

Gastroenteropankreatične neuroendokrine neoplazme

Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms

Lojze Šmid*^{1,2}

¹Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Slovenian Journal of Digestive Diseases / Gastroenterolog 2023; 1: 54–56

Ključne besede: neuroendokrine neoplazme prebavil, kromogranin, kemoterapija, tarčno zdravljenje

Keywords: neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract, chromogranin, chemotherapy, targeted therapy

POVZETEK

Neuroendokrine neoplazme (NEN) prebavil vzniknejo iz regulatornih neuroendokrinih celic trebušne slinavke ali sluznice prebavil in tvorijo raznoliko skupino bolezni z naraščajočo pojavnostjo. Klinična slika funkcionalnih NEN je posledica izločenih hormonov, nefunkcionalni NEN pa postanejo klinično izražene šele ob večjem tumorskem bremenu. Najpomembnejši lastnosti NEN, ki določata napoved bolezni in možnosti zdravljenja, je proliferacijska aktivnost tumorskih celic in stopnja njihove diferenciranosti. Možnosti zdravljenja napredovalih dobro diferenciranih NEN obsegajo kirurško zdravljenje, ablacijo jetrnih zasevkov, zdravljenje z analogi somatostatina, tarčno zdravljenje s sunitinibom ali everolimusom in radionuklidno zdravljenje. Kemoterapija je učinkovita le pri NEN trebušne slinavke in slabo diferenciranih neuroendokrinih karcinomih, ki jih je mogoče uspešno zdraviti tudi z imunoterapijo.

ABSTRACT

Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (NENs) arise from regulatory neuroendocrine cells of the pancreas or gastrointestinal mucosa and form a diverse group of disorders with increasing incidence. The clinical presentation of functional NENs is the result of secreted hormones, while non-functional NENs become clinically evident only after it gives rise to classical tumour symptoms. The most important features of NEN, which determine the prognosis of the disease and treatment options, are the proliferative activity of tumour cells and the degree of their differentiation. Treatment options for advanced well-differentiated NENs include surgery, ablation of liver metastases, treatment with somatostatin analogues, targeted therapy with sunitinib or everolimus, and radionuclide therapy. Chemotherapy is only effective for pancreatic NEN and poorly differentiated neuroendocrine carcinomas, which can also be successfully treated with immunotherapy.

*asist. dr. Lojze Šmid, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: alojz.smid@kclj.si

UVOD

Nevroendokrine neoplazme (NEN) vzniknejo iz regulatornih neuroendokrinih celic številnih organov. Pojavnost NET prebavil v zadnjih letih narašča in jo v Evropi ocenjujemo na 5/100.000 letno. V prebavilih NEN najpogosteje vzniknejo v področju ozkega črevesa in slepiča, trebušne slinavke ter želodca (1).

KLINIČNA SLIKA IN POSTAVITEV DIAGNOZE

Glede na klinično sliko delimo NEN na hormonsko aktivne (funkcionalne), pri katerih je osrednji del klinične slike posledica v obtok izločenih hormonov (gastrinom, inzulinom, karcinoidni sindrom), in neaktivne (nefunkcionalne), kjer do simptomov in znakov bolezni privede sama rast primarnega tumorja in zasevkov.

Postavitev diagnoze temelji na histopatološkem pregledu biopsije tumorja. Glede na proliferacijsko aktivnost in stopnjo diferenciranosti tumorskih celic delimo NEN prebavil na dobro diferencirane neuroendokrine tumorje (NET) gradusa 1, 2 in 3 in slabo diferencirane neuroendokrine karcinome, ki so lahko velikoceličnega ali drobnoceličnega tipa. Ta razdelitev je ključna za izbiro zdravljenja, zanj pa citološki pregled tkiva ne zadošča (2).

Poleg strukturnih slikovnih preiskav (CT trebuha in prsnega koša s kontrastnim sredstvom) uporabljamo pri zamejitvi NEN prebavil tudi PET-CT s somatostatinskim analogom, označenim z ^{68}Ga . NEN namreč izražajo somatostatinske receptorje v 90 %.

Kromogranin je tumorski označevalec NEN, a je povišan tudi pri drugih stanjih, denimo ob zdravljenju z zaviralci protonske črpalke ali pri bolnikih z atrofičnim gastritisom, zato v diagnostičnem postopku nima nobene vloge. Naključno najdene povišane koncentracije kromogranina vodijo v nepotrebne, dolgotrajne, stresne in drage dodatne preiskave. Zato njegovo koncentracijo določimo šele po postavitvi diagnoze NEN (3).

ZDRAVLJENJE NEN PREBAVIL

Endoskopska ali kirurška resekcija NEN predstavlja edino zdravljenje, ki omogoča ozdravitev. Pri bolnikih z nizkim gradusom bolezni, pri katerih so zasevki omejeni na jetra, včasih pride v poštev zdravljenje s presaditvijo jeter.

Pristop k zdravljenju neresektibilnih NEN je odvisen od stopnje diferenciranosti in gradusa tumorja ter lokalizacije primarnega tumorja.

Nevroendokrini karcinomi so visoko maligni tumorji s slabo prognozo. Ob postavitvi diagnoze je bolezen navadno metastatska. Zdravljenje je enako ne glede na organ izvora, v prvi vrsti s citotoksično kemoterapijo (4). Vse več je dokazov o učinkovitosti imunoterapije (zaviralcev nadzornih točk imunskega sistema), vendar trenutno še ni priporočil za njihovo uporabo v prvem redu zdravljenja (2).

Dobro diferencirani NET prebavil so tumorji z boljšo napovednjo bolezni. Karcinoidni sindrom zdravimo z dolgodelujočimi somatostatinskimi analogi. Ta zdravila imajo tudi antiproliferativni učinek in zato predstavljata zdravljenje prvega reda metastatskih dobro diferenciranih NET z nižjo proliferacijsko aktivnostjo. Everolimus, zaviralec mTOR, je dokazano učinkovit pri vseh dobro in srednje diferenciranih NET prebavil. Pri zdravljenju NET trebušne slinavke je, za razliko od drugih dobro diferenciranih NET, učinkovito citotoksično kemoterapevtsko zdravljenje in tarčno zdravljenje z multikinaznim zaviralcem sunitinibom (5). Pri NET prebavil, ki izražajo somatostatinske receptorje, je dokazano učinkovito tudi radionuklidno zdravljenje z uporabo sevlancev beta, vezanih na somatostatinski analog. To omogoči tarčno obsevanje primarnega tumorja in zasevkov in pomembno zmanjša breme bolezni, zmanjša simptome in podaljša preživetje (6).

Literatura

1. Das S, Dasari A. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? *Curr Oncol Rep* 2021; 23:43.
2. Janson ET, Knigge U, Dam G, et al. Nordic guidelines 2021 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol* 2021; 60:931-41.
3. Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, et al. Chromogranin A – unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Arch Med Sci AMS* 2016; 12:1.
4. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2016; 103:186-94.
5. Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016; 103:172-85.
6. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumours. *N Engl J Med* 2017; 376:125–35.