

Neuroendokrinné tumory z pohľadu internistu a endokrinológa

doc. MUDr. Soňa Kiňová, PhD.

I. interná klinika LF UK a UNB, Bratislava

Neuroendokrinné nádory patria medzi nádory s nízkou incidenciou, avšak relatívne vysokou prevalenciou vďaka dlhodobému prežívaniu pacientov s dobre diferencovanými tumormi. Najčastejším miestom výskytu je gastrointestinálny trakt, asi 25 % je lokalizovaných v respiračnom trakte. Klinický obraz je modifikovaný lokálnymi prejavmi nádoru, typická je však symptomatológia z nadprodukcie hormonálne aktívnych látok ako je napríklad karcinoidový syndróm, hypoglykémia alebo recidivujúce peptické ulkusy gastroduodena. Liečba je komplexná, zahŕňa chirurgickú resekciu tumoru a metastáz, pri dobre diferencovaných nádoroch je indikované podávanie biologickej liečby vo forme analógov somatostatínu alebo interferónu alfa. Pri metastatickom postihnutí môže byť u niektorých pacientov indikovaná peptidová receptorová rádionuklidová liečba.

Kľúčové slová: neuroendokrinný tumor, karcinoidový syndróm, biologická liečba.

Neuroendocrine tumors from oncologist's point of view

Neuroendocrine tumors belong to tumors with low incidence but relative high prevalence due to long term survival of patients with well differentiated tumors. They occur most often in the gastrointestinal tract, about 25 % are localized in respiratory tract. Clinical picture is modified by local signs of tumor, typical is symptomatology from hormonal overproduction such as a carcinoid syndrome, hypoglycemia or resistant peptic ulcers of gastroduodenum. Therapy is complex, includes surgical resection of tumor and metastases, in well differentiated tumors biological treatment with somatostatin analogues or interferon alfa is indicated. By metastatic disease peptid radionuclid receptor therapy in some patients could be indicated.

Key words: neuroendocrine tumor, carcinoid syndrome, biological treatment.

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (4): 194–198

Úvod

Neuroendokrinné tumory (NET) majú pôvod v bunkách difúzneho neuroendokrinného systému (DNES). Tvoria extrémne heterogénnu skupinu, jednak s prihliadnutím k histologickým a endokrinným vlastnostiam, ako aj ku klinickým prejavom ochorenia a v neposlednej miere k tendencii tvorby metastáz (1). Unikátnymi pre tento typ nádorov sú ich neuroendokrinné markery, ktoré sú kľúčom k ich pochopeniu a klasifikácii a pomáhajú determinovať fenotyp tumoru.

Medzi neuroendokrinné tumory tráviaceho traktu zaradujeme:

1. neuroendokrinné tumory pankreasu (ostrovčekové nádory),
2. karcinoidné nádory žalúdka a črevného traktu.

V súčasnosti je známych takmer 100 peptidov, ktoré môžu byť produkované týmito nádormi a môžu účinkovať ako klasické hormóny prostredníctvom krvného obehu, avšak môžu mať aj účinok parakrinný, autokrinný a neurokrinný.

Pankreatické endokrinné nádory a karcinoidné nádory majú veľa spoločných cytologických a histologických vlastností. Podľa produkcie konkrétneho amínu (peptidu) ich nazývame aj gastrinómy, inzulinómy, VIPómy, somatostatínómy atď. Okrem podobných spoločných

biochemických vlastností majú aj podobné rastové charakteristiky (1). Aj napriek tomu, že sú v rôzne vysokom percente maligne (od 10 – 90 %) a vytvárajú lokálne i vzdialené metastázy, majú podstatne lepšiu prognózu, ako klasické gastrointestinálne karcinómy. Ďalšou spoločnou vlastnosťou je aj schopnosť syntetizovať a vylučovať početné molekulárne markery typické pre neurokrinné bunky (chromograníny, synaptofyzíny, neurón špecifickú enolázu a mnohé ďalšie). Podľa prítomnosti klinických prejavov ich delíme na funkčné a nefunkčné. Vo všeobecnosti majú nefunkčné nádory horšiu prognózu. NET-y produkujú peptidy alebo amíny, ktoré účinkujú ako hormóny alebo neurotransmitery. Ich zvýšené hladiny v sére sú zvyčajne zodpovedné za vedľajšie prejavy nádoru, akými môžu byť napr. hnačka, flush alebo bronchokonstrikcia (2). Karcinoidný syndróm sa môže vyvinúť u 10 – 18 % pacientov s karcinoidným nádorom (3). Podľa konsenzu Európskej asociácie neuroendokrinných tumorov (ENETS) by sa termín karcinoid mal používať len pre nádory tzv. strednej (midgut) skupiny. Všetky ostatné neuroendokrinné tumory sa označujú podľa miesta vzniku a podľa hormonálnej produkcie, napr. neuroendokrinný tumor pankreasu s produkciou kalcitonínu atď. (4, 5)

Incidencia NET-ov je pomerne nízka. Udáva sa od 3 – 7 prípadov na 100 000 obyvateľov. Pretože množstvo NET-ov je klinicky nemých, možno predpokladať, že skutočná incidencia bude podstatne vyššia. Prevalencia je najvyššia v 5. – 6. dekáde života. Napriek tomu, že karcinoidy sa najčastejšie vyskytujú ako primárne nádory gastrointestinálneho traktu (67,5 %), môžu byť nájdené aj v iných lokalitách, ako sú bronchiálny strom a pľúca (25,3 %), ovária, testes, týmus a obličky (7,2 %). Z pankreatických neuroendokrinných tumorov (PET) je najčastejším inzulinóm, ktorého incidencia sa uvádza v rozmedzí 1 – 2 nové prípady na 1 milión obyvateľov za 1 rok. Na druhom mieste je gastrinóm s incidenciou 0,5 – 1,5 / milión / rok. Asi 10 násobne nižší výskyt má VIPóm s incidenciou 0,05 – 0,2 a glukagonóm s incidenciou 0,01 – 0,1. Ostatné funkčné PET-y sa vyskytujú veľmi raritne. Sú to somatostatínómy, nádory produkujúce adrenokortikotropný hormón (ACTH). Nefunkčné nádory pankreasu sa podľa viacerých prameňov podieľajú na incidencii PET 25 – 50 % (3, 6, 7, 8).

Etiológia NET-ov nie je doposiaľ presne známa. Vo väčšine prípadov sa vyskytujú sporadicky, s výnimkou malého percenta, keď sú súčasťou syndrómu mnohopočetnej endokrinnnej neoplázie (MEN). V súčasnosti existuje ešte málo

údajov o familiárnom výskyte. V štúdiu Babovica – Vuksanovica a spolupracovníkov bol výskyt karcinoidu u prvostupňových príbuzných v 3,7 % sledovaných pacientov. Kumulatívna pravdepodobnosť výskytu karcinoidu u prvostupňového príbuzenstva bola vypočítaná na 1,5 % vo veku 80 rokov (4).

Klasifikácia

NET-y sa klasifikujú podľa embryologického základu na tumory foregut (bronchy, žalúdok, pankreas, žľazník, duodenum), midgut (jejunum, ileum, apendix, pravá časť kolon) a hindgut skupiny (ľavý kolon, rektum) (5, 9).

Podľa WHO klasifikácie sa na základe histopatológie a proliferatívneho indexu Ki 67 delia na:

- Gastroenteropankreatické NET:
 - I. dobre diferencované: Ki67 index < 2
 - II. dobre diferencované NE karcinómy: Ki67 2 – 5
 - III. zle diferencované NE karcinómy: Ki67 > 15
 - IV. zmiešané endokrinné-exokrinné tumory
- NET respiračného traktu
 - A – typický karcinoid, atypický k., veľkobunkové NE karcinómy, malobunkové karcinómy
 - B – karcinómy s NE znakmi
 - C – pľúcne paragangliómy, primitívne neuroepiteliálne tumory

Klinický obraz u pacienta s NET-om môže byť nešpecifický.

Bronchiálny karcinoid – väčšina nádorov je lokalizovaná perihilárne a prejavuje sa príznakmi bronchiálnej obštrukcie, kašľa, recidivujúcej pneumónie, hemoptýzy alebo bolesti na hrudníku. Ektopická sekrécia kortikotropínu bronchiálnym karcinoidom predstavuje 1 % zo všetkých Cushingových syndrómov. Karcinoidný syndróm sa vyskytuje asi u 5 % pacientov. Pri tumore lokalizovanom v **gastrointestinálnom trakte** priamym prejavom nádoru v mieste vzniku môžu byť abdominálne bolesti, krvácanie do GI-traktu, črevná alebo biliárna obštrukcia. Karcinoidy žalúdka tvoria len 1 – 2 % zo všetkých tumorov žalúdka. Klinicky môžu byť nemé alebo sa prejavujú krvácaním do GI-traktu, pri lokalizácii väčšieho nádoru v oblasti pyloru obštrukciou výtokového traktu.

Karcinoid tenkého čreva tvorí 13 – 24 % všetkých nádorov tenkého čreva a 17 – 46 % zo všetkých malígnych nádorov tenkého čreva. Diagnostika je náročná a z tohto dôvodu sa karcinoidy môžu mylne liečiť ako benígne ochorenie počas dlhého obdobia. Spôsobujú

nešpecifické gastrointestinálne symptómy, ktoré vznikajú nielen následkom mechanického efektu tumoru alebo metastáz, ale tiež následkom dezmozplastickéj reakcie mezentéria, ktorá môže spôsobiť jeho skrátenie alebo rotáciu. U pacientov sa v klinickom obraze môže objaviť ťažká ischemia alebo infarkt čreva. Zriedkavo môže byť prvým prejavom ochorenia masívne krvácanie z hornej časti tráviacej trubice a floridný karcinoidný syndróm. U 29 – 41 % pacientov je karcinoid tenkého čreva multicentrický a u časti pacientov sa môže spájať s ďalším malígnym tumorom, najčastejšie lokalizovaným v oblasti gastrointestinálneho traktu. (7).

Karcinoid apendixu: je najčastejšou primárnou lokalitou karcinoidu. K ich odhaleniu dochádza najčastejšie náhodne pri resekcii apendixu pre akútny alebo chronický zápal. Prevalencia tumoru kolíše medzi 0,03 – 0,69 %. Dáta podložené viacerými štúdiami poukazujú na fakt, že tumory s rozmermi nad 2 cm sú sprevádzané blízkymi a vzdialenými metastázami v 30 – 60 % prípadov, zatiaľ čo nádory s rozmermi menšími ako 1 cm prakticky nikdy nevytvárajú metastázy.

NET hrubého čreva: tumor je najčastejšie lokalizovaný v céku, nasleduje transversum a sigma. Nádory v tejto lokalite sa objavujú u pacientov vyšších vekových skupín, vrchol dosahujú v 7. dekáde života. Väčšina nádorov hrubého čreva má v čase stanovenia diagnózy priemer okolo 5 cm. Prejavujú sa tumoróznou masou v bruchu, črevnou obštrukciou alebo nešpecifickými prejavmi ako sú bolesť, nauzea, nechutenstvo, zvracanie, hnačky alebo krvácanie z konečníka. Veľa tumorov sa diagnostikuje až v pokročilom štádiu, keď sú prítomné vzdialené metastázy (9). NET lokalizované v rekte sú najčastejšie náhodným nálezom pri rektoskopickom vyšetrení. Vzhľadom na skutočnosť, že nesecernujú žiadne hormonálne aktívne látky do cirkulácie môžu byť klinicky nemé.

Karcinoidový syndróm: sa môže vyvinúť u 10 až 18 % pacientov s karcinoidným nádorom. Klasický karcinoidný syndróm typicky zahŕňa vazomotorické, kardiálne a gastrointestinálne príznaky. Najčastejšími prejavmi sú flush (80 %), hnačka (76 %), kardiálne poškodenie (41 – 70 %) a bronchiálna astma alebo astma-like syndróm (25 %). Atypický syndróm je menej častý (5 %) a prejavuje sa prolongovaným flushom, lakrimáciou, cefaleou a bronchokonstrikciou.

Patogenéza postihnutia srdca nie je doposiaľ celkom jasná. Vylučovanie serotonínu a iných vazomotorických látok nádorovými bunkami vedie k poškodeniu endokardu. Zhrubnutie, retrakcia a fixácia chlopni pravého srdca na podklade

tvorby fibrotických plakov zapríčiňujúcich regurgitáciu a eventuálne aj pravostranné srdcové zlyhanie je charakteristickým prejavom tzv. karcinoidnej choroby srdca. Serotonín v jej vzniku zohráva dôležitú úlohu. Účinok serotonínu na endokard je sprostredkovaný serotonínovým receptorom subtypu 1E, ktorý indukuje proliferáciu. Ďalším faktorom v patogenéze fibrózy je transformujúci rastový faktor TGF- β (Transforming growth factor beta), ktorý stimuluje rast a diferenciáciu buniek vrátane fibroblastov. Ku klinicky manifestovaným prejavom syndrómu dochádza v prítomnosti metastáz v pečeni, alebo ak je nádor lokalizovaný mimo gastrointestinálny trakt a uvoľňované hormonálne látky a pôsobky sú vyplavované priamo do cirkulácie – napríklad pri nádoroch v ovárii, testes alebo pľúcach.

Komplikácie: medzi komplikácie NET-ov lokalizovaných v tráviacom trakte patrí krvácanie, subileózne stavy, pri torpidných hnačkách malnutícia s hydrominérnym rozvratom. Závažnou komplikáciou je infarcerácia čreva. U pacientov s karcinoidným syndrómom je vážnou komplikáciou skracujúcou prežívanie postihnutie endokardu a chlopni pravého srdca, ktoré vedú k pravostrannému srdcovému zlyhaniu (8, 9). Najčastejším prejavom poškodenia chlopni je trikuspidálna insuficiencia, pulmonálna insuficiencia a trikuspidálna stenóza. Kardiálne príznaky sa objavujú v pokročilých fázach ochorenia a zmeny sú ireverzibilné.

Neuroendokrinné tumory pankreasu: nefunkčné NET-y pankreasu sa prejavujú lokálne, útlakom na okolité štruktúry alebo prerastaním do okolia. Najčastejšími prejavmi býva obštrukčný ikterus pri nádore lokalizovanom v oblasti hlavy pankreasu alebo bolesti pri prerastaní nádora do nervových plexov.

Pri funkčnom nádore pankreasu klinický obraz závisí na hormonálnej aktivite. V klinickom obraze inzulínemu dominujú príznaky zapríčinené hypoglykémiou. Ide o 2 skupiny príznakov:

1. príznaky z nedostatku glukózy v CNS – neuroglykopenia,
2. príznaky z aktivácie sekrécie kontraregulačných hormónov, teda úzkosťou, bledosťou, potením, tachykardiou, vzostupom krvného tlaku, bolesťami hlavy, slabosťou a pocitom hladu.

Nemenej dôležitým symptómom je progresívny nárast hmotnosti, ktorý vyplýva z úpravy stravovacích návykov. Predpokladá sa, že gastrinómy sú zodpovedné za 0,1 % všetkých dvanástníkových vredov. Najčastejšie sa vyskytuje medzi 40. a 60. rokom života. Najčastejšími klinickými príznakmi sú vredové bolesti, prítomnosť peptic-

kých vredov s recidivujúcimi komplikáciami a rezistenciou na bežné terapeutické postupy. Vredy sa objavujú aj na atypických miestach, v ezofágu, ale aj postbulbárne. Patognomický význam môže mať súčasný výskyt vodnatých hnačiek (vyše 40 %), ktoré sa u pacientov s bežnými peptickými vredmi nevyskytujú. Pri VIP-óme v klinickom obraze dominuje vodnatá, choleriformná hnačka, ktorá je v 53 % prípadov intermitentná, v 47 % trvalá. Prítomná je hypochlorémia, hypokaliémia a metabolická alkalóza. Tento súbor príznakov sa označuje ako Verner-Morrisonov syndróm. U časti pacientov môže byť prítomná aj porucha glukózovej tolerancie a hypokaliemická nefropatia. Pri somatostatínóme dominujú poruchy motility v tráviacom trakte, hnačky so steatoreou alebo bez nej, cholecystolitíza. Objavuje sa diabetes mellitus. Vzhľadom na skutočnosť, že ide o veľké tumory, v klinickom obraze môžu byť prítomné aj prejavy obštrukčného ikteru. Pre glukagonóm je v klinickom obraze typický migrujúci nekrolitický erytém, niekedy sprevádzaný stomatitídou a cheilitídou. Následkom svalového katabolizmu je v popredí výrazná svalová slabosť. Pacienti chudnú, hmotnostný úbytok môže byť 20 – 30 kg. Prítomná môže byť anémia a psychické zmeny. Tromboembolická choroba vyskytujúca sa pri iných malignitách je u funkčných NET-och pankreasu zriedkavosťou. Do klinickej praxe je dôležité vedieť, že pankreatické endokrinné nádory máva 50 – 100 % pacientov so syndrómom mnohopočetnej endokrinnnej neoplázie I typu (6, 7, 12).

Diagnostika

Rýchlosť a úspešnosť stanovenia diagnózy NET závisí od prítomnosti lokálnych príznakov nádoru alebo jeho hormonálnej produkcie. To je aj príčinou, prečo nefunkčné tumory sa diagnostikujú podstatne neskôr.

Lokalizačná diagnostika: na lokalizáciu primárneho nádoru v oblasti GIT-u využívame endoskopické metódy – gastroscopiu, rektoskopiu a kolonoskopiu. Na lokalizáciu nádorov v tenkom čreve využívame enteroklýzu a v indikovaných prípadoch kapslovú endoskopiu. Dôležitú úlohu v lokalizácii pankreatických NET zohráva endoskopická ultrasonografia, ktorá má vyššiu senzitivitu ako špirálové CT. RTG hrudníka a bronchoskopické vyšetrenie je indikované pri podozrení na primárny bronchiálny karcinoid. Ultrasonografiu (USG) a počítačovú tomografiu (CT) indikujeme na stanovenie prítomnosti metastáz. U pacientov s karcinoidným syndrómom je dôležité realizovať echokardiografické vyšetrenie so zameraním sa na chlopne pravého srdca.

Viacere neuroendokrinné nádory majú na povrchu nádorových buniek prítomné receptory pre somatostatín. Čo umožňuje ich lokalizáciu indiom 111 značkovanej oktreotidu – In^{111} -DTPA-d-Phe-oktreotid, tzv. **Octreoscanom**. Lokalizácia primárneho nádoru sa darí v 60 – 86 % prípadov, prítomnosť metastatických ložísk v 86 – 95 % (9, 12). **Pozitrónová emisná tomografia (PET)** je novou diagnostickou modalitou v detekcii karcinoidných nádorov. Na Slovensku je dostupná PET s 18 fluorodeoxyglukózou (18 FDG). Vychytáva sa v málo diferencovaných NEToch. Špecifickejšou metódou pre neuroendokrinné nádory je PET s izotopom uhlíka C 11 značkoványm prekursorom sérotonínu 5-hydroxytryptamínu (5-HTP). Vychytávanie 5-HTP koreluje aj s výsledkami liečby. Pri progresii tumoru dochádza k zvýšenej akumulácii rádiofarmaka, naopak pri regresii nádoru klesá akumulácia (3, 5, 6, 12). Zatiaľ toto vyšetrenie na Slovensku nie je dostupné.

Laboratórna diagnostika: Sérotonín produkovaný nádorom sa metabolizuje na kyselinu 5-hydroxyindolactovú (5-HIAA), ktorá sa vylučuje obličkami. Až 75 % pacientov s karcinoidným syndrómom vylučuje močom viac ako 50 mg 5-HIAA za 24 hodín. špecifita vyšetrenia je za dodržania podmienok zberu moču prakticky stopercentná. Nutné je však pacienta poučiť o dodržaní diétnych opatrení minimálne 3 dni pred začiatkom zberu. Z potravy je nutné vylúčiť banány, avokádo, kakao, kávu, syry s plesňou, melón, slivky, paradajky, kivi. Mierne zvýšenie 5-HIAA môže byť spôsobené nedodržaním diétnych opatrení, napríklad aj pri nadmernom pití coca coly. Indikáciou ku komplexnému vyšetreniu pacienta by malo byť zvýšenie odpadu 5-HIAA o 100 a viac percent (pri dodržaní diéty). Väčšina karcinoidov lokalizovaných v žalúdku sa vyznačuje nedostatkom dekarboxylázy aromatických L-aminokyselín v nádorovej bunke. V tejto skupine pacientov sa odporúča stanovovať 5-hydroxytryptofán v sére. Títo pacienti môžu mať zvýšenú hladinu sérotonínu v moči, nakoľko obličky obsahujú dekarboxylázu aromatických L-aminokyselín.

Pri gastrinóme je diagnostika založená na laboratórnom potvrdení vysokých hodnôt bazálneho sérového gastrínu (BSG) pri súčasnej hypersekrečii HCl (rovnako vysoké hodnoty BSG zisťujeme aj pri achlorhydričných stavoch). Za jednoznačne pozitívne sa považujú hodnoty BSG nad 1 000 pg/ml, avšak podozrenie na gastrinóm je už pri hodnotách nad 100 pg/ml. V prípade hraničných hodnôt (100 – 150 až do 500 pg/ml) trebarobiť provokačné diagnos-

tické testy (sekretinový, glukagónový, kalciový, proteínový).

Pri inzulinóme je diagnostika klinicko-biochemická:

1. klinické príznaky hypoglykémie,
2. nález glykémie pod 2,5 mmol / l,
3. hladina imunoreaktívneho inzulínu (IRI) nad 10 uU / ml
4. C-peptid (CP) nad 1,5 ng / ml.

Pri ostatných funkčných NET-och pankreasu je to potvrdenie nadprodukcie príslušného hormónu (13, 14, 15).

Z nádorových markerov býva zvýšená hladina neurón špecifickej enolázy (NSE). Nezistili sa signifikantné rozdiely v hladine NSE pri funkčných a pri nefunkčných neuroendokrinných tumoroch. Vyššie hodnoty NSE však boli potvrdené u pacientov s malígnymi formami neuroendokrinných tumorov. Z ostatných nádorových markerov môže byť zvýšená hladina cytokeratínu, prealbumínu, chromogranínu A a B, neurokinínu A, B, neuropeptidu K. Chromogranín A (CgA) je glykoproteín vyskytujúci sa v normálnom aj nádorovom neuroendokrinnom tkanive. CgA býva zvýšený aj pri menej diferencovaných neuroendokrinných nádoroch, ktoré nesečernujú známe hormóny. Vykazuje najvyššiu senzitivitu v porovnaní s NSE a 5-HIAA. Keďže jeho hladina zodpovedá objemu tumorózneho masu, môže byť samostatným prognostickým faktorom u pacientov s neuroendokrinnými tumorom. Chromogranín A je stabilnou molekulou a preto vzorky séra nevyžadujú žiadne špeciálne prepravné a skladovacie podmienky (16). V diferenciálnej diagnostike treba vedieť, že chromogranín A býva zvýšený u pacientov liečených blokátormi protónovej pumpy, u pacientov s celiakiou, ako aj u pacientov s IBD.

Diagnostický algoritmus by mal vychádzať z klinických príznakov a primárnej lokalizácie NET-ov. Keďže až 75 % nádorov je lokalizovaných v tráviacom trakte, začíname lokalizačnú diagnostiku práve tam. Po ultrasonografickom vyšetrení abdomenu nasleduje endoskopické vyšetrenie GIT-u, CT enteroklýza a CT pankreasu. Pri negatívnom náleze indikujeme CT hrudníka a bronchoskopiu. Octreoscan a PET CT vyšetrenie je až na konci reťazca indikovaných zobrazovacích vyšetrení.

Diferenciálna diagnostika

U pacientov treba histologickým vyšetrením odlišiť iné nádory tráviaceho traktu a respiračného traktu, nakoľko terapia NET-ov má svoje špecifiká. Pri hnačkovom syndróme treba vylúčiť infekčný alebo alimentárny pôvod.

Terapia

Liečbu NET-ov delíme na liečbu základného ochorenia, čiže antitumoróznú liečbu a na liečbu ovplyvňujúcu symptómy vyvolané tumorom – symptomatickú liečbu.

Chirurgická liečba: Podobne ako pri iných solídnych nádorových ochoreniach je v prípade neuroendokrinného tumoru na prvom mieste snaha o odstránenie – resekciu tumoru, a pokiaľ je to možné, aj o resekciu metastáz. Rozsah chirurgického výkonu je vzhľadom na rozdielnú prognózu pri karcinoidnej závislosti od primárnej lokalizácie tumoru (3, 6, 7, 11, 12).

Gastroduodenálny karcinoid: pri nádoroch, ktoré sú menšie ako 1 cm, je postačujúcim endoskopickým odstránenie nádoru. Väčšie, viacpočetnejšie alebo rekurentné nádory sa riešia resekciou – antrektómiou. Pri sporadickom karcinoidnej žalúdka, ktorý má často už v čase stanovenia diagnózy prítomné metastázy, sa pre jeho agresivitu odporúča totálna gastrektómia.

Karcinoid tenkého čreva: vzhľadom na sklon k metastázovaniu sa musí karcinoid radikálne resekovat' ďaleko do zdravého tkaniva. Chirurgická liečba je zameraná nielen na resekciu primárneho tumoru, ale aj na resekciu postihnutých mezenterálnych lymfatických uzlín a pečeneňových metastáz. V prípade mnohopočetných pečeneňových metastáz sa odporúča ich ischemizácia podviazaním vetvy hepatickej artérie alebo perkutánnou embolizáciou.

Karcinoid appendixu: pri karcinoidnej apendixu sa odporúča jednoduchá apendektómia pri nádoroch menších ako 1 cm a pravostranná hemikolektómia pri nádoroch s rozmermi nad 2 cm. Rozsah výkonu pri tumoroch s priemerom medzi 1 – 2 cm závisí od stupňa invázie nádorových buniek do serózy, cievného a lymfatického riečiska. Pri postihnutí mezoappendixu a lymfatických uzlín v okolí sa u mladších pacientov uprednostňuje radikálnejší výkon (12).

NET hrubého čreva: vzhľadom na agresívne správanie tumoru sa karcinoid hrubého čreva lieči ako karcinóm. Pokiaľ je nádor resekovateľný, indikovaná je kolektómia a resekcia metastáz.

NET rekta: Väčšina autorov súhlasí s názorom, že pri nádoroch menších ako 1 cm je postačujúcim výkonom excízia tumoru. Pri nádoroch nad 2 cm, alebo rozmeroch 1 – 2 cm s inváziou do *m. mucosae* sa odporúča radikálna nízka resekcia alebo abdominoperineálna resekcia, ktorá môže viesť k vyliečeniu pacienta.

NET pankreasu: indikovaná je resekcia nádoru. U hormonálne inaktívnych a lokalizovaných nádorov je nutné zohľadniť operač-

nú morbiditu, mortalitu a dlhodobé neskoré postresekčné komplikácie. U malých nádorov v rámci MEN je chirurgická intervencia kontroverzná. Pri funkčných PET sa pri gastrinóme robí v prípade ložiska, alebo viacerých ložísk v hlboke parenchýmu v oblasti tela a chvostu distálna pankreatektómia. Pri hlbokých léziách v hlave pankreasu a mnohopočetných duodenálnych léziách sa odporúča duodenopankreatektómia. Pri inzulinóme sa nádor niekedy podarí enukleovať, slepé distálne pankreatektómie sa neodporúčajú (15).

Postihnutie chlopní pravého srdca pri karcinoidnom syndróme: u pacientov s chlopňovou chybou sa odporúča náhrada postihnutej chlopne. Postihnutie srdca je totiž nepriaznivým prognostickým faktorom.

Debulking terapia: veľa pacientov s karcinoidom má v čase stanovenia diagnózy prítomné metastázy. Symptomatickí pacienti absolujú viaceré paliatívne terapeutické postupy, zahŕňajúce kryochirurgiu a aplikáciu koncentrovaného etanolu do metastatických ložísk, chemoembolizáciu alebo lokálne podávanie cytostatík. Ďalšou terapeutickou modalitou je laparoskopická termálna ablácia. Význam transplantácie pečene pri metastatickom NET-e zatiaľ nie je objasnený (13).

Liečba somatostatínom: spektrum hormonálneho supresívneho účinku somatostatínu je široké a zahŕňa rastový hormón, inzulín, glukagón, gastrín, somatostatin – C, ako aj ďalšie gastrointestinálne peptidy, lokálne rastové faktory a tachykiníny. Somatostatin blokuje vylučovanie peptidových hormónov a súčasne znižuje aj ich účinok na periférii. Racionálne zdôvodnenie liečby neuroendokrinných nádorov analógmi somatostatínu vychádza zo skutočnosti, že symptómy sprevádzajúce pokročilý karcinoid sú vyvolané sekréciou peptidov a aminov tumoróznymi bunkami. Somatostatin a jeho analógy suprimujú vylučovanie týchto mediátorov z nádoru a súčasne znižujú ich účinok v cieľových tkanivách (1, 3, 5, 7). Pri malígnom karcinoidnom syndróme dochádza pri liečbe somatostatínom k zmierneniu až ku vymiznutiu symptómov (17). Výhodou dlhodobého účinkujúceho analógu somatostatínu je ich podávanie v intervale 14 – 56 dní. Štúdia PROMID potvrdila účinok oktreotidu LAR u pacientov s dobre diferencovanými midgut NET-mi. Došlo k významnému predĺženiu doby do progresie tumoru, čo znamená, že somatostatínové analógy majú aj antiproliferačný efekt u dobre diferencovaných NET-ov. Benefit nezávisí na skutočnosti, či ide o funkčný alebo nefunkčný tumor, od výšky hladiny chromogra-

nínu. Z liečby profitovali pacienti s hepatickou náložou (objemom metastáz) pod 10 % (18).

Liečba interferónom: Interferón účinkuje prostredníctvom zníženia expresie onkogénu na nádorovej bunke ako aj znížením DNA replikácie a proteosyntézy nádorovej bunky a v neposlednej rade vedie k redukcii autokrinných rastových faktorov. Pri liečbe interferónom dochádza u 60 – 70 % pacientov k subjektívnemu zlepšeniu stavu a u 40 – 50 % pacientov k redukcii množstva vylučovanej kyseliny 5-hydroxyindolctovej močom. Stabilizácia ochorenia sa pozoruje v 30 – 40 % prípadov a progresia ochorenia v 15 – 20 %. K regresii tumorózneho masu dochádza však len v 10 – 15 %. Interferón alfa sa podáva subkutánne v dávke 3 – 5 MU 3 – 5 x do týždňa (5, 7, 8).

Cytostatická liečba: Vzhľadom na nízku efektívnosť cytostatickej liečby a s prihliadnutím k jej nežiaducim účinkom, sa má dnes cytostatická liečba indikovať iba v pokročilých fázach ochorenia, keď dôjde ku zlyhaniu alternatívnych liečebných postupov, alebo pokiaľ ide histologicky o anaplastické a málo diferencované neuroendokrinné karcinómy. Používa sa kombinácia etoposidu, ifosfamidu a cis platina, alebo 5-fluorouracyl a streptozotocín. Kombinácia cis platina a vepesid sa používa najmä u pľúcneho karcinoidu. V súčasnosti prebiehajú klinické štúdie s inhibítormi tyrozín kinázy a m-TOR inhibítormi. Podrobne je liečba klasickými cytostatikami ako aj inhibítormi m-TOR a VEGF rozobraná v článku doc. Wágnerovej.

Rádionuklidová terapia: PPRT (peptid receptor radionuclide therapy): väčšina neuroendokrinných tumorov exprimuje somatostatínové receptory, zvlášť 2 typu. To umožňuje naviazať izotop Ytria alebo Lutécia na oktreotid: 90Y-DOTA-oktreotid, 177 Lu, DOTA-oktreotate. Rádiofarmakum sa vycytáva cielene v mieste nádoru. Liečba vedie k symptomatickému zlepšeniu u pacientov s pokročilým ochorením. Parciálna, malá remisia a stabilizácia stavu sa na začiatku liečby dosahuje v 12 % – 35 %, 12 % – 14 % a v 28 % – 56 %. Najnovšie dáta uvádzajú kompletnú alebo parciálnu odpoveď u 28 % pacientov, medián pre progresiu je viac ako 38 mesiacov pre lutécium (20). Túto liečbu poskytuje len niekoľko pracovísk v Európe.

Symptomatická liečba karcinoidu: Flush môžeme ovplyvniť podávaním kortikoidov, ktoré inhibujú účinok kalikreínu a bránia tvorbe bradykinínu. Odporúča sa dávka 2 – 40 mg prednizónu denne. Ďalším antagonistom účinku bradykinínu je chlórpromazín. Pri zvýšenej sekrécii histamínu má význam podávanie H2 blokátorov. Hnačku môžeme ovplyvniť podávaním antagonistov sé-

rotonínu napr. cyproheptadín, lisurid, metylsergid, podávaním antagonistu serotonínových receptorov (5HT₃) alosetronu. Kardiálne prejavy sa liečia symptomaticky, v pokročilých fázach ochorenia ide o liečbu zlyhávania pravého srdca.

Prognóza NET-ov

Napriek tomu, že histologická charakteristika nádoru by sa mohla považovať za samostatný prognostický faktor, prežívanie pacientov ovplyvňuje niekoľko faktorov:

- primárna lokalizácia nádoru,
- lokálne šírenie nádoru a prítomnosť alebo neprítomnosť komplikácií,
- šírenie metastáz a prítomnosť alebo neprítomnosť hormonálnej aktivity,
- resekovateľnosť tumoru.

Dobre diferencované neuroendokrinné tumory patria medzi pomaly rastúce nádory, vo všeobecnosti s dobrým 5-ročným prežívaním pacientov, napriek tomu treba vynaložiť všetko úsilie na použitie definitívnej alebo paliatívnej chirurgickej i medikamentózne liečby pacienta. Pri rádiologickom vyšetrení alebo chirurgickom zákroku treba hľadať ďalší možný tumor, nakoľko viacpočetné tumory a koexistencia iného typu malignity nie sú zriedkavosťou. 5-ročné prežívanie v celej skupine pacientov bez ohľadu na primárnu lokalizáciu je 67,2 %. 5-ročné prežívanie pri solitárnom nádore bez metastáz je 71 % pri lokalizácii v apendixe, 73,5 % pri lokalizácii v pľúcach, 88,3 % pri rekte, 60 % pri nádore lokalizovanom v tenkom čreve. V čase stanovenia diagnózy má 12,9 % pacientov prítomné metastázy. Objavenie sa karcinoidného syndrómu v klinickom obraze znamená prítomnosť vzdialených metastáz v pečeni alebo v retroperitoneu, ktoré sa spájajú so zlou prognózou. Pri prítomnosti

pečeňových metastáz preživa 5 rokov 30 – 40 % pacientov (3, 8, 11).

Monitorovanie: pacientov, u ktorých sa nádor dal kompletne resekovať, nemajú prítomné metastázy a tumor mal nízku proliferačnú aktivitu sledujeme spočiatku v trojmesačných intervaloch, neskôr interval môžeme predĺžiť na 6 mesiacov. V prípade karcinoidu lokalizovanom v apendixe, ktorý bol kompletne odstránený pri apendektómii a nebola prítomná vaskulárna, lymfatická ani neurálna invázia, podľa niektorých autorov pacienti nevyžadujú ďalšie sledovanie. U pacientov s metastázami a s karcinoidným syndrómom sa kontroluje metabolická aktivita ochorenia stanovením odpadu 5-HIAA močom, z onkomarkerov hladina chromogranínu A a NSE. USG abdómenu, RTG hrudníka sa vykonáva raz za 3 mesiace, CT hrudníka, abdómenu sa indikuje individuálne.

Literatúra:

- Kulke M, Mayer RJ. Carcinoid tumors. New England J. of Med., 1999, 1, vol. 340: 858-868.
- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. Cancer, 2003, 97: 934-959.
- Kišňová S, Kekeňák L, Kováčová E, Koreň M. Multidisciplinárny prístup k liečbe gastroenteropankreatických neuroendokrinných tumorov. Vnitr. Lék.; 2010, 56 (9): 946-950.
- Babovic-Vuksanovic D, Constantinou CL, Rubin J. et al. Familial occurrence of carcinoid tumors and association with other malignant neoplasm. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 1999, 8 (8): 715-719.
- Rindi G, Kloppel G, Couvelard 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.
- Hakan A, Nilsson O, McNicol AM, et al. Poorly differentiated endocrine carcinomas of midgut and hindgut origin. Neuroendocrinology, 2008, 87: 40-46.
- Eriksson B, Kloppel G, Krenning E, et al. Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors – Well Differentiated jejunal-ileal tumor/ Carcinoma. Neuroendocrinology, 2008, 87: 8-19.

8. Falconi M, Plockinger U, Kwekkeboom DJ, et al. Well differentiated pancreatic nonfunctioning Tumors/Carcinoma. Neuroendocrinology, 2006, 84: 196-211.

9. Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, et al. Well differentiated pancreatic tumor/carcinoma: Insulinoma. Neuroendocrinology, 2006, 84: 183-188.

10. Falconi M, Bettin R, Scarpa A, Capelli P, et al. Surgical strategy in the treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumours. Annals of Oncology, 2001; 12(2): 101-103.

11. Ramage John K, Goretzki PE, Manfredi R, Komminoth P, et al. Consensus guidelines for the management of patients with Digestive Neuroendocrine tumours: Well differentiated Colon and Rectum Tumour/Carcinoma. Neuroendocrinology 2008, 87: 31-39.

12. Louthan O. Neuroendokrinné tumory appendixu. Vnitr. Lék. 2009, 55 (11): 1051-1055.

13. Moug SJ, Leen E, Horgan PG, Imrie CW. Radiofrequency ablation has a valuable therapeutic role in metastatic VIPoma. Pancreatolgy, 2006; 6(1-2): 155-159.

14. Menegaux F, Schmitt G, Mercadier M, Chigot JP. Pancreatic insulinomas. Am. J. Surg., 1993; 165(2): 243-248.

15. O Toole D, Salazar R, et al. Rare functioning pancreatic endocrine tumors. Neuroendocrinology 2006; 84: 189-195.

16. Modlin I, Gustafsson B, Moss SF et al. Chromogranin A- Biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. Ann. Surg. Oncol. DOI 10, 1245/ 10434-00-006-3.

17. Florio T. Molecular mechanisms of the antiproliferative activity of somatostatin receptors (SSTRs) in neuroendocrine tumors. Front Biosci, 2008, 13: 822-840.

18. Rinke A, 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: 4656-63.

19. Eriksson J, Stalberg P, Nilsson A, et al. Surgery and radiofrequency ablation for treatment of liver metastases from midgut and foregut carcinoids and endocrine pancreatic tumors. World J Surg. 2008, 32: 930-938.

20. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: Toxicity, efficacy, and survival. J Clin Oncol. 2008, 26: 2124-2130.

doc. MUDr. Soňa Kišňová, PhD.
I. interná klinika LF UK a UNB
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
sonakinova@hotmail.com

