

Karcinoidy

Jaroslava Barkmanová

Onkologická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

Karcinoidy patří mezi nejběžněji se vyskytující tumory ze skupiny neuroendokrinních nádorů (NET). Incidence těchto nádorů v posledních letech výrazně stoupá. Z hlediska své hormonální aktivity tvoří velmi pestrá a heterogenní skupinu. Jejich základem jsou neuroendokrinní enterochromafinní buňky (EC buňky), které se vyskytují disperzně v různých anatomických částech těla, primárně však v submukóze střev a hlavních bronchů. Jedná se většinou o pomalu rostoucí nádory s relativně indolentním průběhem. Bývají často diagnostikovány pozdě, v mnoha případech již jako diseminované onemocnění. Karcinoidy mohou probíhat delší dobu inaparentně, mohou se manifestovat obecně onkologickými příznaky anebo se, u endokrinně funkčních nádorů, manifestují karcinoidovým syndromem. Klinické projevy jsou závislé na typu spektra hormonálně aktivních substancí, zejména serotoninu a jeho metabolitů. Prognóza a léčba karcinoidů jsou závislé na mnoha faktorech, zahrnujících velikost, lokalizaci, věk, histologickou charakteristiku. Jedinou kurativní terapií karcinoidů je stále, i v současné době, léčba chirurgická. V biologické terapii mají nezaměnitelné místo somatostatinová analoga. Pokroky ve výzkumu, týkající se cílené léčby, však přinášejí nové poznatky o možnostech regulace nádorového růstu a sekrece. Jsou tak do budoucna příslibem možné individualizace terapie.

Klíčová slova: karcinoid, enterochromafinní buňky, karcinoidový syndrom, somatostatinová analoga.

Carcinoid Tumors

Carcinoid tumors belong among the most common occurred tumors of neuroendocrine tumors (NET). Incidence of these tumors has increased in recent years. In light of their hormonal activity carcinoid tumors form very various and heterogeneous group. Neuroendocrine enterochromaffin cells (EC cells) are their base, which occurred dispersionly in different anatomic body parts, primary in guts and main bronchus submucous. For the most part it deals about growing tumors with relatively indolent course. Carcinoid tumors are used to be diagnosed late, in many cases as already disseminated disease. Carcinoid tumors can proceed inaparently for longer. They can manifest by carcinoid syndrome (in the case of endocrine functional tumors). Clinical manifestations are dependent on type of hormonal active substance spectrum, serotonin and its metabolite especially. Prognosis and treatment of carcinoid tumors are dependent on many factors, including size, localization, age and histologic characteristic. Surgical treatment is still one of the curative therapy. Somatostatin analogues have unique place in biological therapy. Advances in research, concerning target therapy, bring new knowledge of options to regulate tumor growth. In the future they are a promise of possible therapy individualization.

Key words: carcinoid, enterochromaffin cells, carcinoid syndrome, somatostatin analogues.

Onkologie 2009; 3(6): 336–342

Úvod

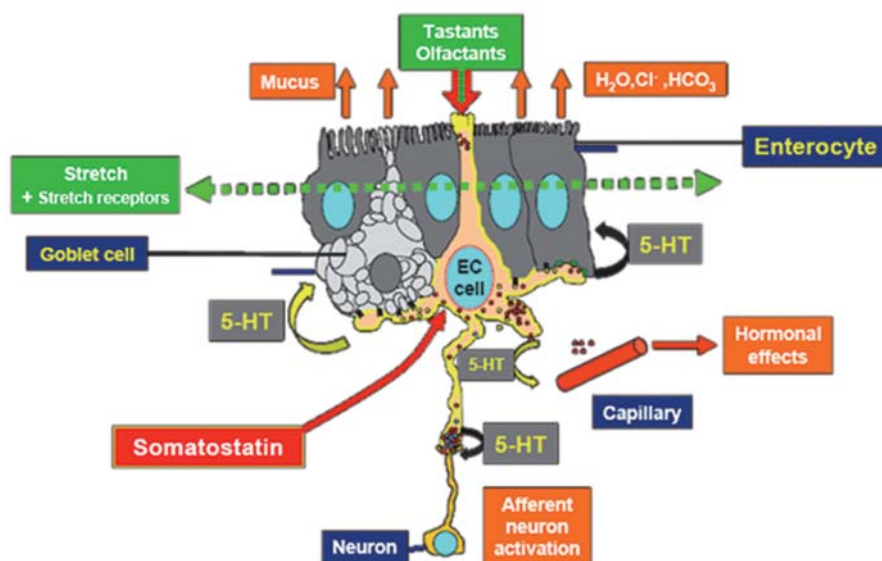
První zmínky o těchto nádorech pocházejí již z roku 1867 od Langerhanse, ale jako skutečná neoplasie byly poprvé popsány Lubarschem v roce 1888. Název karcinoid poprvé použil v roce 1907 Oberndorfer pro označení nádoru, karcinomu podobného, ale relativně benigního chování. V roce 1954 popsali Pernow a Waldenstrom karcinoidový syndrom s flushem, průjmami, bronchospasmy a poškozením pravostřanných srdečních chlopní.

Karcinoidy tvoří z hlediska své hormonální aktivity velmi pestrá a heterogenní skupinu. V rámci neuroendokrinních nádorů (NET) patří mezi nejběžněji se vyskytující tumory. Mohou vycházet téměř z každého orgánu odvozeného od primitivního entodermu. Jejich základem jsou neuroendokrinní enterochromafinní buňky (EC buňky), které se vyskytují disperzně v různých anatomických částech těla, primárně však v submukóze střev a hlavních bronchů (1).

Enterochromafinní buňky ve střevní submukóze fungují jako „ochutnávači“ (tastants) a „čičači“ (olfactants) hodnotící aktuální situaci

v prostředí. Svou produkci 5-hydroxytryptaminu (5-HT, serotonin) ovlivňují aferentní neuronální aktivaci a zpětnou reakci CNS na kontrak-

Obrázek 1. Integrovaná funkce EC buněk (podle Modlina) (2)



Tabulka 1. Lokalizace karcinoidů (1)

	lokalizace	procento zastoupení
foregut karcinoidy	respirační trakt, thymus, žaludek, proximální duodenum, pankreas	10–15 % (15–25 %)
midgut karcinoidy	ileum, jejunum, apendix, proximální část tlustého střeva	50–70 % (40–50 %)
hindgut karcinoidy	distální část tlustého střeva a rektum	15–20 % (20–25 %)

tilitu střevní. Kontraktilitu střeva ovlivňují i přímým působením na tzv. „stretchové“ receptory. Serotonin, produkováný nádorovými buňkami odvozenými z EC buněk, je jednou ze substancí, která po vyplavení do krevního oběhu vede k projevům karcinoidového syndromu.

Epidemiologie karcinoidů

Incidence karcinoidů v České republice se pohybuje zhruba mezi 1–2/100 000 (cca 210 případů ročně). Predominantně se vyskytují u žen, vrchol výskytu je mezi 40.–60. rokem věku. U dětí nacházíme karcinoidy zřídka, a to nejvíce v apendixu (2,5: 1000 APE), bývají však nejčastějším dětským plicním nádorem.

Etiologie karcinoidů je z převážné části nejasná. Jedním z možných prorůstových faktorů by mohl být gastrin jak podle experimentálních, tak klinických pozorování. Tyto nádory se vyskytují převážně sporadicky, ale mohou být

i součástí různých familiárních syndromů (MEN-1 a MEN-2, neurofibromatóza 1. typu, tuberózní skleróza, Von Hippel-Lindau).

O mortalitě u karcinoidů nemáme dostatečné statistické informace.

Rozdělení karcinoidů a jejich klasifikace

Donedávna používané rozdělení karcinoidů podle klasifikace Williamse a Sandlera z roku 1963 se opírá o odvození tumorů z různých úseků embryonálního střeva. Toto dělení se ve světle současných poznatků jeví jako poněkud překonané, je však jednoduché, srozumitelné, a proto se s vědomím určité nepřesnosti používá i v recentní literatuře. Tato klasifikace dělí karcinoidy na tři skupiny – karcinoidy vycházející z předního úseku embryonálního střeva (foregut karcinoidy), karcinoidy ze středního úseku (midgut karcinoidy) a karcinoidy ze zadního úseku embryonálního střeva (hindgut karcinoidy), viz tabulka (1). Komplexní pohled přináší nová WHO klasifikace (viz dále).

Procentuální zastoupení karcinoidů v anatomických lokalizacích podle statistiky NOR v České republice je uvedeno v obrázku 3 (3).

Protože biologické i klinické vlastnosti nádorů v těchto skupinách jsou často dosti odlišné, byla od roku 2000 zavedena nová WHO klasifikace. Ta modifikuje názor na biologické chování neuroendokrinních nádorů (tedy i karcinoidů), zavádí novou terminologii a pojem klinicko–patologických korelací s ohledem na

velikost nádoru, způsob jeho růstu a metastazování.

Histologické třídění plicních karcinoidů se liší od gastroenteropankreatických neuroendokrinních tumorů (GEP-NETů), i když diagnostika a terapie jsou obdobné jako u GEP-NET nádorů.

WHO klasifikace neuroendokrinních nádorů

1) Plicní karcinoidy se podle doporučení WHO (zkráceně podle Younossiana, 2002), (4) dělí na:

1.a) Neuroendokrinní buněčné hyperplazie a tumorlety

- neuroendokrinní buněčné hyperplazie – asociované s fibrózou či zánětem, hyperplazie v okolí karcinoidů, difúzní NE hyperplazie s/bez bronchiální obstrukce
- tumorlety (drobné nádory)

1.b) Tumory s neuroendokrinní morfologií

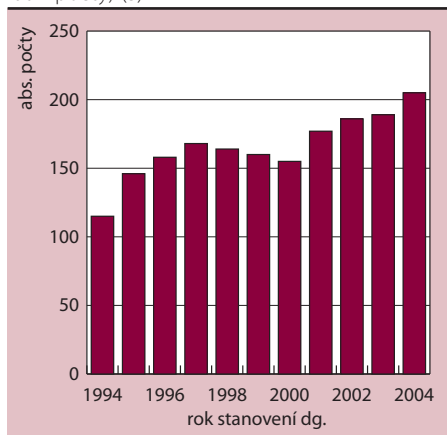
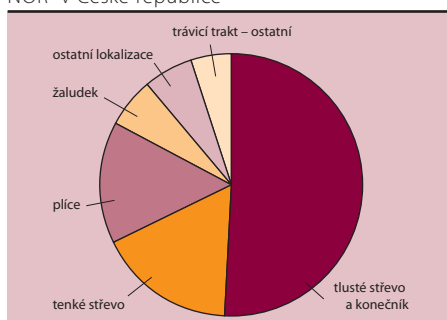
- typický karcinoid
- atypický karcinoid
- velkobuněčný neuroendokrinní karcinoid (LCNEC)
- malobuněčný plicní karcinom

1.c) Nemalobuněčný plicní karcinom s neuroendokrinní diferenciací (NSCLC-NE).

Další tumory s neuroendokrinními vlastnostmi (PNET, desmoplastický kulatobuněčný tumor atd.)

2) Pro neuroendokrinní nádory v gastroenteropankreatické lokalizaci (GEP NETY) platí tyto 3 histologické typy:

- dobře diferencovaný neuroendokrinní tumor
- dobře diferencovaný neuroendokrinní karcinom
- nízce (špatně) diferencovaný neuroendokrinní karcinom (malobuněčný karcinom)

Obrázek 2. Incidence karcinoidů v ČR (absolutní počty) (3)**Obrázek 3.** Procentuální zastoupení karcinoidů v anatomických lokalizacích podle statistiky NOR v České republice**Obrázek 4.** Prognóza NET dle klinicko–patologické korelace

Prognóza NET			
dobrá			
špatná			
WHO – Klasifikace	Diferencované neuroendokrinní tumory	Diferencovaný neuroendokrinní karcinom	Nediferenc. neuroendokrinní karcinom
Biologické chování	relativně benigní	nízká malignita	vysoká malignita
Tvorba metastáz	-	+ / -	+
Ki-67-Index (%)	< 2	> 2	> 30
Histologie diferenciac	příznivá	relativně příznivá	nepříznivá
Infiltrace – angioinvaze	-	+	+
Velikost nádoru	≤ 2 cm > 2 cm	> 2 cm > 3 cm	~

Z této klasifikace pak vyplývá i následný terapeutický přístup.

Jak ukazuje obrázek 4, dobře diferencované tumory se zpravidla chovají jako relativně benigní, mají nízký proliferační index, nemají tendenci k tvorbě metastáz. Jejich léčba je zpravidla jen chirurgická a bývá konečným řešením. Diferencované karcinomy mají již tendenci k infiltrativnímu růstu, více proliferují a mohou zakládat vzdálené metastázy. Z tohoto pohledu je průběh onemocnění závažnější, s horší prognózou a může vyžadovat kombinovanou multimodální terapii. Onemocnění nediferencovaným neuroendokrinním karcinomem mívá jednoznačně nepříznivý průběh. Tyto maligní tumory mají výraznou tendenci k metastazování. Jsou skupinou, u které se, vzhledem k vysoké hodnotě indexu Ki 67 >30 %, používá v rámci komplexního terapeutického přístupu i chemoterapie.

TNM klasifikace

V UICC – TNM klasifikaci nejsou dosud neuroendokrinní nádory zavzaty, nicméně existuje doporučení ENETS (ENETS guidelines) (12,13), které v rámci návrhu TNM pro NET bere v úvahu nejen jejich lokalizaci, ale i velikost a stupeň invazivity.

Klinické projevy karcinoidů

Jednoznačně jsou závislé na lokalizaci primárního nádoru, rozsahu onemocnění a spektru hormonální produkce nádorem.

Karcinoidy mohou probíhat delší dobu inaparentně, mohou se manifestovat obecně onkologickými příznaky anebo se, u endokrinně funkčních nádorů, manifestují karcinoidovým syndromem.

U plicních tumorů bývá spíše klinickým projevem kašel, dušnost, hemoptýza nebo bolest na prsou vyplývající z lokalizace tumoru a příp. jeho prorůstání do okolních struktur. Při obstrukci bronchu může vzniknout pneumonie za nádorem. Možné jsou bolesti ve skeletu při diseminaci onemocnění. Vzhledem k produkci různých hormonů kromě serotoninu bývá symptomatologie pestrá. Karcinoidový syndrom se vyskytuje asi u 5 % plicních karcinoidů (1). Může se vyskytnout i bez přítomnosti metastáz, protože hormony se dostávají do velkého oběhu prostřednictvím plicních žil.

Karcinoidy žaludku i střev se mohou projevit krvácením, a to okultním s postupnou anemizací nebo manifestním ve formě hematemy či melény. Nádory střevní mohou vést zejména k obstrukci nebo enterorhagii. Tumory v duode-

Obrázek 5. Vlastnosti karcinoidů (modifikováno podle Louthana) (1)

	foregut karcinoidy	midgut karcinoidy	hindgut karcinoidy
společná produkce	5-chromogranin A, α, β- HCG		
endokrinní produkce	multihormonální	multihormonální	multihormonální
	nízký obsah serotoninu	vysoký obsah (serotoninu)	serotonin nebývá, peptid YY, somatostatin
krev	5-hydroxytryptofan,	serotonin, tachykininy, vzácně ACTH	vzácně 5-THP, ACTH
	peptidy, histamin, ACTH, normální hladina serotonin, gastrin, kalcitonin, PTHrP		
moč	5-hydroxytryptofan, serotonin, histamin, 5-HIO (méně často, nižší hodnoty)	serotonin, 5-HIO	negativní nález
karcinoidový syndrom	ano, ale méně často, někdy atypický	často	vzácně
metastázy do skeletu	často	vzácně	často

Vysvětlivky k tabulce: 5 – HTP = 5-hydroxytryptofan, 5-HIO = 5-hydroxyindoloctová kyselina, PTHrP = parathormonu příbuzný protein, ACTH = adrenokortikotropní hormon

nu či pankreatu mohou způsobovat obstrukční ikterus.

Další klinické příznaky jsou spojené s metastazováním. S tím souvisí i systémové příznaky při karcinoidovém syndromu.

Karcinoidový syndrom bývá charakterizován především flushem. Jedná se o záchvatovitý červenofialový erytém obličeje, krku, příp. horní části hrudníku trvající sekundy až minuty. V rámci syndromu se ale mohou vyskytovat i další příznaky zahrnující palpitace, tachykardii, pokles TK, borborygmy, průjmy, ataky dušnosti. Klinické projevy jsou závislé na typu spektra hormonálně aktivních substancí (serotonin a jeho metabolity). Příčinou flushu jsou různé tachykininy (neuropeptid K, bradykinin a kalikrein), jejichž účinky mohou vést k bronchokonstrikci a karcinoidovému srdečnímu onemocnění s postižením chlopní.

Zvýšená produkce serotoninu vede ke zvýšení sekrece a motility střeva s četnými průjmy. Ke karcinoidovému syndromu dochází při uvolňování látek do oběhu nebo portálního systému při překročení kapacitních možností jater. Syndrom se vyskytuje téměř u 10 % pacientů, k manifestaci dochází zejména při jaterních metastázách.

- typický syndrom – působení serotoninu, kalikreinu, tachykininů, prostaglandinů
- atypický syndrom – charakterizovaný prodlouženým flushem, bolestmi hlavy, slzním, bronchokonstrikcí (působením 5-hydroxy- tryptofanu, histaminu, bioaktivních peptidů)

Nemocní mohou také trpět recidivujícími bolestmi břicha, malabsorpcí (7 %). Méně častá

je pelagra (velké množství serotoninu z cirkulujícího tryptofanu) – na kůži obličeje se vyskytují teleangiektazie, chronický erytém (angioma planum), na akrech bývá hyperkeratóza a hyperpigmentace (pelagroidní dermatitis).

Život ohrožující komplikací je karcinoidová krize s enormně zvýšeným odpadem 5-hydroxy-indoloctové kyseliny do moči. Záchvat může vznikat spontánně nebo na podkladě emocí, požití alkoholu, ořechů, ovoce nebo léků, např. sympatomimetik. Může být vyvolán podáním chemoterapie nebo manipulací s nádorem při chirurgickém výkonu.

Diagnostika

Diagnóza je založena na histopatologickém vyšetření. Cytologie může být užitečná, ale má nedostatečnou výpovědní hodnotu. Lokalizace primárního nádoru, jeho velikost, proliferační aktivita a další charakteristické rysy popsané imunohistochemickým vyšetřením, spolu s dalšími informacemi získanými z níže uvedených vyšetření poskytují klinikovi údaje pro odhad biologického chování nádoru a umožňují volbu terapeutického plánu.

Použití diagnostických zobrazovacích metod vychází u konkrétního případu z lokalizace nádoru, příp. jeho mezastáz.

U plicních tumorů je základem klasický rtg snímek, dále CT hrudníku (příp. high-resolution CT, HRCT), bronchoskopie s odběrem materiálu. Při umístění blízko hrudní stěny je možná tenkojehlová biopsie. K celkovému stagingu je vhodné doplnit sono břicha, scintigrafií skeletu. Octreoscan (scintigrafie somatostatिनových receptorů) bývá až ve třetině případů negativní.

U nádorů v gastrointestinální oblasti jsou nejčastěji využívané metody endoskopické (gastroskopie, koloskopie apod.), event. spojené s ultrazvukem ve formě endosonografie. Důležitou součástí vyšetření je sonografie a CT vyšetření, výjimečně PET (pozitronová emisní tomografie). Octreoscan je součástí celkového vyšetření a může přispět k rozhodování o použití somatostatinových preparátů v terapii.

Z laboratorních vyšetření bývá u karcinoidů používán chromogranin A a neuron – specifická enoláza v séru a vylučování kyseliny 5-hydroxyindolctové do moči za 24 hod.

Chromogranin A (CgA) je kyselý glykoprotein vyskytující se v normálních a neoplastických neuroendokrinních tkáních, jehož kódující gen je na chromozomu 14. Patří mezi granulární markery asociované s graninem sekrečních granulí. Mechanismus regulace jeho biosyntézy není dosud znám. Působením estrogenu dochází ke snížené expresi, pozitivní regulační efekt vykazují naopak glukokortikoidy a PPI (inhibitory protonové pumpy). Senzitivita průkazu návratu choroby pro karcinoidy se pohybuje kolem 70–90%. CgA vykazuje korelaci se změnami odpovídajícími vývoji onemocnění. Normální rozmezí CgA je 19,4–98,1 ng/ml.

Neuron – specifická enoláza (NSE) je přítomna v cytoplasmě neuroendokrinních buněk a může také sloužit jako marker u karcinoidních nádorů (elevace až u 30–50% pacientů). Zvýšení hladiny NSE v séru koreluje s velikostí nádoru, i když specifita je nižší než u chromograninu A. Kombinace užití CgA a NSE vykazuje vyšší senzitivitu než použití jen jednoho parametru. (15, 16). Normální rozmezí je 0–16,3 µg/l.

Vyšetření **5-hydroxyindolctové kyseliny (5-HIO)** v moči je vhodné pro sledování aktivity onemocnění i odpovědi na terapii. Zvýšení hodnot svědčí obvykle o progresi nádorového onemocnění, může být ukazatelem vzniku karcinoidové krize. Normální rozmezí odpadu 5-HIO je 0–50 umol/24 hodin, může se mírně lišit podle laboratoře.

Terapie karcinoidů

Léčebný postup závisí na histologii, rozsahu onemocnění a funkčním stavu (přítomnosti či absenci klinických příznaků v důsledku produkce hormonálně aktivních látek).

Lokalizovaný nádor

Jednoznačnou metodou volby je chirurgický výkon, který by měl být přizpůsoben lokalizaci a rozsahu nádorového onemocnění.

Adjuvantní systémová léčba není po chirurgických výkonech indikována.

U plicních karcinoidů je za standardní výkon považována segmentální klínová resekce. Tento výkon je diskutabilní u atypických karcinoidů, kde bývá doporučována jako minimální výkon spíše lobektomie s disekcí mediastinálních uzlin (5).

U karcinoidů žaludku v terénu chronické atrofické gastritidy nebo se Zollinger-Ellisonovým syndromem do velikosti 1 cm postačuje endoskopická resekce. Pro nádory nad 1 cm nebo vícečetné či recidivující je vhodná parciální resekce žaludku. Pro tzv. sporadické karcinoidy je z hlediska klinické a prognostické charakteristiky výkonem volby totální radikální gastrektomie (1, 5, 10).

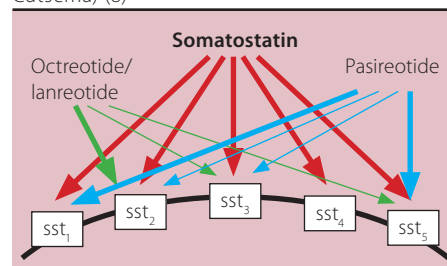
U karcinoidů tenkého střeva je metodou volby resekční výkon s odstraněním přilehlého mezenteria a lymfatických uzlin. Tyto nádory často dlouho unikají diagnóze a v době jejich zjištění bývají již metastázy v regionálních uzlinách, příp. v játrech. Komplikací karcinoidů tenkého střeva bývá extenzivní mezenteriální fibróza. Proto je resekce mezenteria (a primárního tumoru) indikována i při výskytu metastáz. Jako doplňující výkon je doporučována cholecystektomie (použití somatostatinových preparátů v event. následné terapii totiž vede k tvorbě žlučových kamenů) (1, 5, 11).

Karcinoidy tlustého střeva bývají řešeny obdobně jako karcinomy podle příslušné lokalizace, tedy hemikolektomií, resekci transverza nebo sigmatu. Chirurgický výkon má být vždy doplněn o odstranění lymfatických uzlin v příslušné oblasti (1, 5, 13).

Karcinoidy apendixu bývají často jen náhodným nálezem zjištěným histologicky po výkonu pro apendicitidu. U nádorů, které jsou větší než 2 cm, je vždy vhodné doplnit pravostrannou hemikolektomií. Ta je důležitá zejména u tzv. goblet – cell karcinoidů, které mají špatnou prognózu ve srovnání s ostatními karcinoidy apendixu. V těchto případech, bez závislosti na velikosti nebo invazi do mezenteriola, je radikální rozšířený výkon nutností (1, 12).

Velikost karcinoidu rekta je prognostickým faktorem, který určuje rozsah chirurgického výkonu. Do velikosti 1 cm zpravidla postačuje lokální excize. U nádorů mezi 1–2 cm je navíc důležitá hloubka invaze, která hraje roli při volbě typu chirurgického výkonu. Nádory s hlubší infiltrací do svaloviny nebo prorůstající celou stěnou jsou indikovány k radikálnímu řešení. Metodou volby u karcinoidů rekta je nízká přední resekce či abdominoperineální amputace (1, 5, 13).

Obrázek 6. Vazba somatostatinu a jeho analog k somatostatinovým receptorům (podle E. Van Cutsema) (8)



Metastatické onemocnění

1) lokální paliativní výkony

- cytoredukční výkony – chirurgické odstranění jaterních metastáz, mezenterických uzlinových metastáz nebo zmenšení nádorové masy
- transplantace jater – výjimečná metoda s přísně individuálním posouzením jednotlivého případu (u pacientů s neresekabilními jaterními metastázami nebo život ohrožujícími klinickými projevy, které nereagují na terapii, největší profit mívají zpravidla pacienti mladší 50 let, bez dalšího extrahepatálního postižení s nízkým Ki 67 a E-cadherinem) (14)
- radiofrekvenční ablace (RFA), (chemo) embolizace
- radioterapie (zejména s analgetickým záměrem)

2) systémová léčba

Podávání systémové terapie využíváme u progresu onemocnění nebo u primárního nádoru, kde chirurgická léčba není možná nebo u rozvinutého karcinoidového syndromu.

Biologická léčba – somatostatinová analoga

Účinek somatostatinu spočívá v silné inhibici uvolňování mediátorů, zejména gastrointestinálních peptidů, včetně serotoninu.

Léčba funkčních (produkujících) neuroendokrinních nádorů strukturálními analogy somatostatinu vychází ze znalosti jejich vazby k somatostatinovým receptorům (SSTRs) především typu 2 a 5 (octreotid, lanreotid) a typu 1, 2, 3 a 5 (pasireotid = SOM 230) (8). Tím dochází k inhibici sekrece peptidových hormonů v nádoru a zároveň jeho inhibici růstu.

V běžné praxi používáme octreotid v dávce 20–30 mg/28 dní (Sandostatin LAR) nebo lanreotid v dávce 60–120 mg/28 dní (Somatulin Autogel). V případě potřeby je možné dávku zvýšit nebo zkrátit interval podávání.

Jinou situaci představuje prevence a léčba karcinoidní krize. U nemocných na chronické terapii podáváme jako prevenci před invazivními

výkony nedepotní formu octreotidu v dávce 200–500 µg s.c. 1–2 hodiny před zákrokem. Při rozvinuté karcinoidní krizi je nutné podat jako bolus 500–1000 µg octreotidu s event. opakováním v pětiminutových intervalech do ústupu příznaků. Bolusové podání lze lépe nahradit kontinuální infuzí s dávkou 50–200 µg/hod do ústupu obtíží. V této léčbě pokračujeme ještě další den dávkou 50–200 µg/24 hod a pak přecházíme zpět na depotní formu léčby.

Možné antiproliferační účinky somatostatinnových analog vazbou na somatostatinnový receptor nádorové buňky s přímým efektem nebo nepřímým působením inhibicí výdeje hormonů, inhibicí angiogeneze a modulací imunitního systému jsou znázorněny na obrázku 7 (9).

Somatostatinnová analoga nejsou zatím v ČR registrována k použití u nefunkčních NETů, i když se předpokládá kromě kontroly symptomů hor-

monální hypersekrece i jejich antiproliferační efekt (studie PROMID) (6).

Biologická léčba – interferon α

Před zavedením somatostatinnových analog byl interferon léčbou první volby, v současné době ho používáme v další linii terapie nebo v kombinaci s analogy. Mechanismus účinku je jak přímý na nádorovou buňku a blokádu cyklu ve fázi G 1/S, včetně inhibice angiogenních faktorů b-FGF a VEGF, tak nepřímý stimulací imunitního systému. Podává se obvykle v dávce 5 mil. IU 3x týdně, jsou možná i jiná dávkovací schémata.

Biologická léčba – klinické studie

V klinických studiích jsou jako potenciální léky zkoumány inhibitory tyrozinových kináz (gefitinib = Irresa, sunitinib = Sutent), antiangiogenní preparáty (bevacizumab = Avastin), protilátky

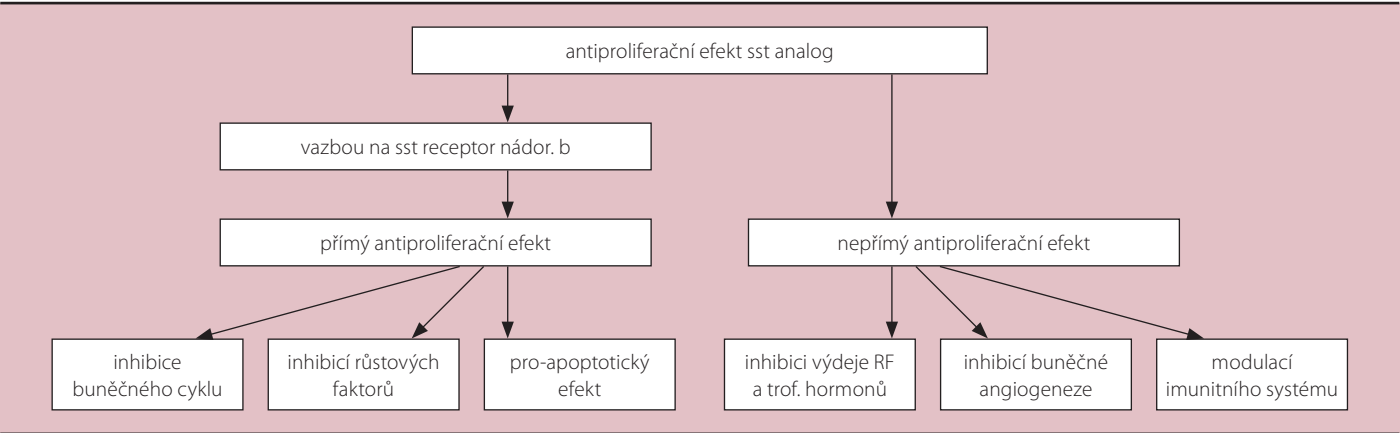
proti IGF-1 receptoru (např. R1507) a mTOR inhibitory.

mTOR, centrální regulátor buněčného metabolismu, růstu, proliferace i angiogeneze, byl identifikován jako racionální cíl pro léčbu NET. Protinádorová aktivita mTOR inhibitoru, látky everolimus (RAD001) je zkoumána v klinických studiích (studie RADIANT 1, 2 a 3).

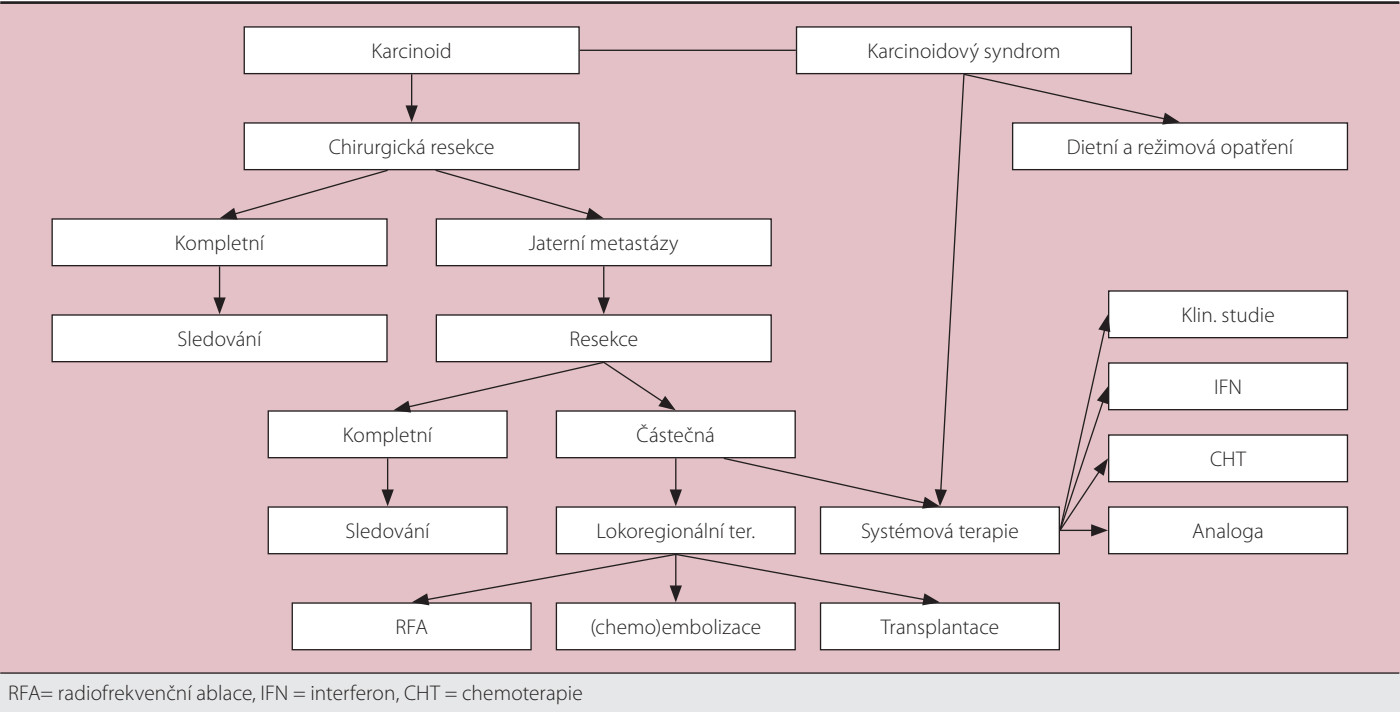
Systémová chemoterapie

Vzhledem k biologickému charakteru karcinoidu se zpravidla malým proliferačním indexem Ki 67 je účinnost chemoterapie nízká. Výjimku tvoří špatně diferencované nádory s proliferačním indexem Ki 67 15% a více. V léčbě používáme nejčastěji kombinaci cisplatina/carboplatina + etopozid, v monoterapii fluorouracil a doxorubicin. Kombinace fluorouracil + streptozocin a doxorubicin + streptozocin jsou také vhodné.

Obrázek 7. Antiproliferační účinky somatostatinnových analog (podle Oberga) (9)



Obrázek 8. Přístup k léčebné strategii



Streptozocin však není v současné době v ČR registrován a jeho dostupnost je tak obtížná (5).

Terapie radioizotopy

Tato terapie je indikována pro léčbu symptomatických pacientů s inoperabilními SSTR pozitivními nádory (s vysokou hustotou somatostatinových receptorů dle octreoscanu), které jsou rezistentní k systémové terapii.

K léčbě jsou používány ¹¹¹Indium DOTA octreotid, ⁹⁰Yttrium DOTA octreotid a ¹⁷⁷Lutetium DOTA octreotid s velmi dobrým paliativním efektem a významnou objektivní responzí.

V současné době však tato léčba není v České republice dostupná.

Celkový přístup k léčebné strategii shrnuje schéma na obrázku 8. Ze schématu vyplývá, že dominantní postavení má ve většině případů léčba chirurgická s radikálním i paliativním záměrem. Systémová léčba karcinoidového syndromu významně přispívá k prodloužení života pacientů a zlepšení jejich kvality života. Základ této léčby tvoří somatostatinová analoga. Chemoterapie se jako léčebná modalita uplatňuje u karcinoidů jen minimálně, u špatně diferencovaných nádorů s vysokým Ki 67 faktorem. V klinických studiích je nyní ověřována účinnost modulátorů specifických receptorů.

Prognóza karcinoidů

Prognóza karcinoidů není tak dobrá, jak se v minulosti věřilo. Podle dnešních poznatků představa o relativně benigním chování platí jen pro některé malé karcinoidy, např. v distální části apendixu nebo v žaludku (1).

Prognostickými faktory jsou lokalizace a velikost tumoru (s velikostí primárního nádoru se

Tabulka 2. Analýza 5letého přežití (v %) karcinoidů podle rozsahu onemocnění a stupně diferenciace (17)

	lokalizované onemocnění	regionální metastázy	vzdálené metastázy
dobře a středně diferencované tumory (G1,G2)	82 %	68 %	35 %
špatně diferencované tumory (G3)	38 %	21 %	4 %

zvyšuje riziko metastazování), rozsah onemocnění, buněčný grading a stupeň anaplazie, markery buněčné proliferace (Ki67), lokální a vaskulární invaze.

Prognózu dále může ovlivnit spektrum produkovaných aktivních substancí, např. vysoká produkce serotoninu přispívá k rozvoji karcinoidové srdeční nemoci.

Literatura

1. Louthan O. Neuroendokrinní nádory, klinické pohledy, Grada Publishing a.s. 2006
2. Irvin M. Modlin, Exploring the Pathophysiology and Biology of Neuroendocrine Tumours, Advances in NET, ECCO 2009
3. Novák J, Šachlová M, et al. Karcinoidy v populaci České republiky, Klinická onkologie 21; 2/2008, 75–76
4. Younossian AB, Brundler MA, Totsch M. Feasibility of the new WHO classification of pulmonary neuroendocrine tumours, Swiss Med Weekly 2002; 132: 535–540.
5. Vítek P, Rosina J, Pála M. Terapie karcinoidů a karcinoidního syndromu, Farmakoterapie 4/2005; 356–365.
6. Arnold R, Rinke A, Müller H-H, 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. Presented at: ASCO-GI Cancers Symposium, January 2009, San Francisco, USA, Poster Session, board A40 and as Oral Abstract Presentation. Proceedings, p. 120
7. Caplin M, Kvols L. An overview of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumours, Handbook of Neuroendocrine Tumours, their current and future management, Bioscientifica 2006; 3–6.
8. E. Van Cutsem, Ch. Verslype, Emerging therapies for neuroendocrine tumors, Annals of Oncology 19 (Supplement 8), 2008.

9. Oberg K. Evolving perspectives on the antiproliferative effects of octreotide treatment, Abstract book 6th Annual ENETS conference, Granada 2009.
10. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors, Part 1, Philippe Ruszniewski, et al: Well – differentiated gastric tumors/carcinomas, Neuro-endocrinology, 2006; 84 (3): 158–164.
11. ENETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumors, Part 2, Eriksson B. et al, Well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma, Neuro-endocrinology, 2008; 87(1): 8–19.
12. ENETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumors, Part 2, Plockinger U. et al, Well-differentiated tumor/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma, Neuro-endocrinology, 2008; 87(1): 20–30.
13. ENETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumors, Part 2, Ramage J.K. et. al, Well-differentiated colon and rectum tumor/carcinoma, Neuro-endocrinology, 2008; 87(1): 31–39.
14. Steinmüller T, et al. Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver Metastases from Digestive (Neuro) endocrine Tumors: Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary, Part 2, Neuro-endocrinology, 2008; 87(1): 47–62.
15. Oberg K. Diagnostic pathways, Handbook of Neuroendocrine Tumours, their current and future management, Bioscientifica 2006; 103–119.
16. Oberg K, Stridsberg M. Neuroendocrine tumours. In: Tumour Markers (eds EP Diamandis, HA Fritsche, H Lilja, et al), pp 339–349. AACC Press, Washington, DC.
17. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35 825 cases in the United States, J Clin Oncol. 2008; 26: 3063–3072

MUDr. Jaroslava Barkmanová
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
jaroslava.barkmanova@vfn.cz