

Neuroendokrinné nádory v ambulancii praktického lekára

doc. MUDr. Soňa Kiňová, PhD., MUDr. Michal Koreň, PhD.

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava

Neuroendokrinné nádory tráviaceho traktu patria medzi zriedkavejšie nádory, napriek tomu je dôležité na ne v klinickej ambulantnej praxi myslieť. Ich incidencia, ale najmä prevalencia, za posledné desaťročia výrazne stúpla. V klinickom obraze môže byť prítomný karcinoidný syndróm, rezistentné gastrické vredy či opakujúce sa hypoglykémie. Pri funkčných nádoroch napomáha určeniu správnej diagnózy stanovenie hormonálnej aktivity. Lokalizácia primárneho nádoru je často náročná. Terapia závisí od typu nádoru a štádia ochorenia. Indikovaná je chirurgická resekcia tumoru a zmenšenie metastatickej nádorovej masy. V medikamentóznej liečbe podávame analógy somatostatínu, everolimus, pri nízkodiferencovaných nádoroch chemoterapiu. V niektorých prípadoch je indikovaná liečba rádionuklidmi.

Kľúčové slová: neuroendokrinný nádor, karcinoid, flush, 5-HIAA, somatostatín, everolimus.

Neuroendocrine neoplasia in outpatient clinic of general practitioner

Neuroendocrine neoplasias of gastrointestinal tract belongs to rare tumors, despite is very important thinking about them in outpatient clinical practise. Their incidence and prevalence in last decades rised significantly. In clinical picture could be carcinoid syndrome, resistant peptic gastric ulcers or hypoglycemia. In functional tumors estimation of hormonal production is helpful in correct assessment of diagnosis. Localisation of the primary tumor is often difficult. Treatment depends in type of tumor and staging of disease. Surgical resection and debulking therapy is indicated. Medicament treatment includes somatostatin analogues, everolimus, in high grade tumors chemotherapy. In some cases radionuclide treatment may be indicated.

Key words: neuroendocrine neoplasia, carcinoid, flush, 5-HIAA, somatostatin, everolimus.

Via pract., 2014, 11(3-4): 118–121

Úvod

Pod pojem neuroendokrinné tumory (NET) tráviaceho traktu zahrňame: **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 aj histologických vlastností. Podľa produkcie konkrétneho aminu (peptidu) ich nazývame aj gastrinómy, inzulínómy, VIPómy, somatostatínómy. Okrem podobných spoločných biochemických vlastností majú aj podobné rastové charakteristiky. Aj napriek tomu, že sú v rôzne vysokom percente malígne (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 neuroendokrinné bunky (chromograníny, synaptofyzín, neuron špecifickú enolázu a mnohé ďalšie). Podľa prítomnosti klinických prejavov ich delíme na funkčné a nefunkčné. Vo všeobecnosti majú nefunkčné nádory horšiu prognózu (1).

Gastroenteropankreatické neuroendokrinné tumory (GEP NET-y)

Podľa konsenzu Európskej asociácie neuroendokrinných tumorov (ENETS) by sa termín karcinoid mal používať len pre nádory tzv. strednej (midgut) skupiny. Všetky ostatné neuroendokrinné tumory (NET) sa označujú miestom vzniku a podľa hormonálnej produkcie, napríklad neuroendokrinný tumor pankreasu s produkciou kalcitonínu, inzulínu.

Incidencia GEP NET-ov je pomerne nízka. V Spojených štátoch sa udáva 1 až 2 prípady na 100 000 obyvateľov. Pretože množstvo NET-ov je klinicky nemých, dá sa 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 %). Metastázy sa šíria do regionálnych lymfatických uzlín a hematogénne najmä do pečene, zriedkavejšie do obličiek, pľúc a kostí (2, 3).

Etiológia NET-ov nie je doposiaľ presne známa. Vo väčšine prípadov sa vyskytujú sporadicky, s výnimkou malého percenta, keď sú súčasťou syndrómu mnohopočetnej endokrinnéj neoplázie.

Na základe histologického nálezu a proliferatívnej aktivity vyjadrenej indexom Ki67 klasifikujeme v súčasnosti neuroendokrinné tumory (NET) nasledovne (4):

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	

Neuroendokrinné markery a asociované klinické syndrómy GEP NET-ov sú uvedené v tabuľke 1.

Klinický obraz u pacienta s karcinoidom môže byť nešpecifický. Pri tumore lokalizovanom v gastrointestinálnom trakte priamym prejavom nádoru v mieste vzniku môžu byť abdominálne bolesti, krvácanie do GIT-u, črevná alebo biliárna obštrukcia.

Neuroendokrinné nádory (NEN) žalúdka

Neuroendokrinné nádory (NEN) žalúdka tvoria len 1 – 2 % zo všetkých tumorov žalúdka. Klinicky môžu byť nemé alebo sa prejavujú krvácaním do GIT-u, pri lokalizácii väčšieho nádoru v oblasti pyloru obštrukciou výtokového traktu. Podľa klinickej manifestácie sa rozdeľujú na:

Typ I. je najčastejší – tvorí takmer 3/4 všetkých NEN-ov žalúdka. Je asociovaný s chronickou autoimúnnou atrofickou gastritídou, hypergastrinémiou, vyskytuje sa častejšie u žien, stredný vek výskytu je viac ako 60 rokov.

Typ II. tvorí asi 6 %, pri ňom sa tiež vyskytuje hypergastrinémia, preto sa vyskytuje v rámci Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu, respektíve ako súčasť syndrómu mnohopočetnej endokrínnej neoplázie (MEN) 1. typu, vzniká u obidvoch pohlaví rovnako často a najčastejší vek výskytu je okolo 50 rokov.

Typ III. tvorí asi 13 %, je sporadický, hypergastrinémia pri ňom nevzniká, vyskytuje sa častejšie u mužov a stredný vek výskytu je 55 rokov.

Karcinoid tenkého čreva

Karcinoid tenkého čreva tvorí 13 – 24 % všetkých nádorov tenkého čreva a 17 – 46 % zo všetkých malígnych nádorov tenkého čreva. Diagnostika je ťažká a z tohto dôvodu sa karcinoidy môžu mylne liečiť ako benígne ochorenie počas dlhého obdobia. Spôsobujú nešpecifické gastrointestinálne symptómy, ktoré oddalujú diagnózu a spôsobujú, že diagnóza je stanovená až v pokročilom štádiu ochorenia. Symptómy ochorenia vznikajú nielen následkom mechanického efektu tumoru alebo metastáz, ale tiež následkom dezmozplastickéj reakcie mezenteria, 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. Existuje pozitívna korelácia medzi rozmerom karcinoidu tenkého čreva a výskytom metastáz. Nádory menšie ako 1 cm majú 20 – 30 % incidenciu uzlinových alebo pečeneňových metastáz. Nádory s veľkosťou 1 – 2 cm majú 60 – 80 % incidenciu uzlinových metastáz. Tumory väčšie ako 2 cm vykazujú viac ako 80 % incidenciu uzlinových a 40 – 50 % incidenciu pečeneňových metastáz (3, 6, 7).

Karcinoidový syndróm

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 %). Kardiálne a pľúcne prejavy, napriek skutočnosti, že bývajú

Tabuľka 1. Všeobecné a bunkovo špecifické neuroendokrinné markery a asociované symptómy (5)

Všeobecné markery	
Cytozolové	Markery sekrečných granúl
NSE (Neurón špecifická enoláza)	Chromogranín A, B, C
PME (Polymorfný epiteliálny mucín)	Neurokinín A, B
Špecifické markery a asociované syndrómy, symptómy	
Peptidy: ACTH	Cushingov syndróm
Kalcitonín	Hypokalcémia
Motilín	Hnačka
VIP	Hnačka, hypokaliémia, achlorhydria
PTH	Hyperkalcémia, osteoresorpcia
Inzulín	Hypoglykémia
GH	Akromegália
ADH	Intoxikácia vodou
Gastrín	Zollinger-Ellisonov syndróm
Glukagón	Migrujúci nekrotický exantém
Amíny: Sérotonín	Karcinoidný syndróm
Dopamín	Zmeny správania
Histamín	Zvýšenie žalúdočnej acidity
Iné: Prostaglandíny	Spoluúčast na karcinoidnom syndróme
Kalikeín	
<i>Vysvetlivky: ACTH – adrenokortikotropný hormón, VIP – vazoaktívny intestinálny polypeptid, PTH – parathormón, GH – rastový hormón, ADH – antidiuretický hormón</i>	

zriedkavejšie, často skracujú život pacienta. Ku klinicky manifestným prejavom syndrómu preto 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 lokalizovaných v ovárii, v testes alebo v pľúcach. Etiopatogenéza karcinoidového syndrómu nie je doposiaľ presne známa. Sérotonín secernovaný do lúmenu čreva pôsobí lokálne – stimuluje tvorbu cAMP a má sekrečný efekt. Komplexným účinkom zvyšuje peristaltiku v duodéne a v jejune a znižuje peristaltiku v žalúdku a v hrubom čreve. V prítomnosti adrenalínu potencuje ireverzibilnú agregáciu trombocytov, čím môže prispievať k vzniku hyperkoagulačného stavu u pacientov s karcinoidom. Dezmozplastická reakcia mezenteria vedie k jeho skráteniu a otáčaniu. Výsledkom tohto procesu môže byť vznik ischemie a infarktu kľúčiek tenkého čreva. U pacientov s karcinoidom je znížená absorpcia iónov chlóru, sodíka, draslíka a vody. Intraluminálne sa v čreve potvrdil zvýšený obsah tachykinínu – substancie P, ako aj prostaglandínu E₂ (PGE₂), ktoré sú ďalšími mediátormi hnačky. Respiračné príznaky prebiehajú pod obrazom dýchavičnosti, bronchospazmu až astmatického záchvatu, ktorý môže vyústiť do asfyxie. Postihnutie srdca je charakterizované fibrózou endokardu, ktorá vytvára plaky porcelánového vzhľadu v dutinách pravého srdca a často spôsobuje retrakciu a fixáciu cípov trikuspidálnej a pulmonálnej chlopne. Tri najčastejšie chlopňové poškodenia sú tvorené trikuspidálnou insuficienciou, pulmonálnou insuficienciou a trikuspidálnou stenózou. Kardiálne príznaky sa objavujú až v neskorých fázach ochorenia a zmeny sú ireverzibilné. Až polovica pacientov

s malígnym karcinoidom zomiera na pravostranné srdcové zlyhanie. Zriedkavejším prejavom karcinoidného syndrómu je záchvatovitá hypotenzia spojená s tachykardiou. Myopatie a artralgie sa považujú, podobne ako pri iných malígnych ochoreniach, za paraneoplastické prejavy.

Neuroendokrinné nádory hrubého čreva a rekta

Najčastejšie sú NEN-y colon descendens a rektosigmoideálnej oblasti. Tvoria približne 27 %, kým rovnaké nádory v céku a colon transversum sú zriedkavejšie, tvoria približne 8 % všetkých NEN-ov GI, z toho nádory céka tvoria 3,5 %. Najčastejšie ide o NET-y G1 alebo G2, neuroendokrinné karcinomy sú zriedkavejšie. Postihujú pacientov vyšších vekových skupín, vrchol ich výskytu je v 7. dekáde života. Neuroendokrinné tumory rekta majú vzostupnú incidenciu. Väčšina NEN-ov tejto oblasti má v čase stanovenia diagnózy priemer asi 5 cm a sú symptomatické. Prejavujú sa nádorovou masou v bruchu, črevnou obštrukciou alebo nešpecifickými prejavmi, ako sú bolesť, nauzea, nechutenstvo, zvracanie, hnačky alebo krvácanie z konečníka. Incidencia funkčne aktívnych NEN-ov kolónu a rekta je extrémne nízka. Tieto nádory môžu obsahovať aj bunky s produkciou sérotonínu a somatostatínu. Len 16 % nádorov céka je v čase diagnostiky lokalizovaných a až 40 % NET-ov céka má v čase stanovenia diagnózy vzdialené metastázy (3, 6, 7, 8).

Neuroendokrinné nádory pankreasu

Neuroendokrinné nádory pankreasu sú zriedkavé. Incidencia klinicky manifestných pankreatických endokrinných tumorov (PET) sa

udáva 4 – 12/milión obyvateľov, čo je podstatne menej ako výsledky zo sekcií (okolo 1 %). Podľa toho, či nádorové bunky produkujú hormonálne aktívne látky, ich delíme na funkčné a nefunkčné.

Z funkčných PET-ov je najčastejší inzulinóm (17 % incidencia), nasleduje gastrinóm (15 %). Z ostatných funkčných nádorov pankreasu je to: VIP-óm (2 %), glukagonóm (1 %), karcinoid (1 %), somatostatínóm (1 %), zvyšok pozostáva z extrémne raritných nádorov: tumoru produkujúceho ACTH (ACTH-óm), GRF-óm, tumor produkujúci kalcitonín.

Väčšina funkčných pankreatických neuroendokrinných nádorov sú dobre diferencované nádory, t. j. G1, respektíve G2 NEN-y. Bioptické vyšetrenie umožňuje identifikovať syntézu príslušného hormónového produktu v cytoplazme buniek nádoru, čo je jedným z kritérií možnej klasifikácie pankreatických NEN-ov. Funkčne aktívne nádory však tvoria menej ako 10 % zo všetkých pankreatických endokrinných tumorov a ich diagnostika sa neopiera o dôkaz syntézy, ale o klinické prejavy vyvolané sekréciou daného produktu do krvi/séra pacienta. Väčšina pacientov má v čase stanovenia diagnózy prítomné aj metastázy. Podľa klasifikácie WHO patria najčastejšie do skupiny NEN-ov G2, prípadne G1.

Priemerný vek pacientov v čase diagnózy je 50 – 55 rokov, distribúcia medzi pohlaviami je rovnaká (7, 8, 9, 10).

Pankreatické endokrinné nádory máva 50 – 100 % pacientov s MEN I syndrómom.

Nefunkčné endokrinné tumory pankreasu. Nefunkčné pankreatické neuroendokrinné tumory sú definované neprítomnosťou syndrómu hormonálnej nadprodukcie. Ide o zriedkavé nádory. Klasifikácia tumorov ako neuroendokrinných je založená na imunohistochemickej pozitívite chromogranínu A a/alebo synaptofyzínu. Väčšina nefunkčných endokrinných tumorov pankreasu patrí podľa klasifikácie SZO medzi NETy G1, G2. Pre neprítomnosť prejavov hormonálnej nadprodukcie sú nefunkčné pankreatické tumory diagnostikované oneskorene. Príznaky sú vyvolané tumoróznou masou a jej inváziou do okolia, a/alebo vzdialenými metastázami. Najčastejším prejavom je abdominálna bolesť (35 – 78 %), nasleduje strata hmotnosti (20 – 35 %), nechutenstvo a nauzea (45 %). Prvým príznakom môže byť aj intraabdominálne krvácanie (4 – 20 %), ikterus (17 – 50 %) alebo palpovateľná tumorózna masa (7 – 40 %). Až 59 – 80 % pacientov má v čase stanovenia diagnózy prítomné pečňové metastázy. Primárny tumor sa najčastejšie vyskytuje v hlave pankreasu, môže mať asi 5 cm, potom nasleduje telo a chvost (2, 9, 10).

Diagnostika GEP-NETov

Stanovenie diagnózy je závislé od prítomnosti lokálnych príznakov nádoru alebo jeho hormonálnej produkcie.

Inštrumentálne a zobrazovacie diagnostické metodiky

V lokalizačnej diagnostike nádoru využívame klasické röntgenologické vyšetrenia tráviacej trubice. Karcinoidné tumory však majú často rozmer menší ako 1 cm, čo je dôvod, pre ktorý môžu byť pri röntgenologickom vyšetrení prehliadnuté. Endoskopické vyšetrenie zohráva dôležitú úlohu pri nádoroch lokalizovaných v rekte a v hornej časti tráviacej trubice. Endoskopická ultrasonografia podáva dôležité informácie o veľkosti, povrchu, štruktúre nádoru a hĺbke invázie do steny žalúdka alebo čreva, patrí k najsenzitívnejším modalitám pri lokalizácii NEN pankreasu. Ultrasonografia spolu s počítačovou tomografiou (CT) sa využívajú na detekciu metastatického rozsevu ochorenia. Použitie cielenej biopsie z metastatického ložiska umožňuje histologickú klasifikáciu metastázy pri neznámom primárnom tumore. Echokardiografické vyšetrenie je dôležitou súčasťou diagnostického algoritmu u pacientov s karcinoidom. Klinickým vyšetrením odhalíme postihnutie srdca pri karcinoidnom syndróme len u 25 % pacientov. Pri využití echokardiografie sú zmeny na srdci prítomné až v 60 % prípadov. V posledných rokoch sa rádioizotopové zobrazovacie metodiky stávajú neodmysliteľnou súčasťou štandardných diagnostických algoritmov. Celotelová scintigrafia – oktreosken používa indiom 111 značkovaný oktreotid – In¹¹¹ – DTPA-d-Phe-octreotid. Lokalizácia primárneho nádoru sa darí v 60 – 86 % prípadov, prítomnosť metastatických ložísk v 86 – 95 %. Vizualizácia NENU pri oktreoskene nezávisí od lokality nádoru a od prítomnosti hormonálnej nadprodukcie, ale závisí od množstva somatostatínových receptorov na povrchu nádorových buniek. Pozitronová emisná tomografia – PET používa izotopom uhlíka C 11 značkovaný prekurzor sérotonínu 5-hydroxytryptamín (5-HTP), ktorý sa po i. v. podaní hromadí v mieste nádorového ložiska a prejavuje sa zvýšeným hromadením rádiofarmaka. Podobne sa hromadí aj v miestach metabolicky aktívnych metastáz. Výťažnosť tejto metodiky je vyššia v porovnaní s počítačovou tomografiou, je porovnateľná so somatostatínovou receptorovou scintografiou. Na Slovensku však zatiaľ nie je dostupná. Pri PET vyšetrení využívame 18 fluórom značenú deoxyglukózu (2, 3, 8).

Laboratórna diagnostika

- Stanovenie kyseliny 5-hydroxyindoloctovej v moči: sérotonín sa metabolizuje na kyselinu 5-hydroxyindoloctovú (5-HIAA), ktorá sa vylučuje obličkami. Špecifická vyšetrenia je za dodržania podmienok zberu moču prakticky stopercentná. Počas zberu treba vylúčiť zo stravy banány, kofeín, orechy, avokádo, melón, slivky, kakao, syry s plesňou, z liekov paracetamol, kyselinu acetylsalicylovú, inhibitory MAO. Väčšina karcinoidov lokalizovaných v žalúdku sa vyznačuje chýbaním 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 funkčných pankreatických endokrinných tumoroch stanovujeme gastrín, inzulin, kalcitonín, ACTH, somatostatín, vazoaktívny intestinálny peptid.
- Nádorové markery: Z nádorových markerov býva zvýšená hladina neurón špecifickej enolázy (NSE). Chromogranín A (CgA) je glykoproteín vyskytujúci sa v normálnom aj v nádorovom neuroendokrinnom tkanive. CgA býva zvýšený aj pri menej diferencovaných neuroendokrinných nádoroch, ktoré nesecernujú 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 neuroendokrinným tumorom. 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 nešpecifickým zápalom čreva (IBD).

Diferenciálna diagnostika

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

Terapia

Liečbu delíme na liečbu základného ochorenia, čiže antitumoróznou liečbu a na liečbu ovplyvňujúcu symptómy vyvolané tumorom – symptomatickú liečbu.

Chirurgická liečba: Podobne ako pri iných solidných nádorových ochoreniach, je v prípade neuroendokrinného tumoru na prvom mieste

snaha o odstránenie – resekciu tumoru, a pokiaľ je to možné, aj o resekciu metastáz. Vzhľadom na metabolickú aktivitu primárneho nádoru, ako aj jeho metastáz, aj v pokročilých štádiách ochorenia je snaha o zmenšenie – debulking nádorovej masy. Rozsah chirurgického výkonu je vzhľadom na rozdielnú prognózu pri karcinoide závislý od primárnej lokalizácie tumoru.

Biologická liečba: Liečba somatostatínovými analógmi je v súčasnosti liečbou 1. voľby pri dobre diferencovaných NEN-och. Somatostatín blokuje vylučovanie peptidových hormónov a súčasne znižuje aj ich účinok na periférii. Vedie k symptomatickému zlepšeniu u 70 – 80 % pacientov a k stabilizácii rastu tumoru u 50 % pacientov s rôznou dĺžkou trvania stabilizácie. Výsledky štúdie PROMID potvrdili antiproliferatívny účinok liečby oktreotidom LAR aj pri pokročilých nefunkčných neuroendokrinných nádoroch. Na základe týchto výsledkov a výsledkov štúdie CLARINET sa použitie oktreotidu LAR a lanreotidu odporúča ako antiproliferatívna liečba pokročilých, respektíve metastatických funkčných aj nefunkčných G1 a G2 NEN-ov. Až u 80 – 90 % pacientov s VIP-ómom a glukagonómom sa stav veľmi rýchlo zlepšuje, zmierni sa hnačka a rash kože, u 60 – 80 % pacientov sa zredukuje hladina VIP-u a glukagónu. Symptomatické zlepšenie nie je vždy spojené aj s redukciami hladín cirkulujúcich hormónov, čo znamená, že somatostatínové analógy majú aj priamy účinok na periférny cieľový orgán. Antitumorózny efekt somatostatínových analógov je vyšší, ako sa predpokladalo, čerstvé dáta udávajú viac ako 10 % zmenšenie nádorovej masy, stabilizácia ochorenia sa dosahuje až u 40 % pacientov v skupine pacientov s dobre diferencovanými tumormi exprimujúcimi somatostatínový receptor typu 2 (SST2). Na kontrolu symptómov začíname podávať oktreotid 100 mg s. c. 2 – 3 x denne počas 1 – 2 dní so stupňovaním dávky podľa symptómov. Pacient je potom nastavený na liečbu dlhodobo účinkujúcim analógom somatostatínu Sandostatin-LAR 10, 20, 30 mg alebo Lanreotide Autogel 60, 120 mg 1 x za 28 dní, s prípadnou úpravou intervalu podávania podľa stavu pacienta (11, 12, 13).

Liečba interferónom je v súčasnosti liečbou 2. voľby pri funkčných NEN-och.

Cielená liečba: Cielenu liečbu mTOR inhibítorom (everolimus) v monoterapii alebo v kombinácii s analógom somatostatínu možno zvážiť u pacientov s pokročilým/metastatickým

ochorením. Cielená liečba inhibítorom mTOR (everolimus) alebo TKI (sunitinib) je indikovaná u pacientov s pokročilými NEN-mi pankreasu (G1/G2).

Pri gastrinóme sa používa antisekrečná liečba. V prípade neschopnosti lokalizovať nádor, respektíve odmietania operačného riešenia, sme povinní liečiť pacienta paliatívne tak, aby sme zabránili komplikáciám vredovej choroby. Používame inhibítory protónovej pumpy (PPI), omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol alebo rabeprazol v dávkach 2 – 6-násobne vyšších ako pri liečbe jednoduchšej peptickej vredovej choroby.

Systémová chemoterapia (kombinácia streptozotocín a 5-fluorouracil/doxorubicín) je indikovaná u pacientov s inoperabilnými progredujúcimi hepatálnymi metastázami G1 a G2 pankreatických NET-ov, kde sa dosahuje efektívnosť pri dosiahnutí objektívnej odpovede okolo 35 – 40 %. Temozolomid v monoterapii alebo v kombinácii s kapecitabínom dosahuje v liečbe pankreatických NET-ov okolo 40 – 70 % objektívnych odpovedí.

Podávanie chemoterapie pri málo diferencovaných nádoroch (G3 NEC) je indikované vždy. U pacientov s hepatálnymi metastázami G3 pankreatických NEC-ov sa odporúča kombinácia cisplatina/etopozid. Chemoterapeutické režimy s oxaliplatinou sú taktiež účinné a mali by sa zvažovať pri dobre diferencovaných NEToch ako záchranná („salvage“) liečba (5, 6, 7, 8).

Rádionuklidová terapia PPRT (peptid receptor radionuclide therapy). Používa sa 90Y-DOTA-oktreotid, 177 Lu-DOTA-octreotate. Rádiofarmakum sa vycieľuje cieľene v mieste nádoru. Použitie PPRT nie je indikované ako prvotná liečba, ale až po zlyhaní medikamentózneho liečenia. Podmienkou na jej indikáciu je dostatočná hustota somatostatínových receptorov 2. typu pri oktreoskenu. 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. Túto liečbu poskytuje len niekoľko pracovísk v Európe (14).

Záver

Neuroendokrinné nádory sú zriedkavé, ale je dôležité na ne myslieť v diferenciálnej diagnostike u pacientov v každodennej ambulantnej praxi

praktického lekára, aby nedochádzalo k oneskoreniu diagnostiky, v súčasnosti sa odhaduje na 5 – 10 rokov. Pri podozrení na toto ochorenie treba pacienta zaslť na ďalšie dodiagnostikovanie ku gastroenterológovi alebo endokrinológovi. Komplexným multidisciplinárnym prístupom v diagnostike a liečbe sa výrazne zlepšila prognóza a prežívanie pacientov v poslednom desaťročí.

Literatúra

1. Kulke M, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *New England J. of Med.* 1999;1(340):858–868.
2. Kiňová S, Kekeňák L, Kováčová E, Koreň M. Multidisciplinárny prístup k liečbe gastroenteropankreatických neuroendokrinných tumorov. *Vnitr. Lék.* 2010;56(9):946–950.
3. Kiňová S. Neuroendokrinné tumory. In: *Interná medicína*. Bratislava: ProLitera; 2013:854–861.
4. 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.
5. Memon MA, Nelson H. Gastrointestinal carcinoid tumors. Current management strategies. *Dis. Colon. Rectum.* 1997;9(40):1101–1118.
6. Louthan O. Neuroendokrinné tumory appendixu. *Vnitr. Lék.* 2009;55(11):1051–1055.
7. Menegaux F, Schmitt G, Mercadier M, Chigot JP. Pancreatic insulinomas. *Am. J. Surg.* 1993;165(2):243–248.
8. Hakan A, Nilsson O, McNicol AM, et al. Poorly differentiated endocrine carcinomas of midgut and hindgut origin. *Neuroendocrinology.* 2008;87:40–46.
9. 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.
10. Falconi M, Plockinger U, Kwekkeboom DJ, et al. Well differentiated pancreatic nonfunctioning Tumors/Carcinoma. *Neuroendocrinology.* 2006;84:196–211.
11. Ramage JK, 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. 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.
13. 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.
14. 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 Kiňová, PhD.
I. interná klinika LF UK a UN
Mickewiczova 13, 813 69 Bratislava
sonakinova@hotmail.com

