekcji guza pierwotnego: 170,2 miesięcy versus 70,2 miesięcy u osób bez resekcji. Mediana OS dla wszystkich pacjentów z CS (n=108) również różniła się istotnie w zależności od resekcji guza pierwotnego: 79,2 miesięcy versus 53,9 miesięcy u pacjentów bez resekcji. Mediana OS dla wszystkich pacjentów z CS i bez CHD (n=80) wynosiła 73 miesiące i nie różniła się istotnie (p>0,05) w zależności od resekcji guza pierwotnego 75,7 miesięcy versus 70,2 miesięcy u pacjentów bez resekcji.
- Najczęstszą przyczyną zgonu w całym okresie obserwacji u pacjentów z chorobą rakowiakową serca była postępująca niewydolność serca (n=7), progresja ogniska pierwotnego (n=11) i stopniowa dysfunkcja głównych narządów (głównie nerek i wątroby) (n =5).
- Wczesną śmiertelność (w ciągu 30 dni od przyjęcia) po operacji kardiochirurgicznej stwierdzono u dwóch chorych, jeden pacjent zmarł z powodu niewydolności serca podczas operacji kardiochirurgicznej, a jeden zmarł z powodu progresji niewydolności serca w okresie okołooperacyjnym.
- Mediana początkowego stężenia chromograniny A (CgA) dla wszystkich pacjentów z CS (n = 84), podana jako krotność górnej granicy normy (GGN) wynosiła 7,5 (CI ±95% 6,4–9,5), a mediana maksymalnego stężenia CgA podczas obserwacji wyniosła 21,7 GGN (CI ±95% 15,6–29,8).

- Analiza wykazała istotny związek między początkowym stężeniem CgA u pacjentów z potwierdzonym CS i całkowitym czasem przeżycia. OS pacjentów z początkowym stężeniem CgA poniżej mediany GGN wynosiło 82,6 miesiąca, natomiast u pacjentów ze stężeniem CgA powyżej mediany GGN wyniosło 51,6 miesiąca ($p < 0,05$).
- Maksymalne stężenie CgA oznaczane podczas obserwacji ($p < 0,05$) było silnie związane z całkowitym czasem przeżycia. Pacjenci hospitalizowani z OS z maksymalnym stężeniem CgA poniżej mediany wynosiły około 81,8 miesiąca, a 63,8 miesiąca u pacjentów powyżej mediany stężenia CgA.
- Analiza jednoczynnikowa wykazała początkowe (w momencie rozpoznania) i maksymalne (podczas obserwacji) stężenia CgA istotnie związane z całkowitym czasem przeżycia u pacjentów z zespołem rakowiaka, z współczynnikiem ryzyka (HR) następującym: dla stężenia początkowego CgA 2,12 (95% CI 1,28–3,51) i dla stężenia maksymalnego CgA 1,66 (95% CI 1,00 –2,76) ($p < 0,05$).
- Analiza wieloczynnikowa Coxa obejmowała następujące elementy: CS vs. CHD, kobiety vs. mężczyźni, NETG1 vs. NETG2, wiek ≤60 vs. >60 lat, wielkość guza pierwotnego ≤3 cm vs. >3 cm, początkowe i maksymalne stężenie CgA poniżej mediany vs. powyżej mediany) potwierdzone początkowe stężenie CgA jako istotny niezależny czynnik prognostyczny dla OS u pacjentów z CS, z HR 1,89 (95% CI 1,02– 3,53) ($p < 0,05$).

Dyskusja

Rakowiakowa choroba serca jest poważnym powikłaniem zespołu rakowiaka u chorych z SI-NET [19] i jest związana z większą śmiertelnością oraz ogólnym pogorszeniem rokowania w porównaniu z pacjentami bez CHD [14,16]. W związku z powyższym w naszym badaniu przeanalizowano potencjalne czynniki prognostyczne, które mogą mieć wpływ na czas całkowitego przeżycia (OS) u pacjentów z CHD.

Korzystny wpływ resekcji guza pierwotnego w chorobie przerzutowej u chorych z SI-NET niezależnie od występowania choroby rakowiakowej serca jest dobrze udokumentowany [35] i może być związany ze zmniejszoną syntezą substancji wazoaktywnych [36] oraz zmniejszeniem potencjalnych śmiertelnych konsekwencji, w tym niedrożności jelit z powodu nadmiernego rozrostu guza [35]. Powszechnie wiadomo, że osoby z SI-NET i zespołem rakowiaka mają gorsze rokowanie ze względu na ryzyko rozwoju CHD.

Nasze badanie może wskazywać, że resekcja guza pierwotnego jest jednym z kilku czynników poprawiających OS w grupie chorych z CHD. Analiza jednoczynnikowa wykazała, że brak resekcji guza pierwotnego był istotnie związany z krótszym OS u pacjentów z CHD. W badaniu przeprowadzonym przez Uema i in., [37] w którym przeanalizowano 139 osób z objawami zespołu rakowiaka, zaawansowaną chorobą i/lub wysokim stężeniem kwasu 5-hydroksyindolooctowego w moczu odnotowano, że usunięcie guza pierwotnego wiązało się ze zmniejszoną śmiertelnością. W opublikowanym badaniu przez Polcz i in. [38] przeprowadzono analizę 4076 chorych z przerzutowymi SI-NET, zarówno u pacjentów z CHD, jak i bez. U 61,8% chorych wykonano resekcję guza pierwotnego i odnotowano, że mediana czasu przeżycia wśród tych pacjentów była istotnie statystycznie większa od chorych niepoddanych resekcji. Dodatkowo zaobserwowano tendencję, że osoby leczone w instytucji akademickiej lub badawczej rzadziej mieli wykonywany zabieg operacyjny usunięcia guza pierwotnego. Jednym z wyjaśnień może być rosnące zastosowanie analogów somatostatyny (SSA) w terapii pierwszego rzutu zaawansowanej (przerzutowej) choroby, które zapewniają skuteczne złagodzenie objawów i spowolnienie progresji nowotworu. Jednakże, pomimo potwierdzonych korzyści dotyczących czasu przeżycia wolnego od progresji, dotychczas nie udowodniono, iż zastosowanie SSA zwiększa OS [38].

W naszej retrospektywnej analizie średni czas między wstępną diagnozą SI-NET a rozpoznaniem CHD wynosił około 65 miesięcy u pacjentów poddanych resekcji guza pierwotnego i około 28 miesięcy u osób bez resekcji guza pierwotnego. Te wyniki mogą

sugerować, że sama resekcja guza pierwotnego może być korzystna w zakresie przeżycia pacjentów z przerzutowymi SI-NET G1/G2 i CHD oraz że można ją rozważyć, wtedy kiedy jest możliwość jej wykonania, aby złagodzić objawy i uniknąć przyszłych powikłań. Jednak ze względu na małą liczbę analizowanych pacjentów i retrospektywny projekt badania, nie można stworzyć w chwili obecnej jednoznacznych rekomendacji postępowania. Warto podkreślić, że nawet w grupie z początkowo gorszym rokowaniem, czyli chorych z CHD, całkowity czas przeżycia był znacząco dłuższy u pacjentów poddanych resekcji guza pierwotnego.

Niestety, w przeciwieństwie do doniesień wskazujących, że operacja kardiochirurgiczna może zwiększyć OS u osób z objawową ciężką wadą zastawki prawego serca [36], w naszym badaniu nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w OS u pacjentów poddanych bądź nie operacji kardiochirurgicznej. Może to wynikać z małej liczby pacjentów (21%) w naszej analizowanej grupie, które przeszły operację kardiochirurgiczną. Podobnie analiza, która została przeprowadzona przez Edwards i in. wykazała również, że operacja kardiochirurgiczna zastawek nie poprawiła średniej długości życia liczonej od czasu wstępnego rozpoznania NET [39].

W związku ze zwiększoną częstością występowania GEP-NEN istnieje potrzeba identyfikacji przydatnych biomarkerów do przewidywania rokowania pacjenta, odpowiedzi na leczenie oraz nawrotu bądź progresji choroby [21,40,41]. Uzyskane w naszym badaniu retrospektywnym wyniki są zgodne ze wcześniejszymi doniesieniami, w których stwierdzano podwyższone stężenie CgA u wszystkich pacjentów z GEP-NEN [21,40,41], jak również znacznie podwyższone u pacjentów z rozpoznanym zespołem rakowiaka [4,40–42].

W naszej analizie u pacjentów z zespołem rakowiaka odnotowywane niskie początkowe i maksymalne stężenie CgA (< mediany podanej jako krotność górnej granicy normy) było związane z dłuższym czasem całkowitego przeżycia (OS). W badaniu Tran i in. [21] również przedstawili wyniki, że krótszy OS był korelatywny z podwyższonym stężeniem CgA przed operacją związaną z SI-NEN. Uzyskane wyniki mogą sugerować, że sekwencyjna ocena stężenia CgA jest przydatne zarówno w przewidywaniu, jak i monitorowaniu progresji do CS oraz od CS do CHD [15,21].

Wnioski

1. W naszym badaniu retrospektywnym zaobserwowaliśmy, że brak resekcji guza pierwotnego był istotnie związany z gorszym całkowitym czasem przeżycia (OS) u pacjentów z rakowiakową chorobą serca.
2. Podwyższone stężenie chromograniny A (CgA) jest związane z aktywnym procesem chorobowym u pacjentów z nowotworem neuroendokrynnym jelita cienkiego (SI-NEN) NET G1 i NET G2 w przebiegu zespołu rakowiaka i choroby rakowiakowej serca.
3. Podwyższone stężenie CgA wiąże się z gorszym całkowitym czasem przeżycia (OS) u chorych pacjentów z SI-NEN, a wstępne i sekwencyjne pomiary CgA w surowicy są użytecznym narzędziem prognostycznym w przewidywaniu progresji zespołu rakowiaka do choroby rakowiakowej serca.
4. Operacja zastawkowa w chorobie rakowiakowej serca wiąże się z wysokim ryzykiem, ale może być wartościowa dla pacjentów z objawową, ciężką wadą zastawki prawego serca z co najmniej 12-miesięcznym przewidywanym czasem przeżycia ze względu na redukcję objawów klinicznych choroby.
5. W krótkim okresie pooperacyjnym obserwuje się aktualnie zmniejszenie śmiertelności po wymianie zastawki serca u pacjentów z CHD, a całkowity czas przeżycia jest w większości ograniczony przez progresję nowotworu i nie różni się w porównaniu do grupy chorych niepoddanych leczeniu kardiochirurgicznemu.
6. Wstępna selekcja pacjentów, dokładne planowanie przedoperacyjne oraz protokoły postępowania okołooperacyjnego, a także nadzór multidyscyplinarnego zespołu są niezbędnymi elementami postępowania okołooperacyjnego.
7. Rakowiakowa choroba serca pozostaje ogromnym wyzwaniem, pomimo rozwoju w dziedzinie medycyny i chirurgii.

Piśmiennictwo

1. Ellis, L., Shale, M. J., & Coleman, M. P. (2010). Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *The American Journal of Gastroenterology*, 105(12), 2563–2569. https://doi.org/10.1038/ajg.2010.341
2. Niederle, B., Pape, U. F., Costa, F., Gross, D., Kelestimur, F., Knigge, U., Öberg, K., Pavel, M., Perren, A., Toumpanakis, C., O'Connor, J., O'Toole, D., Krenning, E., Reed, N., Kianmanesh, R., & Vienna Consensus Conference participants (2016). ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology*, 103(2), 125–138. https://doi.org/10.1159/000443170
3. Klöppel G. (2017). Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visceral Medicine*, 33(5), 324–330. https://doi.org/10.1159/000481390
4. Kos-Kudła, B., Blicharz-Dorniak, J., Strzelczyk, J., Bałdys-Waligórska, A., Bednarczuk, T., Bolanowski, M., Boratyn-Nowicka, A., Borowska, M., Cichocki, A., Ćwikła, J. B., Falconi, M., Foltyn, W., Handkiewicz-Junak, D., Hubalewska-Dydejczyk, A., Jarząb, B., Junik, R., Kajdaniuk, D., Kamiński, G., Kolasińska-Ćwikła, A., Kowalska, A., … Zieniewicz, K. (2017). Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynologia Polska*, 68(2), 79–110. https://doi.org/10.5603/EP.2017.0015
5. Bednarczuk, T., Bolanowski, M., Zemczak, A., Bałdys-Waligórska, A., Blicharz- Dorniak, J., Boratyn-Nowicka, A., Borowska, M., Cichocki, A., Ćwikła, J. B., Falconi, M., Foltyn, W., Handkiewicz-Junak, D., Hubalewska-Dydejczyk, A., Jarząb, B., Junik, R., Kajdaniuk, D., Kamiński, G., Kolasińska-Ćwikła, A., Kowalska, A., Król, R., … Kos-Kudła, B. (2017). Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and appendix - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynologia Polska*, 68(2), 223–236. https://doi.org/10.5603/EP.2017.0018

6. Vinik, A. I., Thompson, N., Eckhauser, F., & Moattari, A. R. (1989). Clinical features of carcinoid syndrome and the use of somatostatin analogue in its management. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, 28(3), 389–402. https://doi.org/10.3109/02841868909111212
7. Clement, D., Ramage, J., & Srirajaskanthan, R. (2020). Update on Pathophysiology, Treatment, and Complications of Carcinoid Syndrome. *Journal of Oncology*, 2020, 8341426. https://doi.org/10.1155/2020/8341426
8. Rindi, G., Klöppel, G., Alhman, H., Caplin, M., Couvelard, A., de Herder, W. W., Erikssson, B., Falchetti, A., Falconi, M., Komminoth, P., Körner, M., Lopes, J. M., McNicol, A. M., Nilsson, O., Perren, A., Scarpa, A., Scoazec, J. Y., Wiedenmann, B., all other Frascati Consensus Conference participants, & European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) (2006). TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*, 449(4), 395–401. https://doi.org/10.1007/s00428-006-0250-1
9. Nagtegaal, I. D., Odze, R. D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., Washington, K. M., Carneiro, F., Cree, I. A., & WHO Classification of Tumours Editorial Board (2020). The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*, 76(2), 182–188. y https://doi.org/10.1111/his.13975
10. Klimstra, D. S., Modlin, I. R., Coppola, D., Lloyd, R. V., & Suster, S. (2010). The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*, 39(6), 707–712. https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181ec124e
11. Popa, O., Taban, S. M., Pantea, S., Plopeanu, A. D., Barna, R. A., Cornianu, M., Pascu, A. A., & Dema, A. L. C. (2021). The new WHO classification of gastrointestinal neuroendocrine tumors and immunohistochemical expression of somatostatin receptor 2 and 5. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 22(4), 1179. https://doi.org/10.3892/etm.2021.10613
12. Bednarczuk, T., Zemczak, A., Bolanowski, M., Borowska, M., Chmielik, E., Ćwikła, J. B., Foltyn, W., Gisterek, I., Handkiewicz-Junak, D., Hubalewska-Dydejczyk, A., Jarząb, M., Junik, R., Kajdaniuk, D., Kamiński, G., Kolasińska-Ćwikła, A., Kopacz-Wróbel, K., Kowalska, A., Królicki, L., Kunikowska, J., Kuśnierz, K., … Kos-Kudła, B. (2022).

Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and the appendix - update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) [Nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego - uaktualnione zasady diagnostyki i leczenia (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)]. *Endokrynologia Polska*, 73(3), 549–583. https://doi.org/10.5603/EP.a2022.0052

13. Thorson, A., Biorck, G., Bjorkman, G., & Waldenstrom, J. (1954). Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis; a clinical and pathologic syndrome. *American Heart Journal*, 47(5), 795–817. https://doi.org/10.1016/0002-8703(54)90152-0
14. Bernheim, A. M., Connolly, H. M., Hobday, T. J., Abel, M. D., & Pellikka, P. A. (2007). Carcinoid heart disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 49(6), 439–451. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2006.12.002
15. Davar, J., Connolly, H. M., Caplin, M. E., Pavel, M., Zacks, J., Bhattacharyya, S., Cuthbertson, D. J., Dobson, R., Grozinsky-Glasberg, S., Steeds, R. P., Dreyfus, G., Pellikka, P. A., & Toumpanakis, C. (2017). Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors: An Expert Statement. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(10), 1288–1304. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.030
16. Pellikka, P. A., Tajik, A. J., Khandheria, B. K., Seward, J. B., Callahan, J. A., Pitot, H. C., & Kvols, L. K. (1993). Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation*, 87(4), 1188–1196. https://doi.org/10.1161/01.cir.87.4.1188
17. Gustafsson, B. I., Hauso, O., Drozdov, I., Kidd, M., & Modlin, I. M. (2008). Carcinoid heart disease. *International Journal of Cardiology*, 129(3), 318–324. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.02.019
18. Perry, D., & Hayek, S. S. (2019). Carcinoid Heart Disease: A Guide for Clinicians. *Cardiology Clinics*, 37(4), 497–503. https://doi.org/10.1016/j.ccl.2019.07.014

19. Deguelte, S., Perrier, M., Hammoutene, C., Cadiot, G., & Kianmanesh, R. (2020). Surgery and Perioperative Management in Small Intestinal Neuroendocrine Tumors. *Journal of Clinical Medicine*, 9(7), 2319. https://doi.org/10.3390/jcm9072319
20. Buchanan-Hughes, A., Pashley, A., Feuilly, M., Marteau, F., Pritchard, D. M., & Singh, S. (2021). Carcinoid Heart Disease: Prognostic Value of 5-Hydroxyindoleacetic Acid Levels and Impact on Survival: A Systematic Literature Review. *Neuroendocrinology*, 111(1-2), 1–15. https://doi.org/10.1159/000506744
21. Tran, C. G., Sherman, S. K., Scott, A. T., Ear, P. H., Chandrasekharan, C., Bellizzi, A. M., Dillon, J. S., O'Dorisio, T. M., & Howe, J. R. (2021). It Is Time to Rethink Biomarkers for Surveillance of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Annals of Surgical Oncology*, 28(2), 732–741. https://doi.org/10.1245/s10434-020-08784-0
22. Bhattacharyya, S., Davar, J., Dreyfus, G., & Caplin, M. E. (2007). Carcinoid heart disease. *Circulation*, 116(24), 2860–2865. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.701367
23. Soga, J., Yakuwa, Y., & Osaka, M. (1999). Carcinoid syndrome: a statistical evaluation of 748 reported cases. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* : CR, 18(2), 133–141.
24. Halperin, D. M., Shen, C., Dasari, A., Xu, Y., Chu, Y., Zhou, S., Shih, Y. T., & Yao, J. C. (2017). Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *The Lancet. Oncology*, 18(4), 525–534. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30110-9
25. Dasari, A., Shen, C., Halperin, D., Zhao, B., Zhou, S., Xu, Y., Shih, T., & Yao, J. C. (2017). Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncology*, 3(10), 1335–1342. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589
26. Ito, T., Lee, L., & Jensen, R. T. (2018). Carcinoid-syndrome: recent advances, current status and controversies. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 25(1), 22–35. https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000376

27. Feldman J. M. (1989). Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. *Current Problems in Surgery*, 26(12), 835–885. https://doi.org/10.1016/0011-3840(89)90010-5
28. Mansencal, N., Mitry, E., Bachet, J. B., Rougier, P., & Dubourg, O. (2010). Echocardiographic follow-up of treated patients with carcinoid syndrome. *The American Journal of Cardiology*, 105(11), 1588–1591. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.01.017
29. Baron, E., Szymanski, C., Hergault, H., Lepère, C., Dubourg, O., Hauguel-Moreau, M., & Mansencal, N. (2021). Progression of Carcinoid Heart Disease in the Modern Management Era. *Journal of the American Heart Association*, 10(23), e020475. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020475
30. Denney, W. D., Kemp, W. E., Jr, Anthony, L. B., Oates, J. A., & Byrd, B. F., 3rd (1998). Echocardiographic and biochemical evaluation of the development and progression of carcinoid heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 32(4), 1017–1022. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00354-4
31. Norlén, O., Stålberg, P., Öberg, K., Eriksson, J., Hedberg, J., Hessman, O., Janson, E. T., Hellman, P., & Åkerström, G. (2012). Long-term results of surgery for small intestinal neuroendocrine tumors at a tertiary referral center. *World Journal of Surgery*, 36(6), 1419–1431. https://doi.org/10.1007/s00268-011-1296-z
32. Hayes, A. R., Davar, J., & Caplin, M. E. (2018). Carcinoid Heart Disease: A Review. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 47(3), 671–682. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.04.012
33. Dobson, R., Burgess, M. I., Valle, J. W., Pritchard, D. M., Vora, J., Wong, C., Chadwick, C., Keevi, B., Adaway, J., Hofmann, U., Poston, G. J., & Cuthbertson, D. J. (2014). Serial surveillance of carcinoid heart disease: factors associated with echocardiographic progression and mortality. *British Journal of Cancer,* 111(9), 1703–1709. https://doi.org/10.1038/bjc.2014.468
34. De Jesus, T., Luis, S. A., Ryu, J. H., Molina, J. R., Connolly, H. M., Maleszewski, J. J., & Pellikka, P. A. (2018). Carcinoid Heart Disease in Patients With Bronchopulmonary Carcinoid. *Journal of Thoracic Oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 13(10), 1602–1605. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.06.023

35. Fox, D. J., & Khattar, R. S. (2004). Carcinoid heart disease: presentation, diagnosis, and management. *Heart (British Cardiac Society)*, 90(10), 1224–1228. https://doi.org/10.1136/hrt.2004.040329

36. Westberg, G., Wängberg, B., Ahlman, H., Bergh, C. H., Beckman-Suurküla, M., & Caidahl, K. (2001). Prediction of prognosis by echocardiography in patients with midgut carcinoid syndrome. *The British Journal of Surgery*, 88(6), 865–872. https://doi.org/10.1046/j.0007-1323.2001.01798.x

37. Uema, D., Alves, C., Mesquita, M., Nuñez, J. E., Siepmann, T., Angel, M., Rego, J. F. M., Weschenfelder, R., Rocha Filho, D. R., Costa, F. P., Barros, M., O'Connor, J. M., Illigens, B. M., & Riechelmann, R. P. (2019). Carcinoid Heart Disease and Decreased Overall Survival among Patients with Neuroendocrine Tumors: A Retrospective Multicenter Latin American Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*, 8(3), 405. https://doi.org/10.3390/jcm8030405

38. Polcz, M., Schlegel, C., Edwards, G. C., Wang, F., Tan, M., Kiernan, C., Solórzano, C. C., Idrees, K., Parikh, A., & Bailey, C. E. (2020). Primary Tumor Resection Offers Survival Benefit in Patients with Metastatic Midgut Neuroendocrine Tumors. *Annals of Surgical Oncology*, 27(8), 2795–2803. https://doi.org/10.1245/s10434-020-08602-7

39. Edwards, N. C., Yuan, M., Nolan, O., Pawade, T. A., Oelofse, T., Singh, H., Mehrzad, H., Zia, Z., Geh, J. I., Palmer, D. H., May, C. J., Ayuk, J., Shah, T., Rooney, S. J., & Steeds, R. P. (2016). Effect of Valvular Surgery in Carcinoid Heart Disease: An Observational Cohort Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(1), 183–190. https://doi.org/10.1210/jc.2015-3295

40. Modlin, I. M., Gustafsson, B. I., Moss, S. F., Pavel, M., Tsolakis, A. V., & Kidd, M. (2010). Chromogranin A--biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Annals of Surgical Oncology*, 17(9), 2427–2443. https://doi.org/10.1245/s10434-010-1006-3

41. Massironi, S., Rossi, R. E., Casazza, G., Conte, D., Ciafardini, C., Galeazzi, M., & Peracchi, M. (2014). Chromogranin A in diagnosing and monitoring patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a large series from a single institution. *Neuroendocrinology*, 100(2-3), 240–249. https://doi.org/10.1159/000369818

42. Yang, X., Yang, Y., Li, Z., Cheng, C., Yang, T., Wang, C., Liu, L., & Liu, S. (2015). Diagnostic value of circulating chromogranin a for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 10(4), e0124884. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124884

Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej

Medicina Clínica 159 (2022) 85–89

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Brief report

Chromogranin A (CgA) as a biomarker in carcinoid heart disease and NETG1/G2 neuroendocrine neoplasms of the small intestine (SI-NENs) related carcinoid syndrome

Sonia J. Konsek-Komorowska[a,*], Mariola Pęczkowska[b], Agnieszka D. Kolasińska-Ćwikła[c], Marek Konka[b], Eryk Chrapowicki[c], Jarosław B. Ćwikła[d]

[a] Department of Cardiology and Internal Medicine, School of Medicine, University of Warmia and Mazury, 10-082 Olsztyn, Poland
[b] The Cardinal Stefan Wyszyński National Institute of Cardiology, 04-628 Warsaw, Poland
[c] MSC Memorial Cancer Centre and Institute – Maria Skłodowska-Curie, 02-034 Warsaw, Poland
[d] Diagnostic and Therapeutic Center – Gammed, 02-351 Warsaw, Poland

ARTICLE INFO

Article history:
Received 21 March 2021
Accepted 30 June 2021

Keywords:
Neuroendocrine neoplasm of the small intestine
SI-NEN
Chromogranin A
Carcinoid syndrome
Carcinoid heart disease
Overall survival

ABSTRACT

Introduction: Progression of carcinoid syndrome (CS) to carcinoid heart disease (CHD) is difficult to predict. This retrospective analysis evaluates the use of chromogranin A (CgA), a biomarker widely used in the diagnosis of neuroendocrine tumours (NET), in monitoring CS and disease progression.
Patients and methods: 108 patients with confirmed CS, selected from a group of 351 patients with neuroendocrine neoplasms of the small intestine (SI-NENs), including NETG1 well 40% and NETG2 60% moderately differentiated NET. CgA concentration was measured during initial diagnosis and clinical follow up in 84 patients, 27 of them subsequently developed CHD. The patient's overall survival (OS) was evaluated using the Kaplan-Meier method.
Results: Patients with CHD, were found to have significantly shorter OS than patients with CS but without CHD (67.22 vs. 73.03 months). Univariate and multivariate analyses revealed that initial high concentration of CgA and/or increased concentration of CgA is significantly associated with decreased median OS in patients with CS ($p < 0.05$).
Conclusion: CgA has potential as a clinically useful biomarker in reporting disease status and predicting outcome in patients with CS and with CHD.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Valor de la cromogranina A como biomarcador de enfermedad cardiaca en el síndrome carcinoide asociado a tumores neuroendocrinos del intestino delgado

Palabras clave:
Tumores neuroendocrinos del intestino delgado
TNE-ID
Cromogranina A
Síndrome carcinoide
Enfermedad cardiaca carcinoide
Supervivencia global

RESUMEN

Introducción: La progresión hacia la afectación cardiaca en el síndrome carcinoide (SC) es difícil de predecir. En el presente análisis retrospectivo se evaluó el uso de la cromogranina A (CgA), un biomarcador ampliamente utilizado en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos (TNE), en el seguimiento del SC y en la progresión de la enfermedad.
Pacientes y métodos: Se incluyeron 108 pacientes con SC confirmado, seleccionados de un grupo de 351 pacientes con tumores neuroendocrinos del intestino delgado (TNE-ID). El 40% de pacientes tenían un TNE G1 bien diferenciado y un 60% un TNE G2 moderadamente diferenciado. Los niveles de CgA se determinaron en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento en 84 pacientes, 27 de los cuales desarrollaron afectación cardiaca. La supervivencia global de los pacientes se evaluó mediante el método de Kaplan-Meier.

* Corresponding author.
E-mail address: sonia.konsek@interia.pl (S.J. Konsek-Komorowska).

2387-0206/© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Resultados: Los pacientes con afectación cardiaca tuvieron una supervivencia global significativamente más corta que aquellos sin ella (67,22 frente a 73,03 meses). El análisis univariado y multivariado mostró que los niveles inicialmente altos de CgA y/o los niveles elevados de CgA durante la evolución se asocian de forma significativa con una menor supervivencia global en los pacientes con SC ($p < 0,05$).
Conclusión: La CgA constituye un biomarcador clínicamente útil para evaluar la progresión de la enfermedad y la afectación cardiaca en pacientes con SC.
© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introduction

Neuroendocrine neoplasms of the small intestine (SI-NEN) are the most commonly identified types of gastro-entro-pancreatic NEN (GEP), and often leading to overproduction of specific hormones or biogenic amines. Actively secreting SI-NEN are the most likely to result in clinical symptoms of disease, and primarily manifest as the most common paraneoplastic syndrome, carcinoid syndrome (CS)[1] and causing symptoms such as flushing, diarrhea, abdominal pain, bronchospasm, in addition to other less common clinical symptoms. Although liver metastases are the primary cause of CS, about 5% of patients develop CS from primary ovarian or midgut carcinoids with retroperitoneal metastases. The frequent cause of death in patients with CS is carcinoid heart disease (CHD). Symptoms of CHD differ depending upon the cardiac components affected; with right-sided heart failure being most common.[2]

Elevated blood chromogranin A (CgA) concentration, is a widely used biomarker for diagnosing NEN,[3–6] however other malignancies, or unrelated conditions such as severe liver failure, chronic atrophic gastritis, proton pump inhibitor (PPI) therapy, renal insufficiency or systemic hypertension can cause elevated CgA.[6]

CgA is an effective biomarker in the diagnosis of NEN, being inexpensive and simple to measure using a blood sample to perform an immunological assay. Other biomarkers used for diagnosing NEN include 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) and neuron-specific enolase (NSE), however 5-HIAA levels can be affected by diet, and NSE, as a cytosolic protein, is found in low levels in the blood and the levels of which also relate to the death rate of neuroendocrine cells.[7] Whilst biomarkers are currently used to diagnose NEN, there are currently no widely established biomarkers in use for determination of disease severity, or prognosis in patients with NEN, and specifically those who have developed CS and CHD.

The aim of this study was to retrospectively evaluate the value of CgA as a prognostic biomarker of OS in patients with SI-NEN presenting CS using initial and follow-up measurements of CgA.

Patients and methods

The protocol for this retrospective study was authorized by the institution's ethics committee, with signed informed consent from all patients. The subjects group was selected from data sets of 351 patients with confirmed in pathology SI-NEN. The study group includes a total of 108 patients (58 females and 50 males) with confirmed SI-NENs and diagnosis of CS.

Patients were diagnosed and treated between 2004 and 2019. In all cases, a pathologist specialising in NEN, verified and reported the histology results, detailing the histological grade and the stage of the neuroendocrine neoplasm (TNM) according to AJCC/UICC 2017 classification.[8] If tumor size was not specified in the histopathology report, tumor size evaluation was based on structural imaging using CT or MRI after i.v. contrast enhancement.

This study group comprised 40% of patients with well differentiated (G1) and 60% with moderately differentiated (G2) SI-NEN.[8] Carcinoid heart disease (CHD) was detected in 28 of the 108 patients. Serum concentration of CgA was determined in 57 patients with CS, and in 27 patients who subsequently developed CHD, at the point of diagnosis and/or during clinical follow-up. None of the patients had severe liver failure, chronic atrophic gastritis, PPI therapy, renal insufficiency or systemic hypertension. CgA concentrations were determined using the Kryptor system, B.R.A.H.M.S GmbH kits, Thermo Fisher (Henningsdorf, Germany). This immunometric assay used a time resolved amplified cryptate emission and an anti-CgA mouse monoclonal antibody.[4]

Overall survival (OS) was determined using the Kaplan-Meier method in all patients and calculated from the time of initial diagnosis of CS, to either the date of death or last follow-up visit. The difference in OS between groups was calculated using the Cox–Mantel test. Univariate and multivariate analysis were used to identify variables associated with OS. All statistical calculations were carried out using the Dell Inc. (2016), Dell Statistica (data analysis software system), version 13, software.dell.com, with the level of statistical significance set at $p < 0.05$. Patients and tumor characteristics are presented in Table 1.

Results

The median overall survival (OS) was 72.9 months for all patients ($n = 108$) (confidence interval (CI) ±95% 61.5–89.3), 73.0 months for patients with CS (without CHD) ($n = 80$) (CI ±95% 61.2–96.7) and 59.4 months for patients with CHD ($n = 28$) (CI ±95% 49.0–93.3).

The median initial concentration of CgA for all subjects with CS ($n = 84$), reported as a proportion of the upper limit of normal (ULN) was 7.5 (CI ±95% 6.4–9.5) and the median maximum concentration of CgA during follow up was 21.7 ULN (CI ±95% 15.6–29.8).

The analysis revealed a significant association between initial concentration of CgA in patients with confirmed CS and overall survival (Fig. 1). The OS of patients with an initial CgA concentration below the median ULN was 82.6 months, whereas patients with CgA levels above the median ULN OS was 51.6 months ($p < 0.05$) (Table 2).

Maximum concentration of CgA determined at follow-up ($p < 0.05$) was strongly associated with overall survival. OS in patients with a maximum concentration of CgA below the median, was approximately 81.8 months, and 63.8 months in patients above the median CgA concentration (Table 2).

Univariate analysis revealed the initial (at diagnosis) and maximum (during follow up) concentrations of CgA were significantly associated with overall survival in patients with carcinoid syndrome, with a Hazard Ratio (HR) as follows: for initial concentration of CgA 2.12 (95% CI 1.28–3.51) and for a maximum concentration of CgA 1.66 (95% CI 1.00–2.76) ($p < 0.05$) (Fig. 1).

Cox multivariate analysis included following elements: CS vs. CHD, female vs. male, NETG1 vs. NETG2, age ≤60 vs. >60 years old, primary tumor size ≤3 cm vs. >3 cm, initial and maximum concentration of CgA below median value vs. over median) confirmed initial concentration of CgA as a significant independent prognostic factor for OS in patients with CS, with a HR of 1.89 (95% CI 1.02–3.53) ($p < 0.05$) (Fig. 1).

Table 1
Patients with carcinoid syndrome (without CHD) and with carcinoid heart disease – tumour characteristics in SI-NENs.

	CS, $n = 80$	CHD, $n = 28$
NETG1	31	12
NETG2	49	16
Female to male ratio	1.05	1.55
Mean age (range) in initial diagnosis	62.25 (34–84)	57.11 (36–76)
Size of the tumour (pathology) mean (SD), mm	33.29 ± 16.01	29.21 ± 17.16
Ki-67 (mean, standard deviation)	4.60 ± 4.03	3.25 ± 2.03
pT (initial), $n = 108$	$n = 80$	$n = 28$
pT1 (%)	1 (12.5)	0 (0)
pT2 (%)	6 (7.5)	3 (11)
pT3 (%)	28 (35)	12 (43)
pT4 (%)	31 (39)	4 (14)
pTx or no data (%)	14 (17.5)	9 (32)
N base on surgery, $n = 108$	$n = 80$	$n = 28$
N0 (%)	3 (18)	0 (0)
N1 (%)	76 (80)	28 (100)
Nx or no data (%)	1 (2)	0 (0)
M base on surgery/follow-up/imaging, $n = 108$	$n = 80$	$n = 28$
M0 (%)	6 (7.5)	1 (4)
M1 (%)	74 (92.5)	27 (96)
Clinical stage (initial), $n = 108$	$n = 80$	$n = 28$
I–IIIa – local (%)	1 (1)	0 (0)
IIIb – regional (%)	5 (6)	1 (4)
IV – dystal (%)	74 (93)	27 (96)

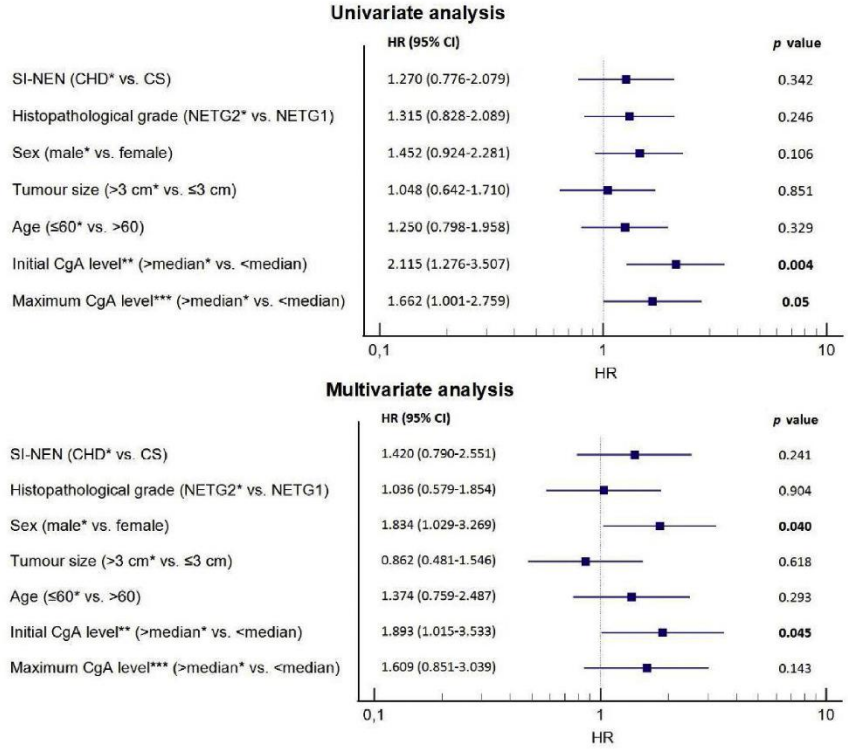
Table 2
Median overall survival in patients with carcinoid syndrome and carcinoid heart disease.

	Carcinoid syndrome, $n = 108$			
Variable	Subjects	Overall survival (months)	±95% CI	p value
SI-NEN				
CHD	28	59.38	49.04–93.26	0.341
CS	80	73.03	61.18–96.73	
Histopathological grade				
NETG2	65	72.81	52.50–85.57	0.245
NETG1	43	72.83	64.57–113.73	
Sex				
Male	50	61.36	49.88–81.90	0.104
Female	58	78.37	64.77–110.96	
Age				
≤60	50	65.37	53.72–90.72	0.328
>60	58	78.78	60.17–102.87	
Tumour size				
>3 cm	39	83.17	61.29–104.48	0.851
<3 cm	57	72.87	62.82–103.97	
Initial CgA level (median – 7.5 ULN):				
>median	42	51.64	41.86–74.57	**0.003**
<median	42	82.58	83.92–137.16	
Maximum CgA level (median – 21.7 ULN):				
>median	42	63.78	48.98–84.12	**0.047**
<median	42	81.79	72.66–129.88	

Discussion

Due to the increased incidence of GEP-NENs, there is a need to identify useful biomarkers for predicting patient prognosis, response to treatment (predictors), and recurrence or progression of disease.[3–6] Serum CgA levels were determined (as an Upper Limit of Normal) in a cohort of patients with SI-NENs with confirmed CS, at the point of diagnosis and during follow up to determine the use of CgA as a prognostic biomarker. Our results agree with data previously reported, with high levels of CgA (relative to ULN) found in patients with CS.[1,5–7] Patient serum CgA levels in our study were clearly and markedly increased above ULN in almost all patients (96%) at the initial diagnosis of SI-NEN. These findings were consistent with previous findings which revealed that CgA concentrations were elevated in patients with GEP-NEN which indicated valuable tumor marker in whole group of patients with GEP-NEN.[3–6]

In our analysis, patients with CS and initial and maximum levels of CgA below the median mentioned above, had increased OS (for initial level: 82.6 months vs. 51.6 months and for maximum level: 81.8 months vs. 63.8 months). Tran et al. also reported that



* Reference; ** Median initial CgA level - 7.5 ULN; *** Median maximum CgA level - 21.7 ULN

Fig. 1. Univariate and multivariate analyses with hazard ratios (HR) in patients with carcinoid syndrome and carcinoid heart disease. * Reference; ** Median initial CgA level – 7.5 ULN; *** Median maximum CgA level – 21.7 ULN.

increased CgA level before SI-NEN related surgery, was related with lower OS (median 87.8 months vs not reached; $p = 0.01$).[3] These findings suggest that sequential evaluation of concentration of CgA is useful in both predicting and monitoring progression to CS, and from CS to CHD.[2,3]

Our univariate and multivariate analyses also confirmed that high initial concentration of CgA is a biomarker for poor prognosis in patients with CS ($p < 0.05$) and therefore is effective in the clinical assessment of patients with SI-NEN.[7] Other papers report CgA did not only reflect tumor burden, but appears to be associated with tumor progression or response to treatment.[5]

In conclusion, our analysis reinforces previous findings that elevated CgA concentration is associated with active SI-NEN. Elevated CgA concentration is associated with poor OS in patients with SI-NENs and initial and sequential serum CgA measurements is a useful prognostic tool for predicting the progression from CS to CHD.

Ethical considerations

The protocol for this retrospective study was authorized by the institution's ethics committee, with signed informed consent from all patients.

Conflict of interest

None.

Acknowledgment

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

1. Kos-Kudła B, Blicharz-Dorniak J, Strzelczyk J, Bałdys-Waligórska A, Bednarczuk T, Bolanowski M, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). Endokrynol Pol. 2017;68:79–110, http://dx.doi.org/10.5603/EP.2017.0015.
2. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, Pavel M, Zacks J, Bhattacharyya S, et al. Diagnosing and managing carcinoid heart disease in patients with neuroendocrine tumors: an expert statement. J Am Coll Cardiol. 2017;69:1288–304, http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.030.
3. Tran CG, Sherman SK, Scott AT, Ear PH, Chandrasekharan C, Bellizzi AM, et al. It is time to rethink biomarkers for surveillance of small bowel neuroendocrine tumors. Ann Surg Oncol. 2021;28:732–41, http://dx.doi.org/10.1245/s10434-020-08784-0.
4. Fuksiewicz M, Kowalska M, Kolasińska-Ćwikła A, Ćwikła JB, Sawicki Ł, Roszkowska-Purska K, et al. Prognostic value of chromogranin A in patients with

GET/NEN in the pancreas and the small intestine. Endocr Connect. 2018;7:803–10, http://dx.doi.org/10.1530/EC-18-0059.
5. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A-biological function and clinical utility in neuroendocrine tumor disease. Ann Surg Oncol. 2010;17:2427–43, http://dx.doi.org/10.1245/s10434-010-1006-3.
6. Massironi S, Rossi RE, Casazza G, Conte D, Ciafardini C, Galeazzi M, et al. Chromogranin A in diagnosing and monitoring patients with gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms. A large series from a single institution. Neuroendocrinology. 2014;100:240–9, http://dx.doi.org/10.1159/000369818.
7. Yang X, Yang Y, Li Z, Cheng C, Yang T, Wang C, et al. Diagnostic value of circulating chromogranin A for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. PLOS ONE. 2015;10:e0124884, http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0124884.
8. Woltering EA, Bergsland EK, Beyer DT, O'Dorisio TM, Rindi G, Tang LH, et al. Neuroendocrine tumors of the jejunum and ileum American joint committee on cancer 2017. In: Amin MB, Edge S, editors. AJCC cancer staging manual. 8th ed. Springer; 2017. p. 375–87.

What do we know about carcinoid heart disease in the present era?

Mariola Pęczkowska[1], Sonia J Konsek-Komorowska[2], Agnieszka D Kolasińska-Ćwikła[3], Marek Konka[4], Ilona Michałowska[5], Jarosław B Ćwikła[2]

[1]Department of Hypertension, National Institute of Cardiology, Warszawa, Poland
[2]Department of Cardiology and Internal Medicine, School of Medicine, Collegium Medicum, University of Warmia and Mazury in Olsztyn, Olsztyn, Poland
[3]Maria Sklodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warszawa, Poland
[4]Department of Congenital Cardiac Defects, National Institute of Cardiology, Warszawa, Poland
[5]Department of Radiology, National Institute of Cardiology, Warszawa, Poland

Correspondence to:
Mariola Pęczkowska, MD, PhD, Department of Hypertension, National Institute of Cardiology, Alpejska 42, 04–628 Warszawa, Poland,
phone: +48 22 343 43 39,
e-mail: mpeczkowska@ikard.pl

Copyright by the Author(s), 2022

DOI: 10.33963/KP.a2022.0222

Received:
March 31, 2022

Accepted:
June 17, 2022

Early publication date:
September 22, 2022

ABSTRACT

Carcinoid heart disease (CHD) is a severe complication of carcinoid syndrome (CS) found primarily in patients with small intestine neuroendocrine neoplasms (SI-NENs). Patients who develop CHD have significantly worse morbidity and mortality outcomes, highlighting the importance of clinical practice recommendations for CHD screening, diagnosis, and treatment that are both consistent and practical. CHD is characterized by white plaque-like deposits on the endocardial surface of heart structures, generally affecting the right heart valves, causing tricuspid and pulmonary regurgitation and, less commonly, valve stenosis. Cardiac imaging is essential for both the diagnosis and management of CHD. Previously, imaging for CHD was mostly achieved by echocardiography, but more recently, imaging has become multimodal. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and 5-hydroxyindoleacetic acid in the urine (u5-HIAA) are currently the most effective markers used in screening CS patients and evaluating CHD severity. Managing patients with CHD is challenging since both systemic malignant disease and cardiac involvement must be treated concurrently. Early diagnosis and surgical intervention when required are critical to patient prognosis, especially in those without primary tumor resection. Valve replacement surgery is the most effective treatment for patients with advanced carcinoid heart disease for alleviating cardiac symptoms and contributing to survival outcomes. To deliver effective patient treatment, multidisciplinary team collaboration is needed. This review summarizes current research findings on CHD pathogenesis, clinical and epidemiological features, useful biomarkers and imaging modalities, and treatment strategies.

Key words: carcinoid heart disease, carcinoid syndrome, neuroendocrine neoplasms of the small intestine

INTRODUCTION

Neuroendocrine neoplasms (NENs) are a group of tumors that most commonly arise from the gastrointestinal tract and bronchopulmonary system. The incidence is estimated to be 6.9 cases per 100 000 people [1]. Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms/tumors (GEP NENs/NETs) derive from diffuse endocrine system (DES) cells located in the gastrointestinal tract and pancreas [2]. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine (SI-NENs) originate in the midgut and are the third most common subtype of NENs in the gastroenteropancreatic system [3, 4]. GEP NETs are becoming more common across the world, particularly in North America, Asia, and Europe, with North America seeing the largest rise [5].

GEP NENs may be hormonally productive or not release enough hormones and/or biogenic amines. Non-functional neuroendocrine neoplasms are difficult to diagnose since they do not cause clinical symptoms of the disease.

Carcinoid syndrome (CS) is the most frequent paraneoplastic syndrome with a reported prevalence of approximately 19% in the NET patient population [1]. It is characterized by signs and symptoms linked to the hormonal activity of small intestine NENs. Increased synthesis and secretion to the systemic cir-

culation of 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) and/or other biologically active substances such as histamine, kallikrein, prostaglandins, and tachykinin lead to the development of the main clinical manifestations of carcinoid syndrome [4, 6]. Circulating hormones can be inactivated by the liver and lungs. However, in patients with liver metastases, production escapes the metabolism [7].

Carcinoid heart disease (CHD) is the most severe consequence of carcinoid syndrome, characterized by fibrotic valve degeneration, particularly in the right heart chambers. Isolated tricuspid valve regurgitation is found in up to 90% of patients; it causes progressive right heart failure and leads to a worsening of the patient's oncological prognosis [8–10]. CHD is observed in around 40% of patients with carcinoid syndrome [8].

The development of CHD is related to increased morbidity and mortality [11]. Patients with cardiac involvement have a markedly poorer long-term prognosis, with a 3-year survival rate of 31%, which is half that of patients who do not have cardiac involvement [9, 12–14]. Valvular carcinoid heart disease has a short life expectancy without treatment, with median overall survival (OS) of only 11 months in patients with advanced heart failure [15, 16].

All these facts indicate that, in the present era, focusing on accurate patient diagnosis, treatment, and management under the supervision of a multidisciplinary team, are essential to lengthen OS of patients with CHD. In this review article, we present a detailed description of the pathogenesis, clinical and epidemiological aspects, useful biomarkers and imaging modalities, as well as CHD management methods.

EPIDEMIOLOGY

CHD prevalence estimated in patients with carcinoid syndrome varies from 3% to 66% [8, 17–20], but in recent studies, has tended to be lower [17]. This might be due to an increase in somatostatin analogs usage and their impact on circulating serotonin levels, as well as improvements in diagnostic and surgical techniques [21–23].

Pellikka et al. [24] reported that the majority of CHD cases are associated with SI-NENs (72%), followed by lung, large bowel, pancreatic, and appendiceal neoplasms [24]. According to recent Mayo Clinic research, CHD is rare in individuals with bronchopulmonary NENs (1%) [25].

PATHOPHYSIOLOGY

CHD is characterized by formation of endocardial plaques on the surfaces of valve leaflets, chordae, papillary muscles, heart chambers, and in rare cases, the intima of the pulmonary arteries, and aorta [1, 26]. The plaque is formed as a result of dysregulated inflammatory and remodeling processes, which result in an inappropriate extracellular matrix formation, fibrosis, angiogenesis, and calcification, finally leading to structural valve deformation [1, 27].

The pathophysiology of fibrosis in NENs is still unknown, and few advances have been made in recent years toward a better understanding of the underlying processes of fibrogenesis. The effects of serotonin, growth factors, and other peptides released by neuroendocrine tumor cells are hypothesized to cause NEN-associated fibrosis although these substances do not act alone, and pathway crosstalk is critical in the pathophysiology of the fibrotic process [28]. Several growth factors, including transforming growth factor beta (TGF-β), platelet-derived growth factor (PDGF), basic fibroblast growth factor (FGF2), and connective tissue growth factor (CTGF or CCN2), stimulate fibroblasts both directly and indirectly [7].

Serotonin activity appears to be critical in the development of valvular carcinoid heart disease [15, 28]. Several animal studies have shown that 5-HT can promote cardiac fibrosis and valvulopathy, indicating that it may play an important role in the development of CHD [29–34]. In cardiac valve tissues, various subtypes of serotonergic 5-HT1 and 5-HT2 receptors are present, with subtype 5-HT2B receptors being the most common and playing a crucial role in valve pathology [35, 36]. Activation of the 5-HT2B receptor causes the release of inflammatory cytokines, increases the expression of TGF-β, and has mitogenic effects on fibroblasts and smooth muscle cells [1]. TGF is a serotonin downstream mediator and a big contributor to fibrosis [37].

There is also some evidence that serotoninergic pathways can cause oxidative stress, which can induce fibrosis in heart valves [38].

DIAGNOSIS

Clinical presentation

Cardiac symptoms are commonly subtle until CHD progresses [39]. This frequently leads to a delay in the diagnosis of CHD [11]. Early in the disease course, symptoms such as fatigue and exertional dyspnea may appear [40]. Valve disease does not always progress in a predictable manner, and valves can quickly deteriorate over several months [1]. According to a report by Bhattacharyya et al. [41], only around 57 percent of patients with moderate to severe tricuspid regurgitation will have no or mild symptoms [41].

Typical and common symptoms of right-sided heart failure, such as fatigue, peripheral edema, exertional dyspnea, and cardiac cachexia can occur as a result of progressive CHD. Left-sided cardiac failure occurs in approximately 10% of patients because vasoactive hormones are inactivated in the pulmonary vasculature and do not have a chance to reach the left-sided cardiac components [11, 24]. Patients with right-to-left shunts (patent foramen ovale and atrial septal defects), a poorly controlled disease with high levels of circulating hormones, or bronchopulmonary carcinoid disease are more likely to develop left-sided heart disease due to higher levels of vasoactive hormones reaching the left side of the heart [42].

A physical examination may reveal symptoms of right heart failure, such as increased jugular venous pressure,

a palpable right ventricular impulse, peripheral edema, hepatomegaly, and ascites. For cardiac auscultation, murmurs of tricuspid and pulmonary valve regurgitation are common although a systolic murmur of pulmonary stenosis or a diastolic murmur of tricuspid stenosis are seldom observed [23, 41].

CHD is also linked to coronary artery vasospasm, which is rare but may occur in patients with non-occlusive coronary artery disease [43, 44]. Serotonin can stimulate either vasodilatory or constrictive responses depending on endothelial conditions. 5-HT can promote vasoconstriction in dysfunctional endothelium, for example, in individuals with atherosclerotic disease, due to the superiority of vasoconstriction-inducing 5-hydroxytryptamine2 (5-HT2) receptors and lack of 5-HT1 receptors that mediate vasodilation [44–46]. Patients experiencing symptoms of acute coronary syndrome and with a history of carcinoid disease should be evaluated for possible coronary vasospasm [9].

Unfortunately, in CS patients, screening or routine assessment for CHD is commonly missed, resulting in late diagnosis when the disease is already advanced [47]. The proposed screening algorithm for carcinoid heart disease in all patients with NEN (especially SI-NEN) is presented in Figure 1.

Electrocardiogram

In 50% of patients, the electrocardiogram (ECG) is normal or may indicate nonspecific abnormalities including low-voltage QRS complexes and right bundle branch block [11]. Arrhythmias have been described occasionally in the setting of CHD [9]. In the literature, a single patient without ischemic heart disease, presented with carcinoid-induced ventricular tachycardia [48], which was controlled with the use of metoprolol, and two other identified cases were associated with CHD atrial arrhythmias [49, 50]. Serotonin has been linked to paroxysmal ventricular tachycardias and atrial arrhythmias in canine investigations [51]. The possible mechanism is assumed to be enhanced sympathetic activity caused by a vasoactive substance, resulting in cardiac excitation and tachyarrhythmias [48]. Serotonin-induced coronary vasospasm might result in ST-segment elevation [43].

Biomarkers

Many studies have investigated the usefulness of biochemical markers in monitoring cardiac function, CS activity, and oncologic disease state in CHD patients [17, 52–59].

Natriuretic peptides

N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) is currently the most effective marker used in echocardiographic screening of CS patients and evaluating CHD severity [8]. NT-proBNP is a neurohormone produced by cardiomyocytes in response to increased ventricular wall stress [54]. NT-proBNP at cutoff values of 235–260 pg/ml revealed sensitivity and specificity of 87%–92% and 80%–89%, respectively, for CHD detection. Levels of NT-proBNP are associated with the severity of CS symptoms, the New York Heart Association functional class, and overall mortality [55, 56].

Although plasma levels of atrial natriuretic peptide (ANP) are significantly elevated in individuals with CHD and indicative of cardiac dysfunction and heart failure, this biomarker is not employed in clinical practice [28, 57].

5-hydroxyindoleacetic acid in the urine

Platelet serotonin and, specifically, levels of the urinary catabolite 5-hydroxyindoleacetic acid (u5-HIAA) have been shown to have a high diagnostic and prognostic value in patients with CS. However, the clinical picture of CS may not correlate with u5-HIAA levels, possibly related to the tumor's inconsistent hormone release or the synthesis of other biologically active substances [60]. Studies demonstrate that the majority of patients with CHD have greater levels of u5-HIAA than those without [17, 57]. In individuals with worsening CS symptoms, defined as a >50% increase in the frequency of bowel movements or flushing, there was a positive correlation between higher u5-HIAA levels and echocardiographic findings of CHD advancement. In patients with CS, u5-HIAA levels of more than 300 mmol/24 hours indicate a 2- to 3-fold increase in the risk of developing or progressing carcinoid heart disease [52].

Chromogranin-A

Chromogranin A (CgA) is a glycoprotein that NET cells secrete [42]. CgA is a useful biomarker in the diagnosis of NEN since it is affordable and easy to measure using a blood sample for an immunological assay [61]. Modlin et al. [62] reported that CgA did not only reflect tumor burden but appears to be associated with tumor progression or response to treatment [62].

In a report by Tran et al. [63] increased CgA level before SI-NEN-related surgery was associated with lower overall survival (median 87.8 months vs. not reached; $P = 0.01$) [63]. These data suggest that sequential CgA concentration measurement is effective in both predicting and monitoring progression to CS, as well as progression from CS to CHD [61, 63].

Unfortunately, CgA has only 30% specificity for detecting severe carcinoid heart disease [42] and has therefore a limited value in CHD diagnosis and monitoring [53].

Activin A

Activin A is a TGF family member found to be an independent predictor of CHD although no statistically significant difference in activin A levels is found between patients with early and advanced disease. CHD was detected with 87% sensitivity and 57% specificity when activin A levels were less than 0.34 ng/ml [58].

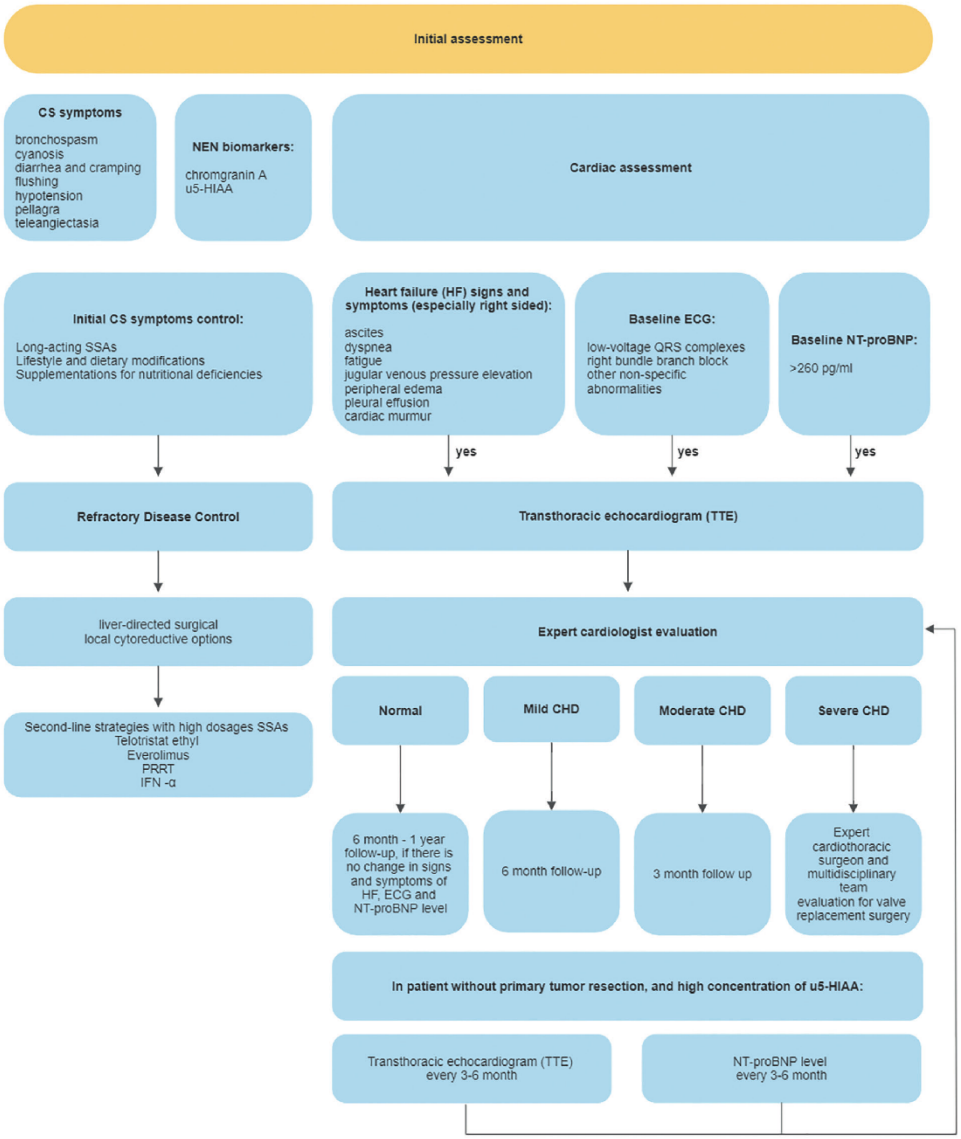


Figure 1. Proposed screening algorithm for carcinoid heart disease in all patients with NEN (especially SI-NEN) [1–3]

Abbreviations: CHD, carcinoid heart disease; CS, carcinoid syndrome; ECG, electrocardiogram; IFN-α, interferon-alpha; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PRRT, peptide receptor radionuclide therapy; SI-NEN, small intestine neuroendocrine neoplasms; u5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid in the urine

Chest radiography (X-ray)

Chest radiography is typically inefficient in CHD patients, as 50% of cases appear normal, and abnormalities are commonly non-specific [11]. However, the cardiothoracic ratio could be increased [64].

Transthoracic echocardiography

Echocardiography should be conducted in all patients with carcinoid syndrome and high suspicion of CHD, according to an expert statement released by the American College of Cardiology on the diagnosis and management of CHD.

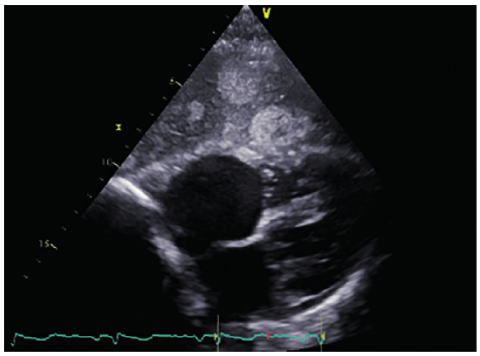


Figure 2. Transthoracic echocardiography (TTE): a 51-year-old patient with carcinoid heart disease and severe tricuspid regurgitation. Subcostal view: huge enlargement of the right atrium and liver metastases

Transthoracic echocardiography (TTE) should be performed in patients with known CHD every 3–6 months or if there is a change in clinical status [8]. In contrast, the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) recommends TTE screening for patients with CS – once or twice a year for patients with or without cardiac involvement, respectively [9, 65]. Patients with CS should also be screened with TTE if their 5-hydroxyindoleacetic acid levels are markedly increased according to the ENETS recommendations. The severity of CHD can be determined by the constellation of abnormalities observed on TTE [66]. There have been several scoring systems based on echocardiographic findings, including the first (and possibly the most well-known) scoring system based on tricuspid valve morphology, tricuspid regurgitation severity, pulmonary stenosis severity, and pulmonary regurgitation severity [20].

Two-dimensional TTE is the most common imaging modality used in CHD evaluation because it can examine both, morphological and functional, components of the heart (Figure 2). Valvular involvement can range from mild thickening of a single valve leaflet with no major functional impairment to severe thickening, retraction, and immobility of several valves in advanced conditions. Tricuspid regurgitation is the most common right-sided valve abnormality, followed by pulmonary regurgitation and/or pulmonary stenosis. On 2D TTE, initial fibrous deposition of the tricuspid and/or pulmonary valve leaflets typically shows up as a thickening [67]. Fibrous deposition may also damage the chordae and papillae, causing further abnormal function of the valve. The leaflets become retracted and locked in a semi-open position as the condition progresses, resulting in stenosis and regurgitation [66]. When tricuspid regurgitation is present in CHD patients, the Doppler profile usually shows a typical "dagger-shaped" spectrum (early peak pressure rise with a subsequent rapid decline).

To determine the existence of a patent foramen ovale (PFO), a TTE with a "microbubble" contrast can be conducted [66].

CHD may have an impact on ventricular strain due to valvular anomalies. In one study, right ventricular (RV) strain was found to be lower in CHD patients than in controls (a mean of 20.6 versus 26.9). Patients with carcinoid syndrome showed identical RV strain regardless of whether they had evident valvular involvement, suggesting that abnormal RV strain might be a sensitive and early predictor of CHD before apparent valvular abnormalities occur. In addition to RV strain, patients with CHD have slightly decreased global left ventricular (LV) strain as compared to healthy individuals [68].

When compared to 2D TTE, three-dimensional TTE (3D TTE) has several notable advantages. In the case of the tricuspid and pulmonary valves, 3D TTE allows for simultaneous visualization of all valve leaflets. 3D TTE also provides a comprehensive image of subvalvular structures including chordae and papillary muscles, which might be affected by carcinoid "plaque". In advanced stages of CHD, 3D TTE can in addition detect abnormalities of neighboring structures, for example, poststenotic dilatation of the pulmonary artery. In comparison to 2D TTE, 3D TTE enables the detection of myocardial metastasis with a better ability to differentiate their borders from surrounding structures, allowing for a more precise estimation of the real dimensions and mass effects. 3D TTE may have value in operation planning in patients who are prepared for surgical valve repair [69].

Transesophageal echocardiography (TEE) offers better imaging of the pulmonary valve than TTE and may reveal minor tricuspid valve anomalies when TTE is ambiguous.

2D TTE is a useful tool for screening asymptomatic CS patients and monitoring established disease development with excellent sensitivity and specificity [70].

Cardiac magnetic resonance

Cardiac magnetic resonance (CMR) is becoming a useful technique for detecting CHD, particularly when echocardiographic findings are ambiguous [71], and is beneficial when echocardiography cannot offer good images of the pulmonary valve [69]. Late gadolinium enhancement of the tricuspid and/or pulmonary valves may show evidence of CHD when valvular anomalies are not visible on TEE. This is not specific and can occur in a variety of cardiovascular conditions [66]. When compared to echocardiography, CMR gives a better estimation of RV size and function with reduced interobserver variability [72].

CMR can be used for more accurate assessment of RV volumes, LV volumes, and cardiac index following a tricuspid valve replacement, in addition to predicting regurgitant volumes after surgical intervention [73]. CMR has various disadvantages, including a higher cost as compared to echocardiography, and the probable requirement for contrast [66].

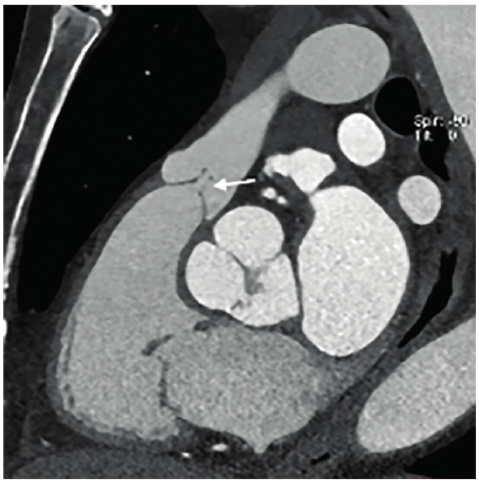


Figure 3. Cardiac computed tomography: multiplanar reconstructions at diastole, views centered on the pulmonary valve, severe thickening of the leaflets of the pulmonary valve with incomplete coaptation during diastole (the arrow)

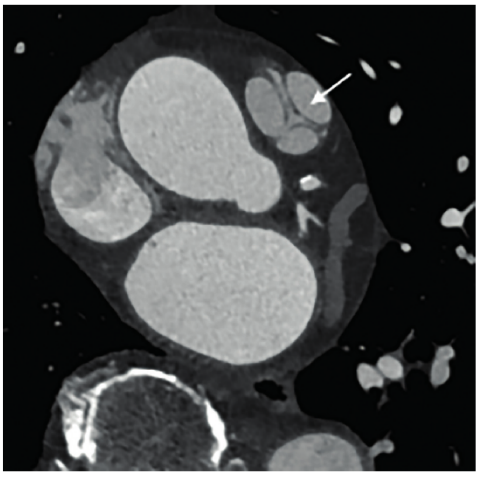


Figure 4. Cardiac computed tomography: multiplanar reconstruction, four-chamber view at diastole; enlargement of the right-sided chambers and thickening of the tricuspid valve and subvalvular apparatus (the arrow)

Cardiac computed tomography scanning

Cardiac computed tomography (CT) can also be used to assess the degree of valve damage, particularly in cases of severe calcification, as well as to quantify RV diameters, evaluate coronary arteries [66], and assess pulmonary post-surgical prosthetic valve thrombosis (Figures 3 and 4).

Positron emission tomography

Functional imaging with radiolabeled somatostatin analogs (typically Gallium-68-DOTATOC/DOTATATE positron emission tomography [PET]/CT) may help to detect carcinoid cardiac metastases (myocardial and/or pericardial) [66]. For the detection of metastatic neuroendocrine neoplasms, this approach has been shown to be >97% sensitive and 92% specific [74].

TREATMENT

The treatment of patients with CHD is multifaceted because of the need to treat both systemic cancer disease and cardiac pathology at the same time [75]. The aim of CHD management is symptom alleviation and increased survival rather than definitive treatment and cure, requiring a multidisciplinary approach involving both medical and surgical therapies for optimal care [76]. This multidisciplinary approach should be used to design a treatment strategy based on symptoms, histological grade, overall performance status, as well as nutritional status, NEN stage (stable disease, progressive, or metastatic disease), the function of major organs (mainly kidney and liver), and the impact of CHD on the proceedings of the underlying NEN [75, 76].

Pharmacotherapy for heart failure

To date, the standard of treatment for asymptomatic patients is to wait for symptoms to appear. On the contrary, loop or thiazide diuretics and aldosterone antagonists are recommended for treatment in individuals who develop signs of right-sided heart failure, particularly peripheral edema. However, because these drugs might cause intravascular volume depletion and decreased cardiac output, they should be used with caution. Other drugs, such as digoxin or angiotensin-converting enzyme inhibitors, have been used, but their benefit in CHD patients has yet to be established [77]. Improvement in heart failure symptoms with medication should not be seen as reassurance that management is adequate and sufficient, but rather as a window to optimize and assess the patient for consideration of valve surgery if required [39].

Cardiac surgery

In patients with well-controlled systemic disease, cardiac valve replacement remains the most effective treatment in severe stages of CHD [77]. Patients with symptomatic right heart failure or ventricular dysfunction, as well as at least 12 months of predicted survival due to their oncologic disease status, are usually candidates for a cardiac procedure [78]. Valve surgery has been shown to enhance long-term prognosis in CHD patients by reducing right heart failure, increasing functional capacity, allowing for more aggressive oncological treatment, and decreasing right heart failure. A multidisciplinary assessment of total operability in relation to oncological status and cardiac function should be used to decide whether to replace a valve [79]. Advances

in surgical techniques, better patient selection, anticancer and hormonal control treatments have resulted in tolerable early mortality rates and survival benefits [78].

The Mayo Clinic's 30-year study by Nguyen et al. [80] involving 240 CHD-operated patients, represents the largest study investigating the relationship between several clinical and echocardiographic factors and early mortality and late survival. Between 1985 and 1994, the early mortality rate was 29% but fell to 7% from 1995 to 2004, and 5% from 2005 onwards. Overall survival rates were 69%, 48%, and 34% after one, three, and five years, respectively [80]. According to the mortality rates reported, valve surgery for carcinoid heart disease is a high risk procedure, but may be beneficial to some patients due to symptomatic relief [81].

Preoperative preparation should mainly focus on optimizing patient status and symptoms with appropriate medical therapy. The severity of tricuspid valve disease, right ventricular dysfunction, right atrial dilatation, pulmonary hypertension, and high central venous pressures are significant risk factors [78]. Preoperative nutritional optimization and somatostatin analog treatment for carcinoid hormonal activity are critical parts of surgical planning [79]. Intravascular volume depletion and electrolyte disturbances are typical in CHD patients and must be treated. Patients with CS are at risk of developing a possibly life-threatening carcinoid crisis, which can be triggered by surgery or any invasive intervention, so therapies aimed at lowering high u5-HIAA levels, such as dose escalation with somatostatin analogs and add-on therapy with telotristat ethyl, should be used. Carcinoid crisis is characterized by hemodynamic instability, with predominant hypotension, tachycardia, arrhythmias, bronchoconstriction, and flushing caused by the release of biologically active substances. The administration of octreotide infusion at a dosage of 50 μg/h administered 12 hours before the procedure and continued throughout the operation and until the patient is hemodynamically stable and off inotropes is the primary preventative therapy aimed at reducing the occurrence of carcinoid crisis. The dosage can be increased to 100–200 μg/h if necessary [82]. Depending on the patient's recovery, the octreotide infusion should be progressively reduced postoperatively [78].

The type of valve selected for use (biological or mechanical valve prosthesis) is a complex matter that should be based on a particular patient's risk of bleeding, tumor-related life expectancy, and possible future therapeutic interventions [81, 83]. According to research by Albåge et al. [79], surgery of the left-sided valves is not linked to poorer outcomes and ought to be conducted concomitantly with right-sided valve surgery if needed [79].

Bioprosthetic valves are mostly favored when CHD patients have an enhanced bleeding risk due to significant liver disease and hepatic dysfunction, but still, thrombus formation on the tricuspid bioprosthesis is the most prevalent cause of valve dysfunction in right-sided valve replacements [98]. Postoperative right ventricular failure, an overall reduced flow condition on the right side of the heart, and a hypercoagulable state with high serotonin levels acting as a stimulus for platelet activation all seem to be risk factors for valve thrombosis [78]. Patients with bioprosthetic valves in sinus rhythm should begin and continue warfarin anticoagulation for 6 months, but patients with mechanical valve prosthesis or with atrial fibrillation and bioprosthetic valves should continue anticoagulation permanently [82].

TTE should be conducted as soon as possible after surgery [84]. In uncomplicated conditions during follow-up, TTE should be performed every 3 to 12 months, depending on comorbidities [8].

It should be highlighted that, despite medical and surgical developments, valve surgery in subjects with CHD is always challenging and associated with significant risk. In high-risk patients with severe CHD for whom open-heart surgery is hazardous, transcutaneous catheter-based interventions represent a minimally invasive option [84, 85].

In addition, the recent introduction of percutaneous valve-in-valve technology in subjects with a failing bioprosthetic valve has broadened treatment selections for less invasive procedures, and a transcatheter heart valve placed in the inferior vena cava may decrease carcinoid hormone levels and relieve symptoms in patients with severe carcinoid syndrome symptoms [86, 87].

Primary tumor resection

Primary tumor resection with metastatic disease (resectable and unresectable) has been shown to improve survival in all patients with SI-NENs (with and without CHD) [14]. This may relate to decreased synthesis of vasoactive substances [12], as well as a reduction in potentially fatal complications such as intestinal obstruction caused by tumor growth and blockage [14]. Uema et al. [88] found that removing the primary tumor reduced mortality in 139 patients with advanced disease, carcinoid symptoms, and/or elevated u5-HIAA [88].

Polcz et al. [89] recently published significant findings from a retrospective cohort analysis of 4076 patients with metastatic SI-NETs, with 2025 (61%) receiving primary tumor resection (PTR). Patients who were more likely to have PTR were younger, had been diagnosed sooner, and had lower-grade small intestine primary tumors. Patients who had PTR had longer median overall survival than those who did not (71 months vs. 29 months, $P = 0.001$). According to the findings of Polcz et al. [89], patients treated in an academic or research facility were, likewise, less likely to have PTR, and primary resection has become less common over time. One possible explanation is the increasing use of somatostatin analogs as first-line treatment for metastatic disease, which gives both excellent symptom alleviation and inhibition of tumor progression. Although these findings were also associated with improved survival, it should be noted that they apply to the entire group of SI-NET patients — both with and without CHD — and that, despite proven benefits in progression-free survival, no OS benefit with somatostatin analogs has been demonstrated

to date [89], which indicates that primary tumors should be removed when possible.

Management of carcinoid syndrome

Considering the significance of 5-HT in the sequence of events that leads to the development of CHD, controlling serotonin synthesis from the tumor is critical. This can be accomplished by either medical or surgical intervention methods. Long-acting somatostatin analogs, peptide receptor radionuclide therapy (PRRT), and the new drug telotristat ethyl are among the available medical treatments. Transcatheter arterial embolization (TAE) or chemoembolization (TACE), as well as surgical debulking of hepatic metastases, are interventional alternatives [8].

Long-acting somatostatin analogs

Long-acting somatostatin analogs (SSAs), synthetic octo-amino acid peptides, which primarily act on the somatostatin receptor subtype 2, are recommended for first-line antiproliferative therapy in advanced NETs due to their proven effectiveness in controlling symptoms of carcinoid syndrome [28, 75–77, 90]. The somatostatin analogs octreotide and lanreotide improved symptoms in 65%–72% of patients and had a biochemical response in 45%–46%. In 72%–84% of patients, increasing the dose or frequency or switching classes resulted in a decrease in flushes and/or diarrhea [90].

Long-acting somatostatin analogs extended time-to-tumor progression (TTP) in patients with metastatic well-differentiated, predominantly G1, midgut neuroendocrine tumors compared to placebo (NET; octreotide LAR: PROMID study) [91]. Progression-free survival (PFS) was as well enhanced in individuals with advanced, non-functioning enteropancreatic NETs of grade 1 or 2 with confirmed progression of the disease (lanreotide autogel: CLARINET study) [92].

Although the optimal levels of u5-HIAA used to reduce the development of CHD are yet to be determined, long-acting SSAs are unquestionably important in CHD patient management [78].

In CS patients, infusion of short-acting octreotides should begin in the perioperative setting to avoid the onset of carcinoid crisis. Furthermore, in patients with recurrent CS symptoms, short-acting octreotide (half-life 1.5 to 2 hours) may be administered as a rescue drug in addition to the long-acting formulations [78].

Telotristat ethyl

Telotristat, an oral inhibitor of peripheral 5-HT synthesis, was recently approved by the Food and Drug Administration for the treatment of symptomatic CS-related diarrhea that has not responded to SSAs therapy. Telotristat ethyl is converted to its active metabolite, telotristat, which inhibits tryptophan hydroxylase (TPH), the rate-limiting enzyme in serotonin production. Two double-blind, randomized phase 3 clinical trials (TELESTAR and TELECAST) found that telotristat ethyl reduced bowel movement in 40%–44% of patients treated, compared to 0–20% of patients who received a placebo [78, 93]. After three months, there was a substantial decrease in urinary 5-HIAA. The findings of this study supported the safety and effectiveness of telotristat when combined with somatostatin analog treatment in individuals with CS. The impact on the development of carcinoid heart disease and mesenteric fibrosis residues is unidentified because this endpoint has not been adequately powered in clinical studies [94].

Everolimus

Everolimus is a small molecule oral inhibitor of the serine/threonine protein kinase mammalian target of rapamycin (mTOR), which promotes cancer cell growth and survival in a variety of malignancies, including NETs [78]. Pavel et al. [95] reported that everolimus plus octreotide LAR increased progression-free survival in patients with advanced neuroendocrine tumors associated with carcinoid syndrome when compared to placebo plus octreotide LAR [95]. Due to everolimus-related adverse effects including infections, edema, and diarrhea, patients with CHD should be treated with caution [8, 78].

Interferon-alpha

For refractory CS and negative somatostatin receptor NETs, interferon-alpha (IFN-α) is a supplementary treatment to SSAs. However, usage of this drug is limited due to its adverse effects (e.g., flu-like symptoms, chronic fatigue, liver and bone marrow toxicity) [78]. The reported response rates of IFN monotherapy in CS patients ranged from 0% to 90% for clinical control and 50%–80% for biochemical control [90].

Peptide receptor radionuclide therapy

Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) is primarily used to inhibit growth in progressive NETs with high somatostatin receptor expression [96]. It has been shown to improve quality of life and symptoms such as diarrhea in patients with midgut NETs [97]. Due to the requirement for simultaneous amino acid and fluid infusions in patients with CHD and heart failure, caution is advised [8, 78].

Transcatheter arterial embolization, chemoembolization, selective internal radiotherapy, radiofrequency ablation

Transcatheter arterial embolization (TAE), local administration of high doses of chemotherapy (TACE), and selective internal radiotherapy (SIRT) employing Yttrium-90 microspheres are examples of vascularly accessed interventional methods that provide diverse treatment modalities [78].

TAE and TACE are implemented to minimize tumor burden and have been shown to be effective in the treatment of NET, particularly in individuals with liver involvement. Circulating hormone levels drop as tumor burden decreases, resulting in symptom control in 50%–100% of

patients with NET and liver metastasis [98]. Patients with severe CHD and/or a significant hepatic tumor burden may have serious treatment complications such as hemorrhage or even liver failure, and as such, loco-regional therapies must be used with extreme caution. TAE and TACE are relatively contraindicated in patients with total portal vein occlusion, poor performance status, or underlying hepatic impairment [77]. TAE, TACE, and SIRT radiological response rates were estimated to be 25%–92%, 22%–100%, and 22%–63%, respectively [78].

Radiofrequency ablation and microwave ablation, done either percutaneously or in association with surgical resection, have also been shown to improve symptom management [78].

Surgical debulking of hepatic metastases

Surgical debulking (cytoreductive surgery) of liver tumor burden has been shown to be a significant advancement in the management of NETs in recent years [77]. Bernheim et al. [99] reported that patients with CHD who undergo hepatic resection had delayed progression of the disease and a better prognosis [99]. This method may be risky in individuals with severe CHD since it is associated with significant morbidity and mortality. There is also a greater risk of preoperative hemorrhage due to elevated right atrial pressure and a pulsatile liver. In selected individuals, liver surgery may be an option following heart valve replacement and cardiac function restoration to lower circulating serotonin, relieve carcinoid symptoms, and avoid recurrence of CHD [8, 77].

Kinney et al. [100] presented peri-operative findings of 169 patients who had partial hepatic resection due to metastatic NETs at Mayo Clinic Rochester. The most prevalent adverse events were persistent tachycardia (8.9%), followed by hypotension (5.3%), flushing, cardiac conduction abnormalities, and acidosis with pH 7.2, with an occurrence of less than 1%. There were no incidents of carcinoid crises [100].

CONCLUSIONS

All patients with SI-NENs, particularly those without primary tumor resection and high concentration of u5-HIAA require a cyclic assessment of clinical status and TTE performance every 3-6 months to detect the onset of CHD. The therapeutic methods include pharmacotherapy for symptomatic management, as well as medications and interventional approaches, for successful control of serotonin excess, most notably somatostatin analogs.

Despite medical and surgical improvements, carcinoid heart disease remains a significant challenge. Valve surgery for carcinoid heart disease is a high-risk intervention, given the mortality rates, although it may be beneficial for patients with symptomatic severe right heart valve disease who have a 12-month survival prognosis owing to symptomatic improvement. It should be emphasized that early risk linked to valve surgery has decreased in the present era. A multidisciplinary team should be involved in patient selection for valve surgery, adequate preoperative planning, and perioperative treatment procedures.

Article information

Conflict of interest: None declared.

Funding: None.

Open access: This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially. For commercial use, please contact the journal office at kardiologiapolska@ptkardio.pl.

References

1. Oleinikov K, Korach A, Planer D, et al. Update in carcinoid heart disease - the heart of the matter. Rev Endocr Metab Disord. 2021; 22(3): 553–561, doi: 10.1007/s11154-020-09624-y, indexed in Pubmed: 33443717.
2. Kos-Kudła B, Blicharz-Dorniak J, Strzelczyk J, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). Endokrynol Pol. 2017; 68(2): 79–110, doi: 10.5603/EP.2017.0015, indexed in Pubmed: 28597909.
3. Kos-Kudła B, Blicharz-Dorniak J, Strzelczyk J, et al. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and the appendix - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). Endokrynol Pol. 2013; 64(6): 480–493, doi: 10.5603/EP.2013.0029, indexed in Pubmed: 24431119.
4. Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. Neuroendocrinology. 2016; 103(2): 125–138, doi: 10.1159/000443170, indexed in Pubmed: 26758972.
5. Das S, Dasari A. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? Curr Oncol Rep. 2021; 23(4): 43, doi: 10.1007/s11912-021-01029-7, indexed in Pubmed: 33719003.
6. Gut P, Czarnywojtek A, Sawicka-Gutaj N, et al. Assessment of serotonin concentration in patients with a small-intestine neuroendocrine neoplasm and carcinoid syndrome treated with somatostatin analogues. Pol Arch Intern Med. 2020; 130(10): 903–905, doi: 10.20452/pamw.15504, indexed in Pubmed: 32643913.
7. Clement D, Ramage J, Srirajaskanthan R. Update on pathophysiology, treatment, and complications of carcinoid syndrome. J Oncol. 2020; 2020: 8341426, doi: 10.1155/2020/8341426, indexed in Pubmed: 32322270.
8. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, et al. Diagnosing and managing carcinoid heart disease in patients with neuroendocrine tumors: an expert statement. J Am Coll Cardiol. 2017; 69(10): 1288–1304, doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.030, indexed in Pubmed: 28279296.
9. Ram P, Penalver JL, Lo KB, et al. Carcinoid heart disease: review of current knowledge. Tex Heart Inst J. 2019; 46(1): 21–27, doi: 10.14503/THIJ-17-6562, indexed in Pubmed: 30833833.
10. Mota JM, Sousa LG, Riechelmann RP. Complications from carcinoid syndrome: review of the current evidence. Ecancermedicalscience. 2016; 10: 662, doi: 10.3332/ecancer.2016.662, indexed in Pubmed: 27594907.
11. Gustafsson BI, Hauso O, Drozdov I, et al. Carcinoid heart disease. Int J Cardiol. 2008; 129(3): 318–324, doi: 10.1016/j.ijcard.2008.02.019, indexed in Pubmed: 18571250.
12. Westberg G, Wängberg B, Ahlman H, et al. Prediction of prognosis by echocardiography in patients with midgut carcinoid syndrome. Br J Surg. 2001; 88(6): 865–872, doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.01798.x, indexed in Pubmed: 11412260.
13. Møller JE, Pellikka PA, Bernheim AM, et al. Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades. Circulation. 2005; 112(21):

3320–3327, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553750, indexed in Pubmed: 16286584.
14. Fox DJ, Khattar RS. Carcinoid heart disease: presentation, diagnosis, and management. Heart. 2004; 90(10): 1224–1228, doi: 10.1136/hrt.2004.040329, indexed in Pubmed: 15367531.
15. Hassan SA, Palaskas NL, Agha AM, et al. Carcinoid heart disease: a comprehensive review. Curr Cardiol Rep. 2019; 21(11): 140, doi: 10.1007/s11886-019-1207-8, indexed in Pubmed: 31745664.
16. Connolly HM, Schaff HV, Abel MD, et al. Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease. J Am Coll Cardiol. 1995; 25(2): 410–416, doi: 10.1016/0735-1097(94)00374-y, indexed in Pubmed: 7829795.
17. Buchanan-Hughes A, Pashley A, Feuilly M, et al. Carcinoid heart disease: prognostic value of 5-hydroxyindoleacetic acid levels and impact on survival: a systematic literature review. Neuroendocrinology. 2021; 111(1-2): 1–15, doi: 10.1159/000506744, indexed in Pubmed: 32097914.
18. Mansencal N, Mitry E, Bachet JB, et al. Echocardiographic follow-up of treated patients with carcinoid syndrome. Am J Cardiol. 2010; 105(11): 1588–1591, doi: 10.1016/j.amjcard.2010.01.017, indexed in Pubmed: 20494667.
19. Baron E, Szymanski C, Hergault H, et al. Progression of carcinoid heart disease in the modern management era. J Am Heart Assoc. 2021; 10(23): e020475, doi: 10.1161/JAHA.120.020475, indexed in Pubmed: 34816734.
20. Denney W, Kemp W, Anthony L, et al. Echocardiographic and biochemical evaluation of the development and progression of carcinoid heart disease. J Am Coll Cardiol. 1998; 32(4): 1017–1022, doi: 10.1016/s0735-1097(98)00354-4.
21. Norlén O, Stålberg P, Öberg K, et al. Long-term results of surgery for small intestinal neuroendocrine tumors at a tertiary referral center. World J Surg. 2012; 36(6): 1419–1431, doi: 10.1007/s00268-011-1296-z, indexed in Pubmed: 21984144.
22. Hayes AR, Davar J, Caplin ME. Carcinoid heart disease: a review. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018; 47(3): 671–682, doi: 10.1016/j.ecl.2018.04.012, indexed in Pubmed: 30098723.
23. Dobson R, Burgess MI, Valle JW, et al. Serial surveillance of carcinoid heart disease: factors associated with echocardiographic progression and mortality. Br J Cancer. 2014; 111(9): 1703–1709, doi: 10.1038/bjc.2014.468, indexed in Pubmed: 25211656.
24. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. Circulation. 1993; 87(4): 1188–1196, doi: 10.1161/01.cir.87.4.1188, indexed in Pubmed: 7681733.
25. De Jesus T, Luis SA, Ryu JH, et al. Carcinoid heart disease in patients with bronchopulmonary carcinoid. J Thorac Oncol. 2018; 13(10): 1602–1605, doi: 10.1016/j.jtho.2018.06.023, indexed in Pubmed: 30251640.
26. Simula DV, Edwards WD, Tazelaar HD, et al. Surgical pathology of carcinoid heart disease: a study of 139 valves from 75 patients spanning 20 years. Mayo Clin Proc. 2002; 77(2): 139–147, doi: 10.4065/77.2.139, indexed in Pubmed: 11838647.
27. Ayme-Dietrich E, Aubertin-Kirch G, Maroteaux L, et al. Cardiovascular remodeling and the peripheral serotonergic system. Arch Cardiovasc Dis. 2017; 110(1): 51–59, doi: 10.1016/j.acvd.2016.08.002, indexed in Pubmed: 28017279.
28. Laskaratos FM, Rombouts K, Caplin M, et al. Neuroendocrine tumors and fibrosis: An unsolved mystery? Cancer. 2017; 123(24): 4770–4790, doi: 10.1002/cncr.31079, indexed in Pubmed: 29112233.
29. Jackson LN, Chen LA, Larson SD, et al. Development and characterization of a novel in vivo model of carcinoid syndrome. Clin Cancer Res. 2009; 15(8): 2747–2755, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2346, indexed in Pubmed: 19336516.
30. Gustafsson BI, Tømmerås K, Nordrum I, et al. Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats. Circulation. 2005; 111(12): 1517–1522, doi: 10.1161/01.CIR.0000159356.42064.48, indexed in Pubmed: 15781732.
31. Musunuru S, Carpenter JE, Sippel RS, et al. A mouse model of carcinoid syndrome and heart disease. J Surg Res. 2005; 126(1): 102–105, doi: 10.1016/j.jss.2005.01.003, indexed in Pubmed: 15916982.
32. Mekontso-Dessap A, Brouri F, Pascal O, et al. Deficiency of the 5-hydroxytryptamine transporter gene leads to cardiac fibrosis and valvulopathy in mice. Circulation. 2006; 113(1): 81–89, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.554667, indexed in Pubmed: 16380550.
33. Lancellotti P, Nchimi A, Hego A, et al. High-dose oral intake of serotonin induces valvular heart disease in rabbits. Int J Cardiol. 2015; 197: 72–75, doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.035, indexed in Pubmed: 26114494.
34. Janssen W, Schymura Y, Novoyatleva T, et al. 5-HT2B receptor antagonists inhibit fibrosis and protect from RV heart failure. Biomed Res Int. 2015; 2015: 438403, doi: 10.1155/2015/438403, indexed in Pubmed: 25667920.
35. Ayme-Dietrich E, Lawson R, Da-Silva S, et al. Serotonin contribution to cardiac valve degeneration: new insights for novel therapies? Pharmacol Res. 2019; 140: 33–42, doi: 10.1016/j.phrs.2018.09.009, indexed in Pubmed: 30208338.
36. Hutcheson JD, Setola V, Roth BL, et al. Serotonin receptors and heart valve disease–it was meant 2B. Pharmacol Ther. 2011; 132(2): 146–157, doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.03.008, indexed in Pubmed: 21440001.
37. Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF-β: the master regulator of fibrosis. Nat Rev Nephrol. 2016; 12(6): 325–338, doi: 10.1038/nrneph.2016.48, indexed in Pubmed: 27108839.
38. Peña-Silva RA, Miller JD, Chu Yi, et al. Serotonin produces monoamine oxidase-dependent oxidative stress in human heart valves. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009; 297(4): H1354–H1360, doi: 10.1152/ajpheart.00570.2009, indexed in Pubmed: 19666839.
39. Steeds R, Sagar V, Shetty S, et al. Multidisciplinary team management of carcinoid heart disease. Endocr Connect. 2019; 8(12): R184–R199, doi: 10.1530/EC-19-0413, indexed in Pubmed: 31751305.
40. Dobson R, Burgess MI, Pritchard DM, et al. The clinical presentation and management of carcinoid heart disease. Int J Cardiol. 2014; 173(1): 29–32, doi: 10.1016/j.ijcard.2014.02.037, indexed in Pubmed: 24636550.
41. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, et al. Analysis of 150 patients with carcinoid syndrome seen in a single year at one institution in the first decade of the twenty-first century. Am J Cardiol. 2008; 101(3): 378–381, doi: 10.1016/j.amjcard.2007.08.045, indexed in Pubmed: 18237604.
42. Perry D, Hayek SS. Carcinoid heart disease: a guide for clinicians. Cardiol Clin. 2019; 37(4): 497–503, doi: 10.1016/j.ccl.2019.07.014, indexed in Pubmed: 31587790.
43. Eapen DJ, Clements S, et al. Jr, Block P, Metastatic carcinoid disease inducing coronary vasospasm. Tex Heart Inst J. 2012; 39(1): 76–78, indexed in Pubmed: 22412234.
44. Bourgault C, Bergeron S, Bogaty P, et al. A most unusual acute coronary syndrome. Can J Cardiol. 2006; 22(5): 429–432, doi: 10.1016/s0828-282x(06)70930-8, indexed in Pubmed: 16639480.
45. Frishman WH, Grewall P. Serotonin and the heart. Ann Med. 2000; 32(3): 195–209, doi: 10.3109/07853890008998827, indexed in Pubmed: 10821327.
46. McFadden EP, Clarke JG, Davies GJ, et al. Effect of intracoronary serotonin on coronary vessels in patients with stable angina and patients with variant angina. N Engl J Med. 1991; 324(10): 648–654, doi: 10.1056/NEJM199103073241002, indexed in Pubmed: 1994247.
47. Dobson R, Valle JW, Burgess MI, et al. Variation in cardiac screening and management of carcinoid heart disease in the UK and republic of ireland. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2015; 27(12): 741–746, doi: 10.1016/j.clon.2015.06.016, indexed in Pubmed: 26170123.
48. Rupp AB, Ahmadjee A, Morshedzadeh JH, et al. Carcinoid syndrome-induced ventricular tachycardia. Case Rep Cardiol. 2016; 2016: 9142598, doi: 10.1155/2016/9142598, indexed in Pubmed: 27088017.
49. Kuczma JA, Grzywa M. Broncho-pulmonary carcinoid with the cardiac arrhythmia manifestation [in Polish]. Pol Arch Med Wewn. 2006; 116(4): 971–973, doi: 18416299.
50. Langer C, Piper C, Vogt J, et al. Atrial fibrillation in carcinoid heart disease: The role of serotonin. A review of the literature. Clin Res Cardiol. 2007; 96(2): 114–118, doi: 10.1007/s00392-006-0463-y, indexed in Pubmed: 17115326.
51. Kuruvilla A, Aiman R. Influence of 5-hydroxytryptamine on experimentally induced atrial arrhythmias in dogs. Indian J Physiol Pharmacol. 1973; 17(2): 111–116, indexed in Pubmed: 4128954.
52. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Chilkunda D, et al. Risk factors for the development and progression of carcinoid heart disease. Am J Cardiol. 2011; 107(8): 1221–1226, doi: 10.1016/j.amjcard.2010.12.025, indexed in Pubmed: 21296329.
53. Dobson R, Burgess MI, Banks M, et al. The association of a panel of biomarkers with the presence and severity of carcinoid heart disease:

a cross-sectional study. PLoS One. 2013; 8(9): e73679, doi: 10.1371/journal.pone.0073679, indexed in Pubmed: 24069222.
54. Zuetenhorst JM, Korse CM, Bonfrer JMG, et al. Role of natriuretic peptides in the diagnosis and treatment of patients with carcinoid heart disease. Br J Cancer. 2004; 90(11): 2073–2079, doi: 10.1038/sj.bjc.6601816, indexed in Pubmed: 15150565.
55. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. Am J Cardiol. 2008; 102(7): 938–942, doi: 10.1016/j.amjcard.2008.05.047, indexed in Pubmed: 18805126.
56. Korse CM, Taal BG, de Groot CA, et al. Chromogranin-A and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an excellent pair of biomarkers for diagnostics in patients with neuroendocrine tumor. J Clin Oncol. 2009; 27(26): 4293–4299, doi: 10.1200/JCO.2008.18.7047, indexed in Pubmed: 19667278.
57. Zuetenhorst JM, Bonfrer JM, Korse CM, et al. Carcinoid heart disease: the role of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion and plasma levels of atrial natriuretic peptide, transforming growth factor-beta and fibroblast growth factor. Cancer. 2003; 97(7): 1609–1615, doi: 10.1002/cncr.11226, indexed in Pubmed: 12655516.
58. Bergestuen DS, Edvardsen T, Aakhus S, et al. Activin A in carcinoid heart disease: a possible role in diagnosis and pathogenesis. Neuroendocrinology. 2010; 92(3): 168–177, doi: 10.1159/000318014, indexed in Pubmed: 20720391.
59. Zahid W, Bergestuen D, Haugaa KH, et al. Myocardial function by two-dimensional speckle tracking echocardiography and activin a may predict mortality in patients with carcinoid intestinal disease. Cardiology. 2015; 132(2): 81–90, doi: 10.1159/000431076, indexed in Pubmed: 26111973.
60. Fanciulli G, Ruggeri RM, Grossrubatscher E, et al. NIKE. Serotonin pathway in carcinoid syndrome: Clinical, diagnostic, prognostic and therapeutic implications. Rev Endocr Metab Disord. 2020; 21(4): 599–612, doi: 10.1007/s11154-020-09547-8, indexed in Pubmed: 32152781.
61. Konsek-Komorowska SJ, Pęczkowska M, Kolasińska-Ćwikła AD, et al. Chromogranin A (CgA) as a biomarker in carcinoid heart disease and NETG1/G2 neuroendocrine neoplasms of the small intestine (SI-NENs) related carcinoid syndrome. Med Clin (Barc). 2021 [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.medcli.2021.06.029, indexed in Pubmed: 34736622.
62. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, et al. Chromogranin A--biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. Ann Surg Oncol. 2010; 17(9): 2427–2443, doi: 10.1245/s10434-010-1006-3, indexed in Pubmed: 20217257.
63. Tran CG, Sherman SK, Scott AT, et al. It is time to rethink biomarkers for surveillance of small bowel neuroendocrine tumors. Ann Surg Oncol. 2021; 28(2): 732–741, doi: 10.1245/s10434-020-08784-0, indexed in Pubmed: 32656719.
64. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, et al. Carcinoid heart disease. Circulation. 2007; 116(24): 2860–2865, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.701367, indexed in Pubmed: 18071089.
65. Arnold R, Chen YJ, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. Neuroendocrinology. 2009; 90(2): 227–233, doi: 10.1159/000225952, indexed in Pubmed: 19713715.
66. Agha AM, Lopez-Mattei J, Donisan T, et al. Multimodality imaging in carcinoid heart disease. Open Heart. 2019; 6(1): e001060, doi: 10.1136/openhrt-2019-001060, indexed in Pubmed: 31245014.
67. Edwards NC, Yuan M, Nolan O, et al. Effect of valvular surgery in carcinoid heart disease: an observational cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101(1): 183–190, doi: 10.1210/jc.2015-3295, indexed in Pubmed: 26580239.
68. Haugaa KH, Bergestuen DS, Sahakyan LG, et al. Evaluation of right ventricular dysfunction by myocardial strain echocardiography in patients with intestinal carcinoid disease. J Am Soc Echocardiogr. 2011; 24(6): 644–650, doi: 10.1016/j.echo.2011.02.009, indexed in Pubmed: 21440415.
69. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Burke M, et al. Features of carcinoid heart disease identified by 2- and 3-dimensional echocardiography and cardiac MRI. Circ Cardiovasc Imaging. 2010; 3(1): 103–111, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.886846, indexed in Pubmed: 19920029.
70. Castillo JG, Naib T, Zacks JS, et al. Echocardiography in functional midgut neuroendocrine tumors: When and how often. Rev Endocr Metab Disord. 2017; 18(4): 411–421, doi: 10.1007/s11154-017-9434-z, indexed in Pubmed: 29080935.
71. Franzen D, Boldt A, Raute-Kreinsen U, et al. Magnetic resonance imaging of carcinoid heart disease. Clin Cardiol. 2009; 32(6): E92–E93, doi: 10.1002/clc.20260, indexed in Pubmed: 19382278.
72. Puchalski MD, Williams RV, Askovich B, et al. Assessment of right ventricular size and function: echo versus magnetic resonance imaging. Congenit Heart Dis. 2007; 2(1): 27–31, doi: 10.1111/j.1747-0803.2007.00068.x, indexed in Pubmed: 18377513.
73. Kim HK, Kim YJ, Park EA, et al. Assessment of haemodynamic effects of surgical correction for severe functional tricuspid regurgitation: cardiac magnetic resonance imaging study. Eur Heart J. 2010; 31(12): 1520–1528, doi: 10.1093/eurheartj/ehq063, indexed in Pubmed: 20233787.
74. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. J Nucl Med. 2007; 48(4): 508–518, doi: 10.2967/jnumed.106.035667, indexed in Pubmed: 17401086.
75. Bober B, Saracyn M, Kołodziej M, et al. Carcinoid heart disease: how to diagnose and treat in 2020? Clin Med Insights Cardiol. 2020; 14: 1179546820968101, doi: 10.1177/1179546820968101, indexed in Pubmed: 33192110.
76. Jin C, Sharma AN, Thevakumar B, et al. Carcinoid heart disease: pathophysiology, pathology, clinical manifestations, and management. Cardiology. 2021; 146(1): 65–73, doi: 10.1159/000507847, indexed in Pubmed: 33070143.
77. Koffas A, Toumpanakis C. Managing carcinoid heart disease in patients with neuroendocrine tumors. Ann Endocrinol (Paris). 2021; 82(3-4): 187–192, doi: 10.1016/j.ando.2020.12.007, indexed in Pubmed: 33321109.
78. Oleinikov K, Korach A, Planer D, et al. Update in carcinoid heart disease — the heart of the matter. Rev Endocr Metab Disord. 2021; 22(3): 553–561, doi: 10.1007/s11154-020-09624-y, indexed in Pubmed: 33443717.
79. Albåge A, Montibello M. Surgical aspects of valve replacement in carcinoid heart disease. J Card Surg. 2021; 36(1): 290–294, doi: 10.1111/jocs.15169, indexed in Pubmed: 33124055.
80. Nguyen A, Schaff HV, Abel MD, et al. Improving outcome of valve replacement for carcinoid heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019; 158(1): 99–107.e2, doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.09.025, indexed in Pubmed: 30527716.
81. Konsek-Komorowska SJ, Kolasińska-Ćwikła AD, Różański J, et al. Outcomes of cardiac surgical treatment for carcinoid heart disease. Kardiol Pol. 2022; 80(2): 202–204, doi: 10.33963/KP.a2021.0189, indexed in Pubmed: 34939659.
82. Laskaratos FM, Davar J, Toumpanakis C. Carcinoid heart disease: a review. Curr Oncol Rep. 2021; 23(4): 48, doi: 10.1007/s11912-021-01031-z, indexed in Pubmed: 33725214.
83. Florczak E, Pęczkowska M, Konka M, et al. A 51-year-old patient with carcinoid heart disease and severe tricuspid regurgitation. Kardiol Pol. 2017; 75(2): 183, doi: 10.5603/KP.2017.0027, indexed in Pubmed: 28205198.
84. Rdzanek A, Szymański P, Gackowski A, et al. Percutaneous tricuspid edge-to-edge repair - patient selection, imaging considerations, and the procedural technique. Expert opinion of the Working Group on Echocardiography and Association of CardioVascular Interventions of the Polish Cardiac Society. Kardiol Pol. 2021; 79(10): 1178–1191, doi: 10.33963/KP.a2021.0125, indexed in Pubmed: 34611879.
85. De Rosa R, Schranz D, Zeiher AM, et al. Again, two melodies in concert: transcatheter double valve replacement in hedinger syndrome. Ann Thorac Surg. 2017; 104(1): e61–e63, doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.01.063, indexed in Pubmed: 28633265.
86. Luthra S, Olevano C, Richens T, et al. Percutaneous transcatheter valve-in-valve pulmonary and tricuspid replacement in carcinoid heart disease. JACC Case Rep. 2020; 2(4): 533–536, doi: 10.1016/j.jaccas.2019.11.089, indexed in Pubmed: 34317287.
87. Sagar VM, Steeds RP, Doshi SN, et al. Transcatheter valve implantation to inferior vena cava to control carcinoid symptoms. BMJ Case Rep. 2017; 2017, doi: 10.1136/bcr-2017-220888, indexed in Pubmed: 29066637.
88. Uema D, Alves C, Mesquita M, et al. Carcinoid heart disease and decreased overall survival among patients with neuroendocrine tumors: a retrospective multicenter latin american cohort study. J Clin Med. 2019; 8(3), doi: 10.3390/jcm8030405, indexed in Pubmed: 30909590.
89. Polcz M, Schlegel C, Edwards GC, et al. Primary tumor resection offers survival benefit in patients with metastatic midgut neuroendocrine

tumors. Ann Surg Oncol. 2020; 27(8): 2795–2803, doi: 10.1245/s10434-020-08602-7, indexed in Pubmed: 32430752.
90. Hofland J, Herrera-Martinez AD, Zandee WT, et al. Management of carcinoid syndrome: a systematic review and meta-analysis. Endocr Relat Cancer. 2019; 26(3): R145–R156, doi: 10.1530/ERC-18-0495, indexed in Pubmed: 30608900.
91. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol. 2009; 27(28): 4656–4663, doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510, indexed in Pubmed: 19704057.
92. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2014; 371(3): 224–233, doi: 10.1056/NEJMoa1316158, indexed in Pubmed: 25014687.
93. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. J Clin Oncol. 2017; 35(1): 14–23, doi: 10.1200/JCO.2016.69.2780, indexed in Pubmed: 27918724.
94. Lamarca A, Barriuso J, McNamara MG, et al. Telotristat ethyl: a new option for the management of carcinoid syndrome. Expert Opin Pharmacother. 2016; 17(18): 2487–2498, doi: 10.1080/14656566.2016.1254191, indexed in Pubmed: 27817224.
95. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2011; 378(9808): 2005–2012, doi: 10.1016/S0140-6736(11)61742-X, indexed in Pubmed: 22119496.
96. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2017; 376(2): 125–135, doi: 10.1056/NEJMoa1607427, indexed in Pubmed: 28076709.
97. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, et al. Health-Related quality of life in patients with progressive midgut neuroendocrine tumors treated with lu-dotatate in the phase III NETTER-1 trial. J Clin Oncol. 2018; 36(25): 2578–2584, doi: 10.1200/JCO.2018.78.5865, indexed in Pubmed: 29878866.
98. Gupta S. Intra-arterial liver-directed therapies for neuroendocrine hepatic metastases. Semin Intervent Radiol. 2013; 30(1): 28–38, doi: 10.1055/s-0033-1333651, indexed in Pubmed: 24436515.
99. Bernheim AM, Connolly HM, Rubin J, et al. Role of hepatic resection for patients with carcinoid heart disease. Mayo Clin Proc. 2008; 83(2): 143–150, doi: 10.4065/83.2.143, indexed in Pubmed: 18241623.
100. Kinney MAO, Nagorney DM, Clark DF, et al. Partial hepatic resections for metastatic neuroendocrine tumors: perioperative outcomes. J Clin Anesth. 2018; 51: 93–96, doi: 10.1016/j.jclinane.2018.08.005, indexed in Pubmed: 30098573.

Journal of
Clinical Medicine

MDPI

Article

Analysis of Patients with NET G1/G2 Neuroendocrine Tumors of the Small Intestine in the Course of Carcinoid Heart Disease—A Retrospective Study

Sonia J. Konsek-Komorowska [1,*,†], Mariola Pęczkowska [2,†], Agnieszka D. Kolasińska-Ćwikła [3], Andrzej Cichocki [3], Marek Konka [2], Katarzyna Roszkowska-Purska [3] and Jarosław B. Ćwikła [1,4]

[1] Department of Cardiology and Internal Medicine, School of Medicine, Collegium Medicum, University of Warmia and Mazury in Olsztyn, 10-082 Olsztyn, Poland
[2] The Cardinal Stefan Wyszyński National Institute of Cardiology, 04-628 Warsaw, Poland
[3] The Maria Sklodowska-Curie National Research Institute of Oncology, 02-034 Warsaw, Poland
[4] Diagnostic and Therapeutic Center–Gammed, 02-351 Warsaw, Poland
* Correspondence: sonia.konsek@interia.pl
† These authors contributed equally to this work.

Abstract: Neuroendocrine neoplasms of the small intestine (SI-NENs) are one of the most commonly recognized gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs). Carcinoid heart disease (CHD) is the primary cause of death in patients with the carcinoid syndrome (CS). The aim of this retrospective study was to evaluate possible factors impacting upon overall survival (OS) in subjects with both neuroendocrine tumors (NETs) G1/G2 of the small intestine (SI-NET) and CHD. Enrolled in our study of 275 patients with confirmed G1/G2 SI-NET, were 28 (10%) individuals with CHD. Overall survival was assessed using the Kaplan–Meier method. The Cox–Mantel test was used to determine how OS varied between groups. A Cox proportional hazards model was used to conduct univariate analyses of predictive factors for OS and estimate hazard ratios (HRs). Of the 28 individuals with confirmed carcinoid heart disease, 12 (43%) were found to have NET G1 and 16 (57%) were found to have NET G2. Univariate analysis revealed that subjects with CHD and without resection of the primary tumor had a lower OS. Our retrospective study observed that patients who presented with CHD and without resection of primary tumor had worse prognosis of survival. These results suggest that primary tumors may need to be removed when feasible, but further research is needed. However, no solid recommendations can be issued on the basis of our single retrospective study.

Keywords: carcinoid heart disease; carcinoid syndrome; neuroendocrine neoplasms of the small intestine; overall survival; primary tumor resection

check for updates

Citation: Konsek-Komorowska, S.J.; Pęczkowska, M.; Kolasińska-Ćwikła, A.D.; Cichocki, A.; Konka, M.; Roszkowska-Purska, K.; Ćwikła, J.B. Analysis of Patients with NET G1/G2 Neuroendocrine Tumors of the Small Intestine in the Course of Carcinoid Heart Disease—A Retrospective Study. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 790. https://doi.org/10.3390/jcm12030790

Academic Editor: Giovanni Vitale

Received: 13 December 2022
Revised: 12 January 2023
Accepted: 17 January 2023
Published: 19 January 2023

Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

Neuroendocrine neoplasms (NENs) are a relatively rare and heterogeneous class of tumors, originating from specialized neuroendocrine cells found throughout the body. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) account for 70% of all NENs, 2% of all gastrointestinal tract tumors [1–5].

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors' (GEP–NETs) incidence rates are progressively increasing globally [5]. The small intestine accounts for 37.4% of primary tumor cases [3]. In some studies, a slightly higher incidence of neuroendocrine neoplasms of the small intestine (SI-NENs) was observed in males (5.35/100,000/year) compared to females (4.76/100,000/year) [3,6].

From 2000, all GEP-NENs were recognized in accordance with the recommendations of the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) based on the assessment of cell and organ site, histological type based on differentiation and histological maturity grading

(G), pathomorphological advancement (pTNM), and clinical advancement staging [3,7–9]. Pathological classification of NENs is currently based on the recommendations of the World Health Organization (WHO) 2019 and of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) 2017, derived from the ENETS/WHO 2010 classification [3,10–12].

According to ENETS guidelines, all individuals with neuroendocrine neoplasms of the small intestine ought to be regarded as possible candidates for curative primary tumor resection (PTR) and resection of regional lymph node metastases [2].

Carcinoid syndrome (CS) is the most common paraneoplastic syndrome, comprising of the signs and clinical symptoms associated with hormonal activity of the SI-NENs. The typical form of CS involves exorbitant secretion of serotonin and/or other compounds with biological activity such as histamine, prostaglandins, kallikrein, and tachykinin [2,13,14].

Carcinoid heart disease (CHD) is the most serious complication of CS, which is marked by the deterioration of fibrotic valves, particularly in the right heart chambers. Isolated tricuspid valve (TV) regurgitation is present in up to 90% of individuals and primarily leads to a worsening of right ventricular function [15–18]. CHD is found in approximately 20–40% of cases of carcinoid syndrome [15,16].

The development of valvular CHD appears heavily dependent upon serotonin activity, and medical treatments focus on targeting the serotonin biochemical pathway [19].

The mainstay of imaging for carcinoid heart disease is transthoracic two-dimensional echocardiography (2D TTE). TV regurgitation in subjects with carcinoid heart disease is typically described by thickened TV leaflets, decreased mobility, and occasionally, immobility of the TV leaflets [20].

Individuals with cardiac involvement have a significantly worse long-term prognosis, with on average a 31 percent 3-year survival rate, which is half that of subjects without cardiac involvement [17,21–23]. Without therapy, the prognosis for valvular CHD is poor, with a median overall survival (OS) of only 11 months in individuals with progressive heart failure (HF) [19,24]. Therefore, identification of prognostic factors in the evolution of CHD is of fundamental clinical importance. Hence the aim of our study was to evaluate potential prognostic factors and the OS in subjects with well-differentiated G1 and G2 SI-NET exclusively in patients with diagnosed CHD.

2. Materials and Methods

The protocol for this retrospective study was accepted by the institution's ethics committee (no. 18/2018), and informed consent was signed by all subjects. Patients diagnosed and treated between 2004 and 2019 with confirmed SI-NETs (i.e., the ileum and jejunum) were enrolled. Diagnosis of SI-NET was achieved with a multimodality approach including clinical and biochemical investigation comprising of chromogranin A or/and urinary 5-hydroxyindoleacetic acid (u5-HIAA), radiological and nuclear imaging techniques, or final surgery/histopathology reports where definitive surgery was undertaken. Histopathology reports included analysis of the primary tumor or metastases in the case of surgery with intention to treat (ITT). In the event of non-resectable lesions, tumor sampling was performed. In all patients a pathologist specialized in NET reported and verified the histology results. The histopathology reports included histological grade and the stage of the neuroendocrine neoplasm (pTNM) according to the WHO 2019 and AJCC/UICC 2017 classification [10]. u5-HIAA was measured at the first visit and then at follow-up or on suspicion of NET recurrence or progression.

The inclusion criteria for patients with CS and confirmed SI-NET were defined as typical clinical signs and symptoms of CS such as diarrhea, flushing of the skin, asthma-like symptoms (wheezing or/and shortness of breath), as well as elevated levels of biochemical markers such as chromogranin A and/or u5-HIAA.

Subjects with CS were screened for CHD on a regular basis using transthoracic echocardiography (TTE), if u5-HIAA and/or N-terminal pro–B-type natriuretic peptide (NT-

proBNP) levels were markedly increased and/or presentation of signs and symptoms of heart disease occurred.

Patients with CHD were included either on the basis of signs and symptoms of heart disease or where typical cardiac involvement was identified using 2D TEE interpreted by a physician who was aware of anomalies caused by CHD. All individuals with thickened and retracted TV leaflets failing to coapt and diagnosed by Doppler echocardiography regurgitation moderate or severe were included.

In this retrospective study we primarily focused on patients with diagnosed CHD and analyzed potential prognostic factors and OS in this group of subjects.

In patients without information about the size of the tumors in histopathology reports, tumor size evaluation was based on structural imaging CT/MRI. We used the upper limit of normal to compare results of the concentration of u5-HIAA from different laboratories. OS was studied in all subjects with SI-NETs. The Kaplan–Meier method was used to assess OS. OS was calculated from the time of the initial diagnosis of SI-NET to either the date of death or the last follow-up visit. The Cox–Mantel test was used to evaluate the differences in OS between the groups. Univariate analyses were utilized to determine variables linked with overall survival and were performed utilizing a Cox proportional hazards model which estimated hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs). The primary and secondary efficacy endpoints of the retrospective study are summarized in Table 1.

Table 1. Summary of the primary and secondary efficacy endpoints for the patients with CHD. Abbreviations: CgA, chromogranin A; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; OS, overall survival; PR, pulmonary valve regurgitation; PRRT, peptide-receptor radionuclide therapy; TR, tricuspid valve regurgitation; u5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid in urine.

Endpoint	Definition/Measurement	Statistical Analysis
Primary efficacy		
Median OS	The time from the initial diagnosis of SI-NET to either the date of death or the last follow-up visit.	Kaplan–Meier method
Secondary efficacy		
Prognostic factors of OS	Histopathological grade (NET G2 vs. NET G1) Sex (male vs. female) Ki-67 (≥5% vs. <5%) Tumor size (>3 cm vs. ≤3 cm) Age (≤60 vs. >60) Primary tumor resection (no vs. yes) Somatostatin analogues (SSA) use (exclusively) (no vs. yes) PRRT (no vs. yes) Cardiac surgery (no vs. yes) Coexistence of TR with PR (no vs. yes) Maximum CgA level (>median vs. <median) Maximum u5-HIAA level (>median vs. <median) Maximum NT-proBNP level (>median vs. <median) Presence of flushing (no vs. yes) Bone metastases (no vs. yes)	Each factor was assessed for importance using univariate Cox proportional hazards model: factors were potentially associated with OS if the *p*-value was <0.05.

All statistical calculations were performed utilizing Dell Inc. (2016), Dell Statistica (data analysis software system), version 13 (software.dell.com, accessed on 12 August 2022), with the level of statistical significance set at $p < 0.05$.

Histological and clinical data comprising evaluation of tumor type based on WHO 2019 and AJCC/UICC 2017 classification, including Ki-67 and the initial clinical stage of disease were accessible for analysis.

3. Results

A total of 275 patients with confirmed SI-NETs (i.e., the ileum and jejunum) were enrolled, including 142 females and 133 males (ratio 1.07:1). Patients and tumor characteristics are presented in Table 2.

Table 2. Patients and tumor characteristics in neuroendocrine neoplasms of the small intestine.

	Carcinoid Heart Disease (CHD)			Carcinoid Syndrome (CS)	Patients without CHD and CS
	All	Primary Tumor Resection (PTR)	Without PTR		
	n = 28 (100%)	*n* = 15 (100%)	*n* = 13 (100%)	*n* = 80 (100%)	*n* = 167 (100%)
Female to male ratio	1.55	2.75	0.86	1.05	1.01
Mean age (range) in initial diagnosis	57.11 (36–76)	60.40 (46–76)	53.31 (36–72)	62.25 (34–84)	59.80 (20–87)
Size of the primary tumor (pathology) median, mm	22	20	25	29	22
Neuroendocrine tumor (NET) G1 (%)	12 (43)	8 (53)	4 (31)	31 (39)	116 (69)
Neuroendocrine tumor (NET) G2 (%)	16 (57)	7 (47)	9 (69)	49 (61)	51 (31)
Ki-67 (median)	3	2	3	3	2
pT (initial) - pT1 (%) - pT2 (%) - pT3 (%) - pT4 (%) - pTx or no data (%)	*n* = 28 0 (0) 3 (11) 12 (43) 4 (14) 9 (32)	*n* = 15 0 (0) 3 (20) 9 (60) 2 (13) 1 (7)	*n* = 13 0 (0) 0 (0) 3 (23) 2 (15) 8 (62)	*n* = 80 1 (12.5) 6 (7.5) 28 (35) 31 (39) 14 (17.5)	*n* = 167 16 (10) 38 (23) 66 (40) 32 (19) 15 (9)
N base on surgery/ follow-up/ imaging - N0 (%) - N1 (%) - No data (%)	*n* = 28 0 (0) 28 (100) 0 (0)	*n* = 15 0 (0) 15 (100) 0 (0)	*n* = 13 0 (0) 15 (100) 0 (0)	*n*= 80 3 (18) 76 (80) 1 (2)	*n* = 167 29 (17) 134 (80) 4 (2)
M base on surgery/follow-up/ imaging - M0 (%) - M1 (%) - No data (%)	*n* = 28 1 (4) 27 (96) 0 (0)	*n* = 15 1 (7) 14 (93) 0 (0)	*n* = 13 0 (0) 13 (100) 0 (0)	*n* = 80 6 (7.5) 74 (92.5) 0 (0)	*n* = 167 95 (57) 64 (38) 8 (5)
Clinical stage (initial) I–IIIa–local (%) IIIb–regional (%) IV–distal (%) No data (%)	*n* = 28 0 (0) 1 (4) 27 (96) 0 (0)	*n* = 15 0 (0) 1 (7) 14 (93) 0 (0)	*n* = 13 0 (0) 0 (0) 13 (100) 0 (0)	*n* = 80 1 (1) 5 (6) 74 (93) 0 (0)	*n* = 167 30 (18) 72 (43) 64 (38) 1 (1)
Primary tumor resection (PTR) (%)	15 (54)	15 (100)	0 (0)	51 (64)	146 (87)
Somatostatin analogues use (exclusively), stable disease (%)	26 (93)	14 (93)	12 (92)	68 (85)	78 (47)
Peptide–receptor radionuclide therapy (PRRT) (%)	14 (50)	10 (67)	4 (31)	41 (51)	13 (8)
Cardiac surgery (%)	6 (21)	3 (20)	3 (23)	0 (0)	0 (0)
5-hydroxyindoleacetic acid level in urine (%)	26 (93)	13 (87)	13 (100)	73 (91)	150 (90)
N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) (%)	23 (82)	13 (87)	10 (77)	64 (80)	67 (40)
Transthoracic echocardiography (%)	28 (100)	15 (100)	13 (100)	76 (95)	30 (18)
Presence of flushing (%)	17 (61)	6 (40)	11 (85)	36 (45)	No data
Bone metastases (%)	8 (29)	3 (20)	5 (38)	No data	No data

There were 167 subjects without diagnosed CS and CHD and 108 patients with CS. Of these 108 patients, 28 with progression to CHD were evaluated (Figure 1).

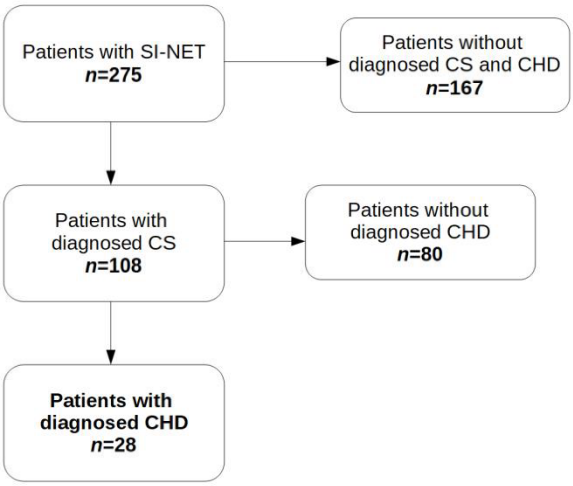


Figure 1. Patients enrolled in this retrospective study. Abbreviations: CHD, carcinoid heart disease; CS, carcinoid syndrome; SI-NET, neuroendocrine tumor of the small intestine.

Twelve subjects with NET G1 (43%) and 16 with NET G2 (57%) in the course of CHD were analyzed. Table 2 provides a summary of the clinical and pathological data that were taken into account in this study. This analysis revealed that pT3 and pT4 tumors were most frequently seen in subjects with NET G2. Distant metastasis (M) and clinical stage IV were noted in 96% of patients with CHD.

Arterial hypertension (68%), diabetes (14%), hyperlipidemia (14%), chronic kidney disease (14%), hypothyroidism (14%), atrial fibrillation (11%), and chronic obstructive pulmonary disease (7%) were the most common comorbidities found in patients with CHD.

There were six patients (32%) with confirmed synchronous CHD. The mean time between the initial diagnosis of SI-NET and the confirmation of CHD was 47.8 months in all patients, 64.8 months in patients that underwent primary tumor resection, and 28.4 months in subjects without primary tumor resection.

Over half of patients with CHD (54%) included in this study underwent primary small bowel tumor resection which was performed within three months from the initial diagnosis of SI-NET. Those subjects were considered for curative PTR and resection of regional lymph node metastasis at the initial diagnosis of SI-NET. In all patients with distant metastases, the decision of whether to conduct PTR was determined by analysis of comorbidities by a multidisciplinary team and also by a reasonably achieved curative approach including the curative resection of the distant metastases (generally liver metastases). None of the subjects needed palliative PTR due to symptoms related to small intestine obstruction, tumor bleeding, or (impeding) occlusion to avoid clinical deterioration or death.

Since 26 (93%) of the patients received somatostatin analogues (SSA), 18% of them did not have classic CS symptoms. However, diarrhea and flushing were still the most frequent symptoms present in subjects with CHD. Two patients refused treatment with somatostatin analogues despite clinical indications.

All patients had tricuspid valve regurgitation, either moderate (36%) or severe (64%) and characteristic in CHD valve leaflets anomalies seen in TTE (Table 3). A total of 54% of patients had pulmonary valve regurgitation, either mild (32%), moderate (7%), or severe (14%). Typical and prevalent symptoms of right-sided HF, such as shortness of breath, fatigue, and peripheral oedema, were present in patients with progressive CHD. 21% of subjects had tricuspid valve replacements, one had a concomitant pulmonary valve replacement, and one had a mitral valve replacement. The decision of whether to replace

the valve was based on a multidisciplinary evaluation of general operability in regard to oncological status and cardiac function. Symptoms of heart failure improved in 66% patients that underwent cardiac surgery.

Table 3. Patients with CHD–echocardiographic parameters.

	Carcinoid Heart Disease, *n* = 28 (100%)	Neuroendocrine Tumor (NET) G1, *n* = 12 (43%)	Neuroendocrine Tumor (NET) G2, *n* = 16 (57%)
Left ventricle (LV) internal dimension (diastolic dimension)–median, mm	4.2	4.7	4.2
Right ventricle (RV) diameter–median, mm	3.9	3.9	4.2
Right ventricular systolic pressure (RVSP)–median, mmHg	40	56	35
Left ventricular ejection fraction (LVEF)–median, %	65	60	65
Aortic diameter–median, (mm)	3.4	3.1	3.5
Mitral valve regurgitation (%)	19 (68)	7 (58)	12 (75)
- Mild (%)	16 (57)	5 (42)	11 (69)
- Moderate (%)	2 (7)	1 (8)	1 (6)
- Severe (%)	1 (4)	1 (8)	-
Tricuspid valve regurgitation (%)	28 (100)	12 (100)	16 (100)
- Mild (%)	-	-	-
- Moderate (%)	10 (36)	5 (42)	5 (31)
- Severe (%)	18 (64)	7 (58)	11 (69)
Aortic valve regurgitation (%)	9 (32)	3 (25)	6 (38)
- Mild (%)	9 (32)	3 (25)	6 (38)
- Moderate (%)	-	-	-
- Severe (%)	-	-	-
Pulmonary valve regurgitation (%)	15 (54)	7 (58)	8 (50)
- Mild (%)	9 (32)	6 (50)	3 (19)
- Moderate (%)	2 (7)	-	2 (13)
- Severe (%)	4 (14)	1 (8)	3 (19)

The median maximum concentration of u5-HIAA for patients with CHD (*n* = 26) was 31.5 times the upper limit of normal (ULN), and the median maximum concentration of NT-proBNP (*n* = 23) was 622.7 pg/mL (normal range: <125 pg/mL).

The median OS for all individuals with CHD (*n* = 28) was 53.8 months (CI −/+95% 47.7–91.2), and significantly different depending on resection of the primary tumor: 80.6 months (CI −/+95% 60.98–143.06) vs. 41.6 months (CI −/+95% 33.17–67.48) in those without resection (Table 4).

The median levels of maximum u5-HIAA for patients with CHD that underwent primary tumor resection were 8.05 ULN and 41.67 ULN in subjects without primary tumor resection.

Univariate analysis revealed that no PTR was significantly associated with poorer OS in all subjects with SI-NET G1/G2 (*n* = 275), in patients without CS and CHD (*n* = 167), in patients with CS (*n* = 108), and in patients with CHD (*n* = 28), with a Hazard Ratio (HR) presented in Figures 2 and 3. On the contrary, other potential prognostic factors such as histopathological grade (G), gender, age, primary tumor size, Ki-67, cardiac surgery, stable disease due to somatostatin analogues use, peptide-receptor radionuclide therapy, coexistence of tricuspid regurgitation with pulmonary regurgitation and presence of bone metastasis were not significantly related to the OS in patients with CHD (Figure 3).

Table 4. Median OS in patients with CHD.

Variable	Subjects	Overall Survival (Months)	95% Confidence Interval (CI)	*p* Value
Histopathological grade:				
- Neuroendocrine tumor G1	12	75.62	56.25–112.26	0.19
- Neuroendocrine tumor G2	16	51.51	36.07–92.94	
Sex:				
- Female	17	74.76	48.84–116.68	0.4
- Male	11	49.26	39.16–81.23	
Age:				
- ≤60	16	53.71	36.63–96.67	0.28
- >60	12	71.33	55.58–107.07	
Ki-67:				
- 1–5%	19	70.96	53.39–116.44	0.17
- ≥5%	9	49.94	31.85–76.75	
Tumor size:				
- ≤3 cm	17	51.70	45.64–111.39	0.62
- >3 cm	7	82.99	72.43–99.52	
Primary tumor resection:				
- No	13	41.63	33.17–67.48	0.02
- Yes	15	80.59	60.98–143.06	
Somatostatin analogues use (exclusively), stable disease (SD):	2	-	-	0.81
- No	26	58.89	47.83–93.54	
- Yes				
Peptide-receptor radionuclide therapy:				
- No	14	79.16	48.37–98.05	0.46
- Yes	14	52.77	40.02–106.53	
Cardiac surgery:				
- No	22	73.01	49.20–102.62	0.14
- Yes	6	40.22	35.52–66.0	
Coexistence of tricuspid regurgitation with pulmonary regurgitation (moderate or severe):	22	58.79	50.81–106.29	0.6
- No	6	52.77	29.48–95.32	
- Yes				
Maximum 5-hydroxyindoleacetic acid level in urine *:				
- <Median	13	57.72	49.78–141.20	0.18
- >Median	13	51.55	37.73–73.31	
Maximum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) level **:				
- <Median	11	50.63	40.24–85.08	0.35
- >Median	12	74.67	49.01–132.27	
Presence of flushing:				
- No	11	53.07	42.48–109.91	0.93
- Yes	17	70.91	43.30–103.70	
Bone metastases:				
- No	20	64.62	49.13–81.07	0.62
- Yes	8	44.91	38.69–183.87	

* Median–31.50 times the upper limit of normal; ** median–622.7 pg/mL; normal range: <125 pg/mL.

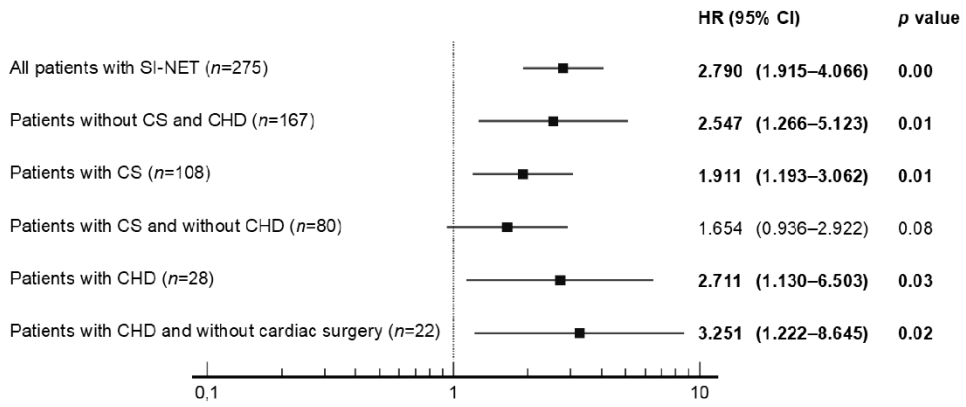


Figure 2. Univariate analysis of primary tumor resection (no vs. yes) with hazard ratios (HR) in all patients with SI-NET. Abbreviations: CHD, carcinoid heart disease; CS, carcinoid syndrome; SI-NET, neuroendocrine tumor of the small intestine.

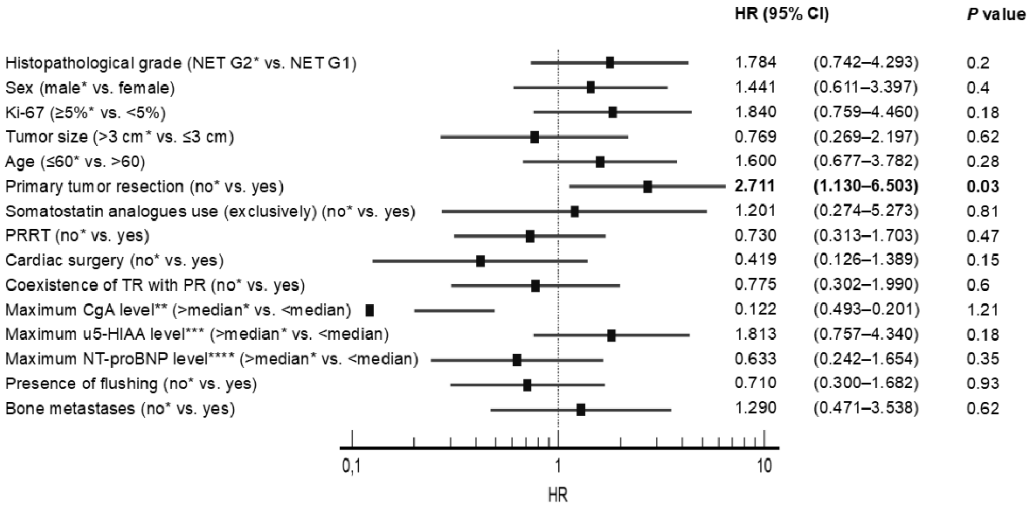


Figure 3. Univariate analysis with hazard ratios (HR) in patients with carcinoid heart disease. * Reference; ** Median maximum chromogranin A (CgA) level–17.1 ULN; *** Median maximum 5-hydroxyindoleacetic acid level in urine (u5-HIAA)–31.5 ULN; **** Median maximum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) level–622.7 pg/mL. Abbreviations: CgA, chromogranin A; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PR, pulmonary valve regurgitation; PRRT, peptide-receptor radionuclide therapy; TR, tricuspid valve regurgitation; u5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid in urine.

The most common cause of death throughout the follow-up period was progressive heart failure (n = 7) as well as tumor burden (n = 11) and gradual dysfunction of major organs (primarily the kidney and liver) (n = 5). Early mortality (within 30 days of admission) following cardiac surgery was noted in two patients: one patient died from cardiac failure during open heart surgery, and one died from heart failure progression during the perioperative period.

The median OS for all analyzed patients with SI-NET G1/G2 without CS and CHD (n = 167) was 169 months, and differed significantly depending on resection of the primary tumor: 170.2 months vs. 70.2 months in those without resection. The median OS for all patients with CS (n = 108) also differed significantly depending on resection of the primary tumor: 79.2 months vs. 53.9 months in those without resection. On the contrary, the median OS for all patients with CS and without CHD (n = 80) was 73 months, and did not differ significantly ($p > 0.05$) depending on resection of the primary tumor: 75.7 months vs. 70.2 months in those without resection.

4. Discussion

CHD is a serious complication of CS in individuals with SI-NETs [16] and is linked to increased morbidity and mortality, as well as associated with a general worsening of prognosis, when compared to patients who do not have CHD [25–27]. For this reason, clinical practice recommendations that are consistent and practical for CHD screening, diagnosis, and therapy are needed [28]. In this context, focusing on prognostic factors that influence overall survival (OS) in CHD appear to be beneficial.

Approximately 29% of all patients included in our retrospective analysis have carcinoid syndrome (without diagnosed carcinoid heart disease). CS progressed to CHD in approximately 26% of patients, and was diagnosed in around 10% of all subjects with SI-NETs.

The survival benefit of PTR in metastatic disease (resectable and unresectable) in all individuals with SI-NETs either with or without carcinoid heart disease has been well-documented [23] and can be linked to diminished synthesis of vasoactive substances [21] and a decrease of potential lethal consequences including intestinal obstruction due to tumor development and subsequent blockage [23].

It is widely recognized that subjects with SI-NETs and CS have a worse prognosis because of the risk of CHD development. To the best of our knowledge, our study is the first which may indicate that primary tumor resection is one of several factors improving OS in the selected group of patients with CHD. Univariate analysis indicated that no resection of primary tumor was significantly related to worse OS in patients with CHD, with a Hazard Ratio (HR) 2.71 (95% CI 1.13–6.50) and as well as in all subjects with G1/G2 SI-NETs (n = 275), in subjects without carcinoid syndrome and carcinoid heart disease (n = 167), and in individuals with carcinoid syndrome (n = 108). This research has practical significance in the context of an increasing trend to replace surgery with non-surgical therapies. On the contrary, other potential prognostic factors such as histopathological grade, gender, age, primary tumor size, Ki-67, cardiac surgery, stable disease due to peptide-receptor radionuclide therapy (PRRT), SSA use, coexistence of tricuspid regurgitation with pulmonary regurgitation and presence of bone metastasis were not significantly associated to OS. These results can be partially explained by the low number of individuals involved in our analysis, which increases the risk of type two errors. Consequently, based on our research, we cannot draw any firm conclusions on potential prognostic factors.

Uema et al. studied 139 subjects with carcinoid symptoms, advanced illness, and/or high urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and discovered that removal of the primary tumor decreased mortality [28].

Significant results were recently published by Polcz et al. in a retrospective cohort analysis of 4076 subjects with metastatic neuroendocrine tumors of the small intestine, with 2025 (61.8%) undergoing PTR. Subjects who had PTR more often were younger, had been identified earlier, and had lower-grade SI-NET. The median OS was greater in PTR individuals compared to non-PTR subjects (71 vs. 29 months), $p < 0.001$ [29]. The results in our group of patients with CHD are therefore supported by this data. According to findings by Polcz et al., individuals treated at an academic or research institution were also less likely to have PTR, and PTR has decreased in prevalence with time. One explanation may be the growing usage of SSA in first-line therapy for advanced (metastatic) illness, which provide effective symptom relief and prevention of tumor progression. Though the outcomes suggest that these variables were also linked to the amended survival, it needs

to be stated that these results relate to the whole group of subjects with neuroendocrine tumors of the small intestine—both with and without carcinoid heart disease—and despite confirmed benefits of progression-free survival, no overall survival benefit with SSA has been proved thus far [29,30]. Also implied is the tendency to choose other treatments instead of surgery, especially in elderly patients with many co-morbidities [29].

In our analysis, the mean time between the initial diagnosis of SI-NET and the diagnosis of CHD was 64.8 months in patients that underwent primary tumor resection, and 28.4 months in subjects without primary tumor resection. These results may show that primary tumor resection alone appears to provide an independent survival benefit in subjects with metastatic G1/G2 SI-NETs and CHD, and that it may be considered when feasible, to alleviate current symptoms and avoid future complications. However, due to the low number of patients and retrospective design of the study, no solid guidelines on resection of primary tumor in patients with CHD could be drawn from our analysis.

As was mentioned above in our CHD group, overall survival (OS) was significantly different depending on resection of the primary tumor: 80.6 months vs. 41.6 months in those without resection. These findings also demonstrate that, in the era of modern treatment approaches, overall survival increased, even in the group with initially worse prognoses. A median OS of 3.4 years has been revealed in subjects with carcinoid heart disease with a comparatively wide range in several publications (11 months without any treatment—6.5 years). It is also worth noting that prognosis is based on CHD severity [25,31]. When we consider that the scenario of valvular CHD without therapy is poor, with a median survival of only 11 months, we can see that the median OS has nearly quadrupled [19].

However, in our study on account of its retrospective design and immortal time bias due to different treatments over time, OS may not be the best outcome since it is mostly influenced by the burden of the tumor, particularly metastases, than other patient-centered outcomes, for example, symptoms or the necessity for additional surgical, radiologic, or endoscopic procedures.

A few analyses have consistently found a relationship between urinary 5-hydroxyindoleacetic acid levels, carcinoid heart disease diagnosis, and a negative influence on individual prognosis, indicating that urinary 5-hydroxyindoleacetic acid is a carcinoid heart disease predictor [26]. In our retrospective study, high concentration of u5-HIAA not significantly increased the risk of death. However, serotonin appears to be a fundamental factor in CHD development, as it promotes tissue fibrosis [32,33]. Furthermore, contrary to previous studies which support the use of measurements of u5-HIAA as a screening tool for CHD, our analysis showed that elevated u5-HIAA levels did not significantly correlate with survival in subjects with CHD, likely due to the low number of individuals included in the analysis [28,32,34,35].

Unfortunately, in contrast to reports indicating that valve surgery may increase survival in subjects with symptomatic severe right heart valve disease [36], our study showed no statistically significant difference in OS stratified by cardiac surgery in patients that undergo surgery or not. This can be as a result of low numbers of patients (21%) in our analyzed group that underwent cardiac surgery, despite around 64% presenting with severe TV dysfunction as identified by transthoracic echocardiography. Comparable research performed by Edwards et al. revealed that valve surgery did not enhance overall life expectancy from the time of the initial NET diagnosis [37].

There are several limitations of this study; the study was limited by its retrospective design. Although data on 275 patients was collected, this is likely not representative of the worldwide SI-NETs population, because of the lack of diversity in the patient cohort (White Caucasian). The low number of patients with CHD (n = 28) could confound the achieved results. We found that the paucity of detailed treatment factors in some patients, such as quality of surgery and systemic treatment, could confound the outcomes. There is a potential immortal time bias due to different treatments over time. The lack of knowledge of exact time of metastatic spread after primary tumor resection might have introduced bias.

5. Conclusions

Our retrospective study observed that no PTR was significantly associated with worse OS in patients with CHD. Unfortunately, no solid guidelines on PTR in patients with carcinoid heart disease could be drawn from our analysis. Our results may suggest that all subjects with SI-NETs, especially patients without PTR, require regular cyclic analysis of clinical status and TTE performance, but further studies, especially prospective clinical trials are needed to verify and confirm those initial achieved outcomes. However, due to the rarity of SI-NENs, it may be difficult to accomplish in the near future.

Author Contributions: All authors were responsible for the design of the study. S.J.K.-K. and M.P. contributed equally to this paper. S.J.K.-K., M.P., A.D.K.-Ć. and J.B.Ć. contributed to the data analysis and interpretation. Conceptualization, S.J.K.-K., M.P., A.D.K.-Ć. and J.B.Ć.; data curation, S.J.K.-K., M.P., A.D.K.-Ć. and J.B.Ć.; formal analysis, S.J.K.-K., M.P., A.D.K.-Ć. and J.B.Ć.; investigation, S.J.K.-K., M.P., A.D.K.-Ć. and J.B.Ć.; methodology, S.J.K.-K., M.P., A.D.K.-Ć. and J.B.Ć.; project administration, S.J.K.-K.; resources, M.P., A.D.K.-Ć. and J.B.Ć.; supervision, M.P., A.D.K.-Ć. and J.B.Ć.; visualization, S.J.K.-K.; writing—original draft, S.J.K.-K., M.P., A.D.K.-Ć. and J.B.Ć.; writing—review and editing, S.J.K.-K., M.P., A.D.K.-Ć., A.C., M.K., K.R.-P. and J.B.Ć. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of School of Medicine–University of Warmia and Mazury in Olsztyn (no. 18/2018; 10 May 2018).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available upon request from the corresponding authors.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Ellis, L.; Shale, M.J.; Coleman, M.P. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: Trends in incidence in England since 1971. *Am. J. Gastroenterol.* **2010**, *105*, 2563–2569. [CrossRef] [PubMed]
2. Niederle, B.; Pape, U.F.; Costa, F.; Gross, D.; Kelestimur, F.; Knigge, U.; Öberg, K.; Pavel, M.; Perren, A.; Toumpanakis, C.; et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology* **2016**, *103*, 125–138. [CrossRef] [PubMed]
3. Kos-Kudła, B.; Blicharz-Dorniak, J.; Strzelczyk, J.; Bałdys-Waligórska, A.; Bednarczuk, T.; Bolanowski, M.; Boratyn-Nowicka, A.; Borowska, M.; Cichocki, A.; Ćwikła, J.B.; et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol. Pol.* **2017**, *68*, 79–110. [CrossRef] [PubMed]
4. Bednarczuk, T.; Bolanowski, M.; Zemczak, A.; Bałdys-Waligórska, A.; Blicharz-Dorniak, J.; Boratyn-Nowicka, A.; Borowska, M.; Cichocki, A.; Ćwikła, J.B.; Falconi, M.; et al. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and the appendix-management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol. Pol.* **2017**, *68*, 223–236. [CrossRef]
5. Das, S.; Dasari, A. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? *Curr. Oncol. Rep.* **2021**, *23*, 43. [CrossRef]
6. Öberg, K.; Knigge, U.; Kwekkeboom, D.; Perren, A.; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **2012**, *23*, vii124–vii130. [CrossRef]
7. Rindi, G.; Klöppel, G.; Couvelard, A.; Komminoth, P.; Körner, M.; Lopes, J.M.; McNicol, A.M.; Nilsson, O.; Perren, A.; Scarpa, A.; et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* **2007**, *451*, 757–762. [CrossRef]
8. Rindi, G.; Klimstra, D.S.; Abedi-Ardekani, B.; Asa, S.L.; Bosman, F.T.; Brambilla, E.; Busam, K.J.; de Krijger, R.R.; Dietel, M.; El-Naggar, A.K.; et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: An International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod. Pathol.* **2018**, *31*, 1770–1786. [CrossRef]
9. Klimstra, D.S.; Modlin, I.R.; Coppola, D.; Lloyd, R.V.; Suster, S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: A review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* **2010**, *39*, 707–712. [CrossRef]

10. Woltering, E.A.; Bergsland, E.K.; Beyer, D.T.; O'Dorisio, T.M.; Rindi, G.; Klimstra, D.S.; Tang, L.H.; Reidy-Lagunes, D.; Strosberg, J.R.; Wolin, E.M.; et al. Neuroendocrine Tumors of the Jejunum and Ileum. American Joint Committee on Cancer 2017. In *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed.; Amin, M.B., Edge, S., Greene, F., Eds.; Springer International Publishing: New York, NY, USA, 2017; pp. 375–387.
11. Bertero, L.; Massa, F.; Metovic, J.; Zanetti, R.; Castellano, I.; Ricardi, U.; Papotti, M.; Cassoni, P. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: An overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? *Virchows Arch.* **2018**, *472*, 519–531. [CrossRef]
12. Nagtegaal, I.D.; Odze, R.D.; Klimstra, D.; Paradis, V.; Rugge, M.; Schirmacher, P.; Washington, K.M.; Carneiro, F.; Cree, I.A. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* **2020**, *76*, 182–188. [CrossRef] [PubMed]
13. Vinik, A.I.; Thompson, N.; Eckhauser, F.; Moattari, A.R. Clinical features of carcinoid syndrome and the use somatostatin analogue in its management. *Acta. Oncol.* **1989**, *28*, 389–402. [CrossRef]
14. Gut, P.; Czarnywojtek, A.; Sawicka-Gutaj, N.; Ruchała, M. Assessment of serotonin concentration in patients with small-intestine neuroendocrine neoplasm and carcinoid syndrome treated with somatostatin analogues. *Pol. Arch. Intern. Med.* **2020**, *130*, 903–905. [CrossRef] [PubMed]
15. Davar, J.; Connolly, H.M.; Caplin, M.E.; Pavel, M.; Zacks, J.; Bhattacharyya, S.; Cuthbertson, D.J.; Dobson, R.; Grozinsky-Glasberg, S.; Steeds, R.P.; et al. Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients with Neuroendocrine Tumors: An Expert Statement. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2017**, *69*, 1288–1304. [CrossRef] [PubMed]
16. Deguelte, S.; Perrier, M.; Hammoutene, C.; Cadiot, G.; Kianmanesh, R. Surgery and Perioperative Management in Small Intestinal Neuroendocrine Tumors. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 2319. [CrossRef] [PubMed]
17. Ram, P.; Penalver, J.L.; Lo, K.B.U.; Rangaswami, J.; Pressman, G.S. Carcinoid Heart Disease: Review of Current Knowledge. *Tex. Heart Inst. J.* **2019**, *46*, 21–27. [CrossRef]
18. Mota, J.M.; Sousa, L.G.; Riechelmann, R.P. Complications from carcinoid syndrome: Review of the current evidence. *Ecancermedicalscience* **2016**, *10*, 662. [CrossRef]
19. Hassan, S.A.; Palaskas, N.L.; Agha, A.M.; Iliescu, C.; Lopez-Mattei, J.; Chen, C.; Zheng, H.; Yusuf, S.W. Carcinoid Heart Disease: A Comprehensive Review. *Curr. Cardiol. Rep.* **2019**, *21*, 140. [CrossRef]
20. Jin, C.; Sharma, A.N.; Thevakumar, B.; Majid, M.; Al Chalaby, S.; Takahashi, N.; Tanious, A.; Arockiam, A.D.; Beri, N.; Amsterdam, E.A. Carcinoid Heart Disease: Pathophysiology, Pathology, Clinical Manifestations, and Management. *Cardiology* **2021**, *146*, 65–73. [CrossRef]
21. Westberg, G.; Wängberg, B.; Ahlman, H.; Bergh, C.H.; Beckman-Suurküla, M.; Caidahl, K. Prediction of prognosis by echocardiography in patients with midgut carcinoid syndrome. *Br. J. Surg.* **2001**, *88*, 865–872. [CrossRef]
22. Møller, J.E.; Pellikka, P.A.; Bernheim, A.M.; Schaff, H.V.; Rubin, J.; Connolly, H.M. Prognosis of carcinoid heart disease: Analysis of 200 cases over two decades. *Circulation* **2005**, *112*, 3320–3327. [CrossRef] [PubMed]
23. Fox, D.J.; Khattar, R.S. Carcinoid heart disease: Presentation, diagnosis, and management. *Heart* **2004**, *90*, 1224–1228. [CrossRef] [PubMed]
24. Connolly, H.M.; Nishimura, R.A.; Smith, H.C.; Pellikka, P.A.; Mullany, C.J.; Kvols, L.K. Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1995**, *25*, 410–416. [CrossRef] [PubMed]
25. Bernheim, A.M.; Connolly, H.M.; Hobday, T.J.; Abel, M.D.; Pellikka, P.A. Carcinoid heart disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2007**, *49*, 439–451. [CrossRef]
26. Pellikka, P.A.; Tajik, A.J.; Khandheria, B.K.; Seward, J.B.; Callahan, J.A.; Pitot, H.C.; Kvols, L.K. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* **1993**, *87*, 1188–1196. [CrossRef] [PubMed]
27. Himelman, R.B.; Schiller, N.B. Clinical and echocardiographic comparison of patients with the carcinoid syndrome with and without carcinoid heart disease. *Am. J. Cardiol.* **1989**, *63*, 347–352. [CrossRef] [PubMed]
28. Uema, D.; Alves, C.; Mesquita, M.; Nuñez, J.E.; Siepmann, T.; Angel, M.; Rego, J.; Weschenfelder, R.; Rocha Filho, D.R.; Costa, F.; et al. Carcinoid Heart Disease and Decreased Overall Survival among Patients with Neuroendocrine Tumors: A Retrospective Multicenter Latin American Cohort Study. *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 405. [CrossRef]
29. Polcz, M.; Schlegel, C.; Edwards, G.C.; Wang, F.; Tan, M.; Kiernan, C.; Solórzano, C.C.; Idrees, K.; Parikh, A.; Bailey, C.E. Primary Tumor Resection Offers Survival Benefit in Patients with Metastatic Midgut Neuroendocrine Tumors. *Ann. Surg. Oncol.* **2020**, *27*, 2795–2803. [CrossRef]
30. Pokuri, V.K.; Fong, M.K.; Iyer, R. Octreotide and Lanreotide in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Curr. Oncol. Rep.* **2016**, *18*, 7. [CrossRef]
31. Buchanan-Hughes, A.; Pashley, A.; Feuilly, M.; Marteau, F.; Pritchard, D.M.; Singh, S. Carcinoid Heart Disease: Prognostic Value of 5-Hydroxyindoleacetic Acid Levels and Impact on Survival: A Systematic Literature Review. *Neuroendocrinology* **2021**, *111*, 1–15. [CrossRef]
32. Dobson, R.; Burgess, M.I.; Valle, J.W.; Pritchard, D.M.; Vora, J.; Wong, C.; Chadwick, C.; Keevi, B.; Adaway, J.; Hofmann, U.; et al. Serial surveillance of carcinoid heart disease: Factors associated with echocardiographic progression and mortality. *Br. J. Cancer* **2014**, *111*, 1703–1709. [CrossRef] [PubMed]
33. Gustafsson, B.I.; Hauso, O.; Drozdov, I.; Kidd, M.; Modlin, I.M. Carcinoid heart disease. *Int. J. Cardiol.* **2008**, *129*, 318–324. [CrossRef] [PubMed]

34. Møller, J.E.; Connolly, H.M.; Rubin, J.; Seward, J.B.; Modesto, K.; Pellikka, P.A. Factors associated with progression of carcinoid heart disease. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *348*, 1005–1015. [CrossRef] [PubMed]
35. Perry, D.; Hayek, S.S. Carcinoid Heart Disease: A Guide for Clinicians. *Cardiol. Clin.* **2019**, *37*, 497–503. [CrossRef] [PubMed]
36. Connolly, H.M.; Schaff, H.V.; Abel, M.D.; Rubin, J.; Askew, J.W.; Li, Z.; Inda, J.J.; Luis, S.A.; Nishimura, R.A.; Pellikka, P.A. Early and late outcomes of surgical treatment in carcinoid heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2015**, *66*, 2189–2196. [CrossRef] [PubMed]
37. Edwards, N.C.; Yuan, M.; Nolan, O.; Pawade, T.A.; Oelofse, T.; Singh, H.; Mehrzad, H.; Zia, Z.; Geh, J.I.; Palmer, D.H.; et al. Effect of Valvular Surgery in Carcinoid Heart Disease: An Observational Cohort Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2016**, *1*, 183–190. [CrossRef] [PubMed]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Oświadczenia współautorów publikacji

Olsztyn, 24.04.2024

Lek. Sonia Konsek-Komorowska

Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych

Wydział Lekarski – Collegium Medicum

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Aleja Warszawska 30, 10-082 Olsztyn

Oświadczenie

Oświadczam, że mój udział w publikacji:

Konsek-Komorowska SJ, Pęczkowska M, Kolasińska-Ćwikła A, Konka M, Chrapowicki E, Ćwikła JB. Chromogranin A (CgA) as a biomarker in carcinoid heart disease and NETG1/G2 neuroendocrine neoplasms of the small intestine (SI-NENs) related carcinoid syndrome. Med Clin (Barc). 2022 Jul 22;159(2):85-89 wchodzącej w skład mojej rozprawy doktorskiej polegał na współudziale w opracowaniu koncepcji badań, przygotowaniu materiału do badań, przeprowadzeniu analiz, interpretacji wyników, przygotowaniu manuskryptu oraz czynnościach związanych z procesem publikacji – 70%.

Sonia Konsek-Komorowska

Podpis

Warszawa, 24.04.2024

Prof. dr hab. n. med. Mariola Pęczkowska

Klinika Nadciśnienia Tętniczego

Narodowy Instytut Kardiologii

Stefana kardynała Wyszyńskiego

Państwowy Instytut Badawczy

ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa

Oświadczenie

Oświadczam, że mój udział w publikacji:

Konsek-Komorowska SJ, Pęczkowska M, Kolasińska-Ćwikła A, Konka M, Chrapowicki E, Ćwikła JB. Chromogranin A (CgA) as a biomarker in carcinoid heart disease and NETG1/G2 neuroendocrine neoplasms of the small intestine (SI-NENs) related carcinoid syndrome. Med Clin (Barc). 2022 Jul 22;159(2):85-89 wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Soni Konsek-Komorowskiej polegał na współudziale w opracowaniu koncepcji badań, przygotowaniu materiału do badań, przeprowadzeniu analiz, wprowadzeniu poprawek merytorycznych, przygotowaniu manuskryptu, zatwierdzeniu ostatecznej wersji manuskryptu oraz czynnościach związanych z procesem publikacji – 14%.

Podpis

Warszawa, 24.04.2024

Dr hab. n. med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła

Klinika Onkologii i Radioterapii

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie

Państwowy Instytut Badawczy

ul. Wawelska 15, 02-781 Warszawa

Oświadczenie

Oświadczam, że mój udział w publikacji:

Konsek-Komorowska SJ, Pęczkowska M, Kolasińska-Ćwikła A, Konka M, Chrapowicki E, Ćwikła JB. Chromogranin A (CgA) as a biomarker in carcinoid heart disease and NETG1/G2 neuroendocrine neoplasms of the small intestine (SI-NENs) related carcinoid syndrome. Med Clin (Barc). 2022 Jul 22;159(2):85-89 wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Soni Konsek-Komorowskiej polegał na współudziale w opracowaniu koncepcji badań, przygotowaniu materiału do badań, przeprowadzeniu analiz oraz wprowadzeniu poprawek merytorycznych – 5%.

Agnieszka Kolasińska-Ćwikła

Podpis

Warszawa, 24.04.2024

Dr n. med. Marek Konka

Klinika Wad Wrodzonych Serca

Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego

Państwowy Instytut Badawczy

ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa

Oświadczenie

Oświadczam, że mój udział w publikacji:

Konsek-Komorowska SJ, Pęczkowska M, Kolasińska-Ćwikła A, Konka M, Chrapowicki E, Ćwikła JB. Chromogranin A (CgA) as a biomarker in carcinoid heart disease and NETG1/G2 neuroendocrine neoplasms of the small intestine (SI-NENs) related carcinoid syndrome. Med Clin (Barc). 2022 Jul 22;159(2):85-89 wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Soni Konsek-Komorowskiej polegał na współudziale w przygotowaniu materiału do badań – 3%.

Podpis

Marek Konka

Warszawa, 24.04.2024

Dr n. med. Eryk Chrapowicki

Klinika Chirurgii Onkologicznej i Guzów Neuroendokrynnych

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie

Państwowy Instytut Badawczy

ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Oświadczenie

Oświadczam, że mój udział w publikacji:

Konsek-Komorowska SJ, Pęczkowska M, Kolasińska-Ćwikła A, Konka M, Chrapowicki E, Ćwikła JB. Chromogranin A (CgA) as a biomarker in carcinoid heart disease and NETG1/G2 neuroendocrine neoplasms of the small intestine (SI-NENs) related carcinoid syndrome. Med Clin (Barc). 2022 Jul 22;159(2):85-89 wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Soni Konsek-Komorowskiej polegał na współudziale w przygotowaniu materiału do badań – 3%.

Podpis

Eryk Chrapowicki

Olsztyn, 24.04.2024

Prof. dr hab. n. med. Jarosław B. Ćwikła

Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych

Wydział Lekarski – Collegium Medicum

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Aleja Warszawska 30, 10-082 Olsztyn

Oświadczenie

Oświadczam, że mój udział w publikacji:

Konsek-Komorowska SJ, Pęczkowska M, Kolasińska-Ćwikła A, Konka M, Chrapowicki E, Ćwikła JB. Chromogranin A (CgA) as a biomarker in carcinoid heart disease and NETG1/G2 neuroendocrine neoplasms of the small intestine (SI-NENs) related carcinoid syndrome. Med Clin (Barc). 2022 Jul 22;159(2):85-89 wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Soni Konsek-Komorowskiej polegał na współudziale w opracowaniu koncepcji badań, przygotowaniu materiału do badań, przeprowadzeniu analiz oraz wprowadzeniu poprawek merytorycznych – 5%.

prof. dr hab. n. med Jarosław B. Ćwikła
NPWZ:9057023

Podpis

Warszawa, 24.04.2024

Prof. dr hab. n. med. Mariola Pęczkowska

Klinika Nadciśnienia Tętniczego

Narodowy Instytut Kardiologii

Stefana kardynała Wyszyńskiego

Państwowy Instytut Badawczy

ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa

Oświadczenie

Oświadczam, że mój udział w publikacji:

Pęczkowska M, Konsek-Komorowska SJ, Kolasińska-Ćwikła AD, Konka M, Michałowska I, Ćwikła JB. What do we know about carcinoid heart disease in the present era? Kardiol Pol. 2022;80(10):990-1001 wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Soni Konsek-Komorowskiej polegał na współudziale w opracowaniu koncepcji badań, przygotowaniu materiału do badań, przeprowadzeniu analiz, wprowadzeniu poprawek merytorycznych, przygotowaniu manuskryptu, zatwierdzeniu ostatecznej wersji manuskryptu oraz czynnościach związanych z procesem publikacji – 19%.

Podpis

Mariola Pęczkowska

Olsztyn, 24.04.2024

Lek. Sonia Konsek-Komorowska

Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych

Wydział Lekarski – Collegium Medicum

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Aleja Warszawska 30, 10-082 Olsztyn

Oświadczenie

Oświadczam, że mój udział w publikacji:

Pęczkowska M, Konsek-Komorowska SJ, Kolasińska-Ćwikła AD, Konka M, Michałowska I, Ćwikła JB. What do we know about carcinoid heart disease in the present era? Kardiol Pol. 2022;80(10):990-1001 wchodzącej w skład mojej rozprawy doktorskiej polegał na współudziale w opracowaniu koncepcji badań, przygotowaniu materiału do badań, przeprowadzeniu analiz, przygotowaniu manuskryptu oraz czynnościach związanych z procesem publikacji – 65%.

Sonia Konsek-Komorowska

Podpis

Warszawa, 24.04.2024

Dr hab. n. med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła

Klinika Onkologii i Radioterapii

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie

Państwowy Instytut Badawczy

ul. Wawelska 15, 02-781 Warszawa

Oświadczenie

Oświadczam, że mój udział w publikacji:

Pęczkowska M, Konsek-Komorowska SJ, Kolasińska-Ćwikła AD, Konka M, Michałowska I, Ćwikła JB. What do we know about carcinoid heart disease in the present era? Kardiol Pol. 2022;80(10):990-1001 wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Soni Konsek-Komorowskiej polegał na współudziale w opracowaniu koncepcji badań, przygotowaniu materiału do badań, przeprowadzeniu analiz oraz wprowadzeniu poprawek merytorycznych – 5%.

Agnieszka Kolasińska-Ćwikła

Podpis

Warszawa, 24.04.2024

Dr n. med. Marek Konka

Klinika Wad Wrodzonych Serca

Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego

Państwowy Instytut Badawczy

ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa

Oświadczenie

Oświadczam, że mój udział w publikacji:

Pęczkowska M, Konsek-Komorowska SJ, Kolasińska-Ćwikła AD, Konka M, Michałowska I, Ćwikła JB. What do we know about carcinoid heart disease in the present era? Kardiol Pol. 2022;80(10):990-1001 wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Soni Konsek-Komorowskiej polegał na współudziale w przygotowaniu materiału do badań – 3%.

Podpis

Marek Konka

Warszawa, 24.04.2024

Prof. dr hab. n. med. Ilona Michałowska

Zakład Radiologii

Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego

Państwowy Instytut Badawczy

ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa

Oświadczenie

Oświadczam, że mój udział w publikacji:

Pęczkowska M, Konsek-Komorowska SJ, Kolasińska-Ćwikła AD, Konka M, Michałowska I, Ćwikła JB. What do we know about carcinoid heart disease in the present era? Kardiol Pol. 2022;80(10):990-1001 wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Soni Konsek-Komorowskiej polegał na współudziale w przygotowaniu materiału do badań – 3%.

prof. dr hab. n. med. Ilona Michałowska
lekarz
specjalista radiologii i diagnostyki obrazowej
PWZ 1353057

Podpis

Olsztyn, 24.04.2024

Prof. dr hab. n. med. Jarosław B. Ćwikła

Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych

Wydział Lekarski – Collegium Medicum

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Aleja Warszawska 30, 10-082 Olsztyn

Oświadczenie

Oświadczam, że mój udział w publikacji:

Pęczkowska M, Konsek-Komorowska SJ, Kolasińska-Ćwikła AD, Konka M, Michałowska I, Ćwikła JB. What do we know about carcinoid heart disease in the present era? Kardiol Pol. 2022;80(10):990-1001 wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Soni Konsek-Komorowskiej polegał na współudziale w opracowaniu koncepcji badań, przygotowaniu materiału do badań, przeprowadzeniu analiz oraz wprowadzeniu poprawek merytorycznych – 5%.

prof. dr hab. n. med Jarosław B. Ćwikła
NPWZ:9057033

Podpis

Olsztyn, 24.04.2024

Lek. Sonia Konsek-Komorowska

Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych

Wydział Lekarski – Collegium Medicum

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Aleja Warszawska 30, 10-082 Olsztyn

Oświadczenie

Oświadczam, że mój udział w publikacji:

Konsek-Komorowska SJ, Pęczkowska M, Kolasińska-Ćwikła AD, Cichocki A, Konka M, Roszkowska-Purska K, Ćwikła JB. Analysis of Patients with NET G1/G2 Neuroendocrine Tumors of the Small Intestine in the Course of Carcinoid Heart Disease-A Retrospective Study. J Clin Med. 2023 Jan 19;12(3):790 wchodzącej w skład mojej rozprawy doktorskiej polegał na współudziale w opracowaniu koncepcji badań, przygotowaniu materiału do badań, przeprowadzeniu analiz, interpretacji wyników, przygotowaniu manuskryptu oraz czynnościach związanych z procesem publikacji – 65%.

Sonia Konsek-Komorowska

Podpis

Warszawa, 24.04.2024

Prof. dr hab. n. med. Mariola Pęczkowska

Klinika Nadciśnienia Tętniczego

Narodowy Instytut Kardiologii

Stefana kardynała Wyszyńskiego

Państwowy Instytut Badawczy

ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa

Oświadczenie

Oświadczam, że mój udział w publikacji:

Konsek-Komorowska SJ, Pęczkowska M, Kolasińska-Ćwikła AD, Cichocki A, Konka M, Roszkowska-Purska K, Ćwikła JB. Analysis of Patients with NET G1/G2 Neuroendocrine Tumors of the Small Intestine in the Course of Carcinoid Heart Disease-A Retrospective Study. J Clin Med. 2023 Jan 19;12(3):790 wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Soni Konsek-Komorowskiej polegał na współudziale w opracowaniu koncepcji badań, przygotowaniu materiału do badań, przeprowadzeniu analiz, wprowadzeniu poprawek merytorycznych, przygotowaniu manuskryptu, zatwierdzeniu ostatecznej wersji manuskryptu oraz czynnościach związanych z procesem publikacji – 20%.

Podpis

Warszawa, 24.04.2024

Dr hab. n. med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła

Klinika Onkologii i Radioterapii

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie

Państwowy Instytut Badawczy

ul. Wawelska 15, 02-781 Warszawa

Oświadczenie

Oświadczam, że mój udział w publikacji:

Konsek-Komorowska SJ, Pęczkowska M, Kolasińska-Ćwikła AD, Cichocki A, Konka M, Roszkowska-Purska K, Ćwikła JB. Analysis of Patients with NET G1/G2 Neuroendocrine Tumors of the Small Intestine in the Course of Carcinoid Heart Disease-A Retrospective Study. J Clin Med. 2023 Jan 19;12(3):790 wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Soni Konsek-Komorowskiej polegał na współudziale w opracowaniu koncepcji badań, przygotowaniu materiału do badań, przeprowadzeniu analiz oraz wprowadzeniu poprawek merytorycznych – 4%.

Agnieszka Kolasińska-Ćwikła

Podpis

Warszawa, 24.04.2024

Dr n. med. Andrzej Cichocki

Klinika Chirurgii Onkologicznej i Guzów Neuroendokrynnych

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie

Państwowy Instytut Badawczy

ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Oświadczenie

Oświadczam, że mój udział w publikacji:

Konsek-Komorowska SJ, Pęczkowska M, Kolasińska-Ćwikła AD, Cichocki A, Konka M, Roszkowska-Purska K, Ćwikła JB. Analysis of Patients with NET G1/G2 Neuroendocrine Tumors of the Small Intestine in the Course of Carcinoid Heart Disease-A Retrospective Study. J Clin Med. 2023 Jan 19;12(3):790 wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Soni Konsek-Komorowskiej polegał na współudziale w przygotowaniu materiału do badań – 2%.

Podpis

A Cichocki

Warszawa, 24.04.2024

Dr n. med. Marek Konka

Klinika Wad Wrodzonych Serca

Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego

Państwowy Instytut Badawczy

ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa

Oświadczenie

Oświadczam, że mój udział w publikacji:

Konsek-Komorowska SJ, Pęczkowska M, Kolasińska-Ćwikła AD, Cichocki A, Konka M, Roszkowska-Purska K, Ćwikła JB. Analysis of Patients with NET G1/G2 Neuroendocrine Tumors of the Small Intestine in the Course of Carcinoid Heart Disease-A Retrospective Study. J Clin Med. 2023 Jan 19;12(3):790 wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Soni Konsek-Komorowskiej polegał na współudziale w przygotowaniu materiału do badań – 2%.

Podpis

Marek Konka

Warszawa, 24.04.2024

Dr n. med. Katarzyna Roszkowska-Purska

Zakład Patomorfologii Nowotworów

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie

Państwowy Instytut Badawczy

ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Oświadczenie

Oświadczam, że mój udział w publikacji:

Konsek-Komorowska SJ, Pęczkowska M, Kolasińska-Ćwikła AD, Cichocki A, Konka M, Roszkowska-Purska K, Ćwikła JB. Analysis of Patients with NET G1/G2 Neuroendocrine Tumors of the Small Intestine in the Course of Carcinoid Heart Disease-A Retrospective Study. J Clin Med. 2023 Jan 19;12(3):790 wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Soni Konsek-Komorowskiej polegał na współudziale w przygotowaniu materiału do badań – 2%.

Podpis

Katarzyna Roszkowska-Purska

Olsztyn, 24.04.2024

Prof. dr hab. n. med. Jarosław B. Ćwikła

Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych

Wydział Lekarski – Collegium Medicum

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Aleja Warszawska 30, 10-082 Olsztyn

Oświadczenie

Oświadczam, że mój udział w publikacji:

Konsek-Komorowska SJ, Pęczkowska M, Kolasińska-Ćwikła AD, Cichocki A, Konka M, Roszkowska-Purska K, Ćwikła JB. Analysis of Patients with NET G1/G2 Neuroendocrine Tumors of the Small Intestine in the Course of Carcinoid Heart Disease-A Retrospective Study. J Clin Med. 2023 Jan 19;12(3):790 wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Soni Konsek-Komorowskiej polegał na współudziale w opracowaniu koncepcji badań, przygotowaniu materiału do badań, przeprowadzeniu analiz oraz wprowadzeniu poprawek merytorycznych – 5%.

prof. dr hab. n. med Jarosław B. Ćwikła
NPWZ:9057033

Podpis