Diagnostika in zdravljenje gastro-entero-pankreatičnih nevroendokrinih neoplazem

Lojze Šmid*[1,2]
[1]*Klinični oddelek za gastroenterologijo in hepatologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana*
[2]*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*
Gastroenterolog 2020; suplement 1: 47–49

***Ključne besede**: nevroendokrini tumorji prebavil, oktreosken, kromogranin, kemoterapija, tarčno zdravljenje*

IZVLEČEK

Nevroendokrini tumorji (NET) prebavil vzniknejo iz regulatornih nevroendokrinih celic trebušne slinavke ali sluznice prebavil in tvorijo raznoliko skupino bolezni z naraščujočo pojavnostjo. Klinična slika hormonsko aktivnih NET je posledica izločanih hormonov (karcinoidni sindrom, gastrinom, inzulinom). Najpomembnejša lastnost NET, ki določa napoved bolezni in možnosti zdravljenja, je proliferacijska aktivnost tumorskih celic. Možnosti zdravljenja napredovalih dobro in srednje diferenciranih NET obsegajo kirurško zdravljenje (citoredukcijo), ablacijo jetrnih zasevkov, zdravljenje z analogi somatostatina, tarčno zdravljenje s sunitinibom ali everolimusom in radionuklidno zdravljenje. Kemoterapija je učinkovita le pri NET trebušne slinavke in slabo diferenciranih nevroendokrinih karcinomih.

UVOD

Nevroendokrini tumorji (NET) vzniknejo iz regulatornih nevroendokrinih celic številnih organov. V prebavilih nevroendokrine celice sestavljajo Langerhansove otočke trebušne slinavke, najdemo pa jih tudi v sluznici vzdolž celotne prebavne cevi. Lahko se pojavljajo sporadično ali v sklopu sindroma multiple endokrine neoplazije (MEN) tipa I.

Pojavnost NET prebavil v zadnjih letih tako pri nas, kot tudi v svetu narašča in jo v Evropi ocenjujemo na 5/100.000 letno (1). Ti tumorji najpogosteje vzniknejo v področju ozkega črevesa in slepiča, trebušne slinavke ter želodca.

KLINIČNA SLIKA

Glede na klinično sliko delimo NET na hormonsko aktivne (funkcionalne), pri katerih je osrednji del klinične slike posledica v obtok izločenih hormonov, in neaktivne (nefunkcionalne), kjer do simptomov in znakov bolezni privede sama rast primarnega tumorja in zasevkov. Pri slednjih se klinična slika ne razlikuje pomembno od tiste, ki jo srečamo pri drugih malignih tumorjih.

Karcinoidni sindrom se kaže s sprva kratkotrajnimi navali rdečice, bronhospazmi in hudo diarejo, vodi pa tudi v karcinoidno bolezen srca (prizadetost trikuspidalne zaklopke, ki jo je potrebno zdraviti z zamenjavo zaklopke (2)). Povzročajo ga serotonin, histamin in drugi mediatorji, ki jih pogosto v sistemski krvni obtok izločajo jetrni zasevki NET ozkega črevesa. Med intenzivno palpacijo tumorja ali ob kirurški resekciji se lahko v kri nenadno sprosti večja količina mediatorjev, ki povzročijo življenje ogrožujočo karcinoidno krizo. V urinu bolnikov s karcinoidnim sindromom

*asist. dr. Lojze Šmid, dr. med.
Klinični oddelek za gastroenterologijo in hepatologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: alojz.smid@kclj.si

je povišana koncetracija 5-hidroksi indol ocetne kisline (5-HIAA), ki nastaja pri razgradnji serotonina.

Gastrinom najpogosteje vznikne v trebušni slinavki in steni dvanajsntika. Izloča gastrin in s tem povzroča hipersekrecijo želodčega soka, kar vodi Zollinger-Ellisonov sindrom. Zanj so značilne pogosto številne peptične razjede želodca, dvanajstnika, tudi v distalnem delu, kjer jih običajno ne najdemo. Spremlja jih driska, ki izzveni po zdravljenju z zaviralci protonske črpalke. Postavitev diagnoze je mogoča s pomočjo določanja koncentracije gastrina v krvi, ki pa je lahko zvišana tudi zaradi drugih razlogov (denimo prav zdravljenja z zaviralci protonske črpalke). Normalna koncentracija gastrina gastrinoma ne izključi, v tem primeru ga lahko potrdimo z merjenjem pH v želodcu ali s provokacijskim testom s sekretinom (3).

Inzulinom je hormonsko aktiven NET trebušne slinavke, ki povzroča spontane hipoglikemije zaradi nenadzorovanega izločanja inzulina. Te redko povzročajo tipične adrenergične znake (potenje, palpitacije, tremor), zato je postavitev kliničnega suma zgolj na podlagi nespecifičnih nevroglikopeničnih simptomih (razdražljivost, apatija, zmedenost, motnje vida) težka. Vnos hrane težave prekine, zato imajo bolniki z inzulinomom pogosto zvišano telesno težo. Postavitev diagnoze temelji na stradalnem testu, s katerim dokažemo nenadzorovano izočanje inzulina (in peptida C) neodvisno od vnosa hrane.

Glukagonom (ki se kaže z značilnim izpuščajem, nekrolitičnim migrirajočim eritemom), **vipom** (za katerega so značilne hude driske) in **somatostatiom** (steatoreja, hujšanje) veljajo za silno redke NET .

POSTAVITEV DIAGNOZE IN ZAMEJITEV BOLEZNI

Hormonsko aktivni NET povzročajo jasno izraženo klinično sliko pri manjših velikostih, zato predstavlja določanje njihove lokalizacije pogosto precejšen izziv. Osrednjo vlogo pri iskanju majhnih NET v trebušni slinavki in njeni okolici igra endoskopski ultrazvok, saj ima pri njihovem prikazu višjo občutljivost od drugih slikovnih preiskav. Po drugi strani nevroendokrine tumorje želodca in širokega črevesa lahko najdemo naključno ob rutinskih endoskopskih preiskavah.

Poleg običajnih slikovnih preiskav (CT trebuha in prsnega koša s kontrastnim sredstvom) izkoriščamo pri zamejitvi NET prebavil somatostatinske receptorje, ki jih ti tumorji izražajo v 90 %. Radioaktivno označeni somatostatinski analogi (oktreotid) se namreč vežejo na primarni tumor in zasevke z visoko specifičnostjo. Glede na vezan radioaktivni izotop omogočajo scintigrafski (^{111}I, t.i. oktreosken) ali tomografski (^{68}Ga, pozitronska emisijska tomografija) prikaz razširjenosti tumorja (4).

Kromogranin je tumorski označevalec NET, 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, dolgotrjne, stresne in drage dodatne preiskave. Zato praviloma njegovo koncentracijo določimo šele po postavitvi diagnoze (5).

Postavitev diagnoze temelji na histopatološkem pregledu biopsije tumorja. Celice NET vsebujejo sekretorne granule in izražajo kromogranin ali sinaptofizin. Pomemben del izvida patologa je poročilo o stopnji diferenciranosti in proliferacijski aktivnosti tumorja, saj je ta ključna za odločitev o pristopu k zdravljenju.

DELITEV NET PREBAVIL

Upoštevaje priporočila Svetovne zdravstvene organizacije iz leta 2010 razvrščamo NET glede na proliferacijsko aktivnost tumorja v tri skupine.

Dobro diferencirani NET (*gradus* 1) imajo proliferacijsko aktivnost, ki je nižja od treh odstotkov, srednje diferencirani NET (*gradus* 2) proliferacijsko aktivnost med 3 in 20 odstotki, za slabo diferencirane nevroendokrine karcinome (NEC, *gradus* 3), pa je značilna proliferacijska aktivnost nad 20 % (1).

ZDRAVLJENJE NET

Ozdravitev lahko omogoči le radikalno kirurško zdravljenje, kadar je bolezen resektabilna. Pristop k zdravljenju neresektabilnih NET je odvisen od gradusa bolezni in lokalizacije primarnega tumorja.

Nevroendokrini karcinom. Nevroendokrini karcinomi (*gradus 3*) so visoko maligni tumorji s slabo prognozo. Ob postavitvi diagnoze je bolezen navadno metastatska. Zdravljenje NEC prebavil je enako ne glede na organ izvora, s citotoksično kemoterapijo (cisplatinom in etopozidom). Odziv na zdravljenje je boljši pri bolnikih z zelo visoko proliferacijsko aktivnostjo (6).

Dobro in srednje diferencirani nevroendokrini tumorji prebavil. NET gradusa 2 in 3 so tumorji z boljšo napovedjo. Poleg gradusa sta neodvisna napovedna dejavnika bolezni še mesto primarnega tumorja in stadij bolezni glede na klasifikacijo TNM. Manjše NET želodca tipa I (ti so povezani z atrofičnim gastritisom) lahko le spremljamo ali jih odstranimo endoskopsko (1), slednje kot edini pristop k zdravljenju zadošča tudi pri majhnih dobro diferenciranih NET rektuma (7).

Pristop k zdravljenju neresektabilnih NET je odvisen od njihove hormonske aktivnosti in organa izvora. Pri hormonsko aktivnih tumorjih je v pomoč pri obvladovanju simptomov bodisi kirurška citoredukcija, bodisi ablacija jetrnih zasevkov (embolizacija, radiofrekvenčna ablacija). Karcinoidni sindrom zdravimo z dolgodelujočimi somatostatisnimi analogi (oktreotid LAR ali lanreotid). Ti zdravili imata tudi antiproliferativni učinek in zato predstavljata zdravljenje prvega reda metastatskih dobro diferenciranih NET (8). Pri zdravljenju slednjih uporabljamo tudi tarčna zdravila, everolimus (ki je dokazano učinkovit pri vseh dobro in srednje diferenciranih NET prebavil) in sunitinib (za zdravljenje NET pankreasa), ki pomembno podaljšata čas do napredovanja bolezni in preživetje bolnikov (9, 10). Kemoterapija (s streptotozocinom ali kapecitabinom in temozolamidom) je učinkovita le pri NET trebušne slinavke. Pri zelo redkih bolnikih je mogoče, kadar je primarni tumor odstranjen, metastaze pa omejena le na jetra, zdravljenje s presaditvijo jeter.

Radioaktive somatostatinske analoge je moč uporabiti tudi za zdravljenje metastaskih NET. Radionuklidno zdravljenje omogoči tarčno obsevanje primarnega tumorja in zasevkov in pomembno zmanjša breme bolezni, zmanjša simptome in podaljša preživetje (11).

Literatura

1. Fave GD, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, in dr. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology. 2016; 103:119–24.
2. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, Pavel M, Zacks J, Bhattacharyya S, in dr. Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors: An Expert Statement. J Am Coll Cardiol. 2017; 69: 1288–304.
3. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, in dr. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology. 2016; 103:153–71.
4. Deppen SA, Blume J, Bobbey AJ, Shah C, Graham MM, Lee P, in dr. 68Ga-DOTATATE Compared with 111In-DTPA-Octreotide and Conventional Imaging for Pulmonary and Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Nucl Med. 2016; 57:872–8.
5. Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, Bączyk M, Ziemnicka K, Wrotkowska E, in dr. Chromogranin A – unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. Arch Med Sci AMS. 2016; 12:1.
6. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, in dr. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. Neuroendocrinology. 2016; 103:186–94.
7. Ramage JK, Herder WWD, Fave GD, Ferolla P, Ferone D, Ito T, in dr. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology. 2016; 103: 139–43.
8. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, in dr. 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.
9. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, in dr. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2011; 364:501–13.
10. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, in dr. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. The Lancet. 2016; 387:968–77.
11. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, in dr. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2017; 376:125–35.