

Neuroendokrinní nádory pankreatu – pohled chirurga

Zdeněk Kala, Jan Hlavsa, Vladimír Procházka, Petr Kysela, Filip Marek, Roman Svatoň

Chirurgická klinika FN Brno

Autoři předkládají přehledový článek shrnující současný pohled na diagnostiku a léčbu neuroendokrinních nádorů pankreatu. Zmiňují aktuální TNM klasifikaci těchto neoplazií. Ze zobrazovacích metod podtrhují důležitost CT, MRI, EUS a octreotidové scintigrafie. V léčbě zdůrazňují snahu o radikální (R0) resekci, která přináší nejlepší dlouhodobé výsledky. Připouštějí i možnost debulking resekci a transplantace jater v případě resekabilního origa a neresekabilních jaterních metastáz. Poukazují na rozdílnou prognózu pankreatických neuroendokrinních nádorů a karcinomu pankreatu. Zdůrazňují nutnost mezioborové spolupráce, kterou dokládají dvěma kazuistikami pacientů s lokálně neresekabilním a metastatickým nádorem.

Klíčová slova: slinivka břišní, neuroendokrinní tumor, chirurgie.

Pancreatic neuroendocrine tumors therapy – surgeon's perspective

The authors put forward a review article summarizing current opinion in diagnostics and therapy of pancreatic neuroendocrine tumors. They present actual TNM classification of these tumors highlighting CT, MRI, EUS and octreoscan as standard imaging methods. In the field of therapy, radical, R0 resection, which brings the best overall survival, is accented. They also accept the possibility of debulking resections and liver transplantation in the cases of local advanced and metastatic disease respectively. They point out the different prognosis of pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cancer. At the end the authors emphasize the importance of multimodal approach and cooperation, which is demonstrated in two case reports.

Key words: pancreas, neuroendocrine tumor, surgery.

Onkologie 2010; 4(6): 344–348

Úvod

Jde o nádory relativně vzácné, vycházející z buněk difuzního neuroendokrinního systému.

Tvoří 1–2 % všech pankreatických neoplazií. Zejména díky narůstající kvalitě a počtu CT vyšetření, incidence pankreatických neuroendokrinních nádorů (PNET) v posledních letech roste. Jestliže v roce 1973 byla incidence celého spektra neuroendokrinních nádorů (NET) v USA 1,09, v roce 2004 to bylo 5, 25 nových případů NET na 100 000 obyvatel a rok. Recentní práce popisují incidenci PNET 0,32 na 100 000 za rok (1, 2).

PNET se mohou vyskytovat ve dvou formách. Nefunkční, tvořící více jak 60 % všech PNET, a funkční, projevující se symptomy odpovídajícími produkovanému hormonu (inzulin 17 %; gastrin 15 %; VIP (vazoaktivní intestinální peptid) 2 %; glucagon 1 %; serotonin 1 %; somatostatin 1 %) (3).

Kromě sporadických forem se lze vzácně setkat s případy, kdy se PNET objeví jako součást geneticky podmíněného onemocnění (MEN 1-mnohočetná endokrinní neoplazie, von Hippel-Lindauovy choroby, neurofibromatózy 1 a tuberózní sklerózy). Při pozitivní rodinné anamnéze je proto nutné provést genetické vyšetření k vyloučení těchto genetických abnormalit. Případný průkaz mutace má i praktické konsekvence. Např. při průkazu genu

pro menin je nutné pátrat po dalších tumorech asociovaných s MEN 1 (nádory hypofýzy, štítné žlázy a nadledvin).

V porovnání s nejčastějším nádorem pankreatu, duktálním adenokarcinomem, je prognóza pacientů s PNET výrazně lepší, daná zejména biologickými vlastnostmi (grading) tumoru a klinickým stadiem (staging) v době diagnózy. V roce 2000 byla Světovou Zdravotnickou Organizací vydána klasifikace dělící PNET na základě histologických charakteristik do 3 skupin:

- Grade 1 – dobře diferencovaný neuroendokrinní tumor (karcinoid)
- Grade 2 – dobře diferencovaný neuroendokrinní karcinom
- Grade 3 – špatně diferencovaný neuroendokrinní karcinom (4)

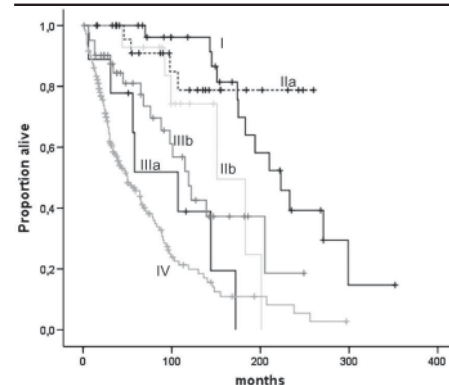
Až v roce 2006 byla Evropskou společností pro neuroendokrinní tumory (ENETS) vypracována TNM klasifikace dělící pacienty do klinických stadií dle velikosti nádoru, infiltrace lymfatických uzlin a přítomnosti vzdálených metastáz. Dlouhodobou prognózu pacientů v jednotlivých stadiích PNET vystihuje graf 1. Pro srovnání, medián přežití pacientů s karcinomem pankreatu je po radikální (R0) resekci 14–18 měsíců. Většina pacientů s karcinomem pankreatu IV. klinického stadia nepřežívá déle než půl roku.

Diagnostika

V praxi se lze nejčastěji setkat se třemi skupinami pacientů s PNET:

- 1) Asymptomatictí nemocní s náhodným nálezem na UZ, CT či MR. Mohou tak být náhodně zachyceny solitární tumory pankreatu menší jak 2 cm, ale i metastatická onemocnění s mnohočetnými jaterními ložisky.
- 2) Symptomatictí pacienti s bolestmi břicha, bolestmi zad, ikterem nebo pacienti, kteří si nádor sami nahmatají.
- 3) Symptomatictí pacienti s hormonálně aktivními tumory přicházející se symptomy

Graf 1. Celkové přežití pacientů v jednotlivých klinických stadiích PNET. Proportion alive – procento přežívajících pacientů, months – měsíce. Převzato z Ekeblad S, et al. Clin Cancer Res 2008; 14: 7798–7803



hormonální nadprodukce: inzulinom – Whippleovo trias, Gastrinom – Zollinger Ellisonův syndrom, Glucagonom – diabetes mellitus, migrující nekrolytický erytém, glossitis, Somatostatinom – steatorrhea, diabetes mellitus, VIPom – WDHA syndrom.

Z laboratorních vyšetření je standardem stanovení sérových hladin příslušných hormonů (inzulin, gastrin, pankreatický polypeptid atd.), chromograninu A a aktivity Ca 19–9. V případě funkčních, hormon produkujících nádorů, jsou indikovány specifické testy (C-peptid inhibiční test s inzulinem, sekretinový test atd.).

Ze zobrazovacích metod jsou za standardní považovány CT, MR a EUS (endoskopická ultrasonografie). Specifickým vyšetřením je octreotidová scintigrafie, jež je indikována u pacientů s hormonálním syndromem, u kterých se pomocí standardních zobrazovacích metod nepodařilo tumor lokalizovat. Dále je octreoscan vhodný k vyloučení vzdálených metastáz a sledování efektu léčby (5). Podmínkou zobrazení nádoru je přítomnost somatostatinových receptorů. Zatímco gastrinomy exprimují na svém povrchu somatostatinové receptory ve 100 %. U nejčastějších PNET, inzulinomů, se receptory vyskytují v 61 %. Senzitivita tohoto vyšetření není tedy stoprocentní.

„Vedlejším produktem“ octreotidové scintigrafie je možnost predikce efektu terapie depotním somatostatinem, daná právě verifikací přítomnosti somatostatinových receptorů (6). Bioptická verifikace před, nebo v průběhu operace může modifikovat typ resekcčního výkonu. U nádorů grade 1 lze indikovat méně radikální výkony typu enukleace, resp. slezinu zachovné distální pankreatektomie. Dobře a špatně diferencované neuroendokrinní karcinomy je vhodné řešit radikální resekcí s lymfadenektomií (splenopankreatektomie u tumorů těla a kaudy, resp. hemipankreatoduodenektomie u tumorů hlavy pankreatu). I když se senzitivita a specifita EUS navigované biopsie tenkou jehlou (FNAB – fine needle aspiration biopsy) pohybuje kolem 90 %, stanovení gradingu nádorů a naplánování typu resekcčního výkonu může být z aspirační cytologie velmi obtížné. Vodítkem u hormonálně aktivních nádorů může být skutečnost, že 90 % gastrinomů je vysloveně maligních, tzn. grade 2–3. Naopak u inzulinomů bývá malignita zjištěna jen asi v 10 % (7).

Léčba

Jak již bylo řečeno, v klinické praxi se lze setkat se širokým spektrem nemocných. Od pa-

cientů se solitárními, drobnými (méně jak 2 cm) PNET, kde diagnostika a indikace chirurgické léčby nečiní potíže, až po složité případy s lokálně pokročilými, resp. metastatickými nádory. Z toho vyplývá i nutnost mezioborové spolupráce (radiolog, endoskopista, onkolog, chirurg, patolog, radioterapeut, endokrinolog) přinášející možnost multimodální kurativní a paliativní léčby.

Stejně jako u karcinomu pankreatu (KP) je i u PNET za jedinou kurativní léčbu považována radikální (R0) resekce. Na rozdíl od KP mohou pacienti s PNET profitovat z resekce i v případě lokálně pokročilého onemocnění (možnost multiorgánových a cévních resekcí) či vzdálené diseminace (resekce metastáz, transplantace jater).

Adjuvantní, resp. neoadjuvantní chemoterapie není u PNET, vzhledem k jejich relativní chemorezistenci, indikována. Chemoterapie může být podána pouze v paliativní indikaci. Podmínkou podání paliativní chemoterapie je dobrý celkový stav, nemožnost léčby chirurgické, kontraindikace chemoembolizace nebo ablačních metod intervenční radiodiagnostiky, případně progresu nádoru při léčbě interferonem. Chemoterapie je užívána v různých režimech dakarbazin, 5-fluorouracil, streptozocin a doxorubicin. U funkčních PNET lze zvážit podání analog somatostatinu (octreotid, lanreotid), která mohou zmírnit příznaky vyplývající z hormonální nadprodukce. Recentní studie RADIANT-3 (RAD001 In Advanced Neuroendocrine Tumors) prokázala pozitivní vliv inhibitorů mTOR (everolimus, sirolimus), na prodloužení PFS (progression-free survival) pacientů s pokročilým PNET.

Solitární, resekabilní tumory

U pacientů se solitárním nádorem (obrázek 1) bez vzdálených metastáz, je indikována resekce. Volba typu výkonu (enukleace vs. levostranná splenopankreatektomie vs. slezinu zachovná distální pankreatektomie vs. centrální pankreatektomie) závisí na:

- 1) Gradingu tumoru – u pacientů s nádorem grade 1 lze provést onkologicky méně radikální výkon typu enukleace či slezinu zachovné distální pankreatektomie. U nádorů grade 2–3 je pro možnost šíření nádoru do spádových uzlin (hilus sleziny) vhodné provedení splenopankreatektomie.
- 2) Celkovém stavu pacienta (Karnofsky Index) – u polymorbidních nemocných je snaha o minimalizaci perioperační morbidita a mortality, a to i na úkor onkologické radikality výkonu. Jsou proto preferovány spíše méně radikální výkony typu enukleace. (Pozn.

Perioperační morbidita a mortalita hemipankreatoduodenektomie je 20–30 %, resp. 2–5 %. S klesajícím Karnofsky Indexem riziko komplikací roste. Výhodou centrální pankreatektomie je snížení rizika endokrinní insuficience pankreatu. Nevýhodou je vyšší morbidita daná dvěma resekcními liniemi na pankreatu.) V případě hormonálně aktivního, symptomatického tumoru lze zvážit i některou z ablačních technik (radiofrekvenční ablace, mikrovlnná ablace), jejich užití ale není standardem (8).

Hormonálně aktivní, symptomatické nádory nejasného origa

Specifickou skupinou jsou pacienti s funkčně prokázanými, ale pomocí standardních zobrazovacích metod (CT, MR, EUS, octreoscan) nelokalizovanými tumory. Standardem je v takovém případě peroperační ultrasonografie pankreatu s užitím vysokofrekvenčních (7,5–10 MHz) sond. Resekce naslepo v případě, že origo tumoru není jasné, jsou v současnosti jednoznačně odmítány (9, 10).

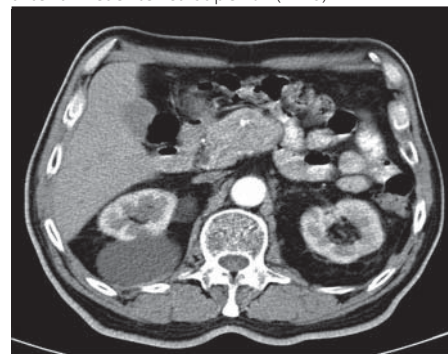
Lokálně pokročilé, radikálně neresekabilní nádory

U nemocných s lokálně pokročilým PNET bez vzdálených metastáz (obrázek 2) je vhodné, s přihlédnutím k celkovému stavu pacienta, zvážit možnost radikálního odstranění nádoru, a to

Obrázek 1. Kontrastní CT (arteriální fáze) zobrazující hyperdenzní tumor kaudy pankreatu



Obrázek 2. Kontrastní CT (arteriální fáze) – objemný tumor hlavy pankreatu infiltrující vena mesenterica superior (VMS). Perioperační nález potvrdil i infiltraci arteria mesenterica superior (AMS)



i za cenu parciální resekce okolních orgánů (žaludek, tračník, ledvina, nadledvina, žlučník, játra) a cévních kmenů (vena mesenterica superior, arteria mesenterica superior, aorta, vena cava inferior, arteria hepatica resp. truncus coeliacus). *Conditio sine qua non* tohoto „superradikálního“ přístupu je odstranění veškeré nádorové masy, tedy dosažení R0 resekce. Polymorbidní pacienti s hormonálně aktivními tumory a nízkým Karnofsky Indexem mohou profitovat z R2 (debulking) resekce, která může omezit symptomy dané hormonální nadprodukcí. Experimentální alternativou je radiofrekvenční ablace nádoru viz kazuistika 1. Podmínkou je odstranění minimálně 90 % masy nádoru. Efekt debulking resekce stran prodloužení doby přežití prokázán nebyl (11, 12, 13).

Kazuistika 1

Třiasedmdesátiletý polymorbidní (CHOPN Gold II, fibrilace síní, hypertenze, infarkt myokardu, hluboká žilní trombóza pravé dolní končetiny) muž byl přijat pro bolesti břicha a nově vzniklý diabetes mellitus projevující se hyperglykemickým syndromem. UZ vyslovilo podezření na nádor v oblasti hlavy pankreatu. CT zobrazuje tumor hlavy pankreatu infiltrující horní mezenterickou žílu (VMS) (obrázek 3) bez vzdálených metastáz. Sérová hladina Chromograninu A a aktivita Ca 19–9 byly v normě. EUS navigovaná FNAB potvrdila neuroendokrinní tumor grade 1 (obrázky 4, 5, 6). Peroperačně, nalezen tumor hlavy pankreatu, který však kromě infiltrace VMS prorůstá i do arteria mesenterica superior. Vzhledem k polymorbiditě pacienta radikální resekční výkon, který by znamenal rozsáhlou resekci VMS a AMS, nebyl indikován. Díky předchozím zkušenostem s užitím RFA u karcinomu pankreatu je indikována termoablace tumoru (obrázek 7). K ablaci byl užit RFA generátor ValleyLab s cluster elektrodou s aplikací teploty 90 °C po dobu 5 minut. Pooperační průběh byl bez komplikací a 11. pooperační den byl pacient propuštěn do domácí péče. V pooperačním období došlo ke zmírnění bolestí a redukcí dávky inzulínu. Na kontrolním CT provedeném dva roky po RFA je patrná regrese nádoru dle RECIST (obrázek 8). Pacient je v dobré kondici a vede aktivní, plnohodnotný život.

Metastatické nádory

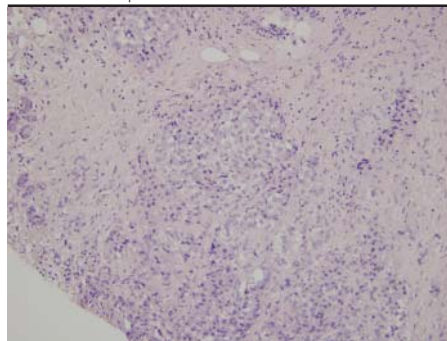
V literatuře je všeobecná shoda, že synchronní jaterní metastázy neuroendokrinních tumorů pankreatu (obrázek 9) nejsou kontraindikací k radikálnímu výkonu. Pokud je to technicky možné a celkový stav pacienta to dovolí, lze v jedné době resekovat primární nádor spolu s jaterními me-

tastázami. V úvahu připadají i etapové výkony (nejprve primární tumor, v druhé době jaterní metastázy nebo naopak), přičemž v literatuře dosud chybí práce, které by doporučovaly co nejdříve je odstranit. Snaha o metastazektomii je na místě i v případě metachronních jaterních metastáz. Předpokladem je v tomto případě vyloučení extrahepatální diseminace (CT, octreoscan). Stejně jako u kolorektálního karcinomu je snaha o parenchym šetřící výkony typu atypických resekci. Del Chiaro provedl u 14 pacientů simultánní resekci neuroendokrinního tumoru pankreatu a vícečetných jaterních metastáz s tří a pětiletým přežitím 80 %, respektive 60 % (14). Dle některých autorů resekce jaterních metastáz, i při radikální resekci primárního tumoru, nevede k významnějšímu prodloužení přežívání (15). Jiní vzhledem k dokumentovanému prodloužení doby přežití

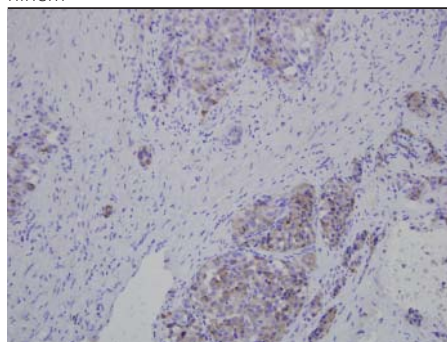
Obrázek 3. Kontrastní CT (postkontrastní fáze) zobrazující tumor hlavy pankreatu



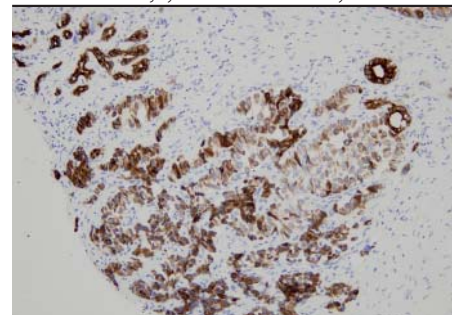
Obrázek 4. FNAB (fine needle aspiration biopsy) – barvení hematoxylin-eosin zobrazující neuroendokrinní tumor pankreatu



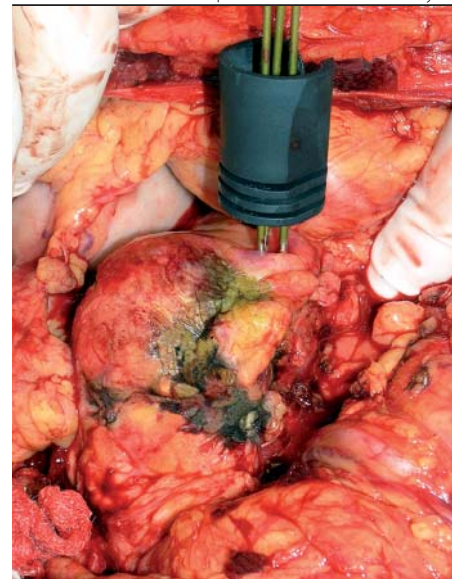
Obrázek 5. Stejný nádor v barvení chromograninem



Obrázek 6. Stejný nádor – barvení cytokeratinem



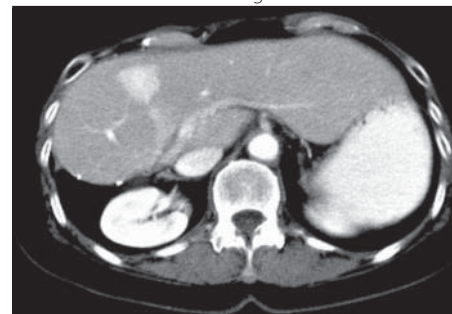
Obrázek 7. PNET infiltrující hlavu a krček pankreatu včetně horní mezenterické tepny a žíly. Provedena radiofrekvenční ablace pomocí cluster elektrody



Obrázek 8. Kontrastní CT (postkontrastní fáze) dva roky po radiofrekvenční ablaci dokladující regresi tumoru dle RECIST



Obrázek 9. Kontrastní CT (arteriální fáze) – hyperdenzní ložisko na hranici segmentů V a VIII



resekci jaterních metastáz doporučují (16). Ve více než 70 % případů jde však o mnohočetné jaterní postižení, které vylučuje chirurgickou metastazektomii. V takových případech lze indikovat chemoembolizaci jaterních ložisek. Někteří autoři popisují regresi dle RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) až u 50 % pacientů s trváním 6–42 měsíců (17, 18, 19, 20, 21).

Přikláníme se k názoru, že je-li možné provedení radikální resekce primárního nádoru, měla by být zvážena resekce jaterních metastáz. V případě mnohočetného jaterního postižení je metodou volby chemoembolizace s následným restagingem.

Transplantace jater

Ve výjimečných případech lze u pacientů mladších 60 let s resekabilním primárním tumorem a neresekabilními mnohočetnými metastázami jater, u kterých selhaly všechny standardní léčebné modalitty, zvážit transplantaci jater (kazuistika 2). Celkové pětileté přežití transplantovaných pacientů je při dodržení těchto selekčních podmínek 36 %, přičemž 17 % pacientů je po pěti letech zcela bez známek recidivy nádorového onemocnění (22, 23, 24).

Kazuistika 2

Dvaadvacetiletá, dosud zdravá žena přichází k lékaři pro dyspepsie a bolesti v pravém podžebří. Na UZ nalezena objemná ložisková léze v pravém laloku jater průměru 6 cm. Následné MR zobrazuje v centru pravého jaterního laloku uložený konglomerát metastáz velikosti 64 × 60 mm (obrázek 10). V těle pankreatu pak ložisko o velikosti 14 mm. Z nádorových markerů byl zvýšen jen CA 19–9 na 53 kU/l (referenční hodnoty 0–37 kU/l).

CT navigovaná biopsie (obrázek 11) z konglomerátu pravého jaterního laloku potvrzuje metastázu neuroendokrinního karcinomu. Celotělová octreotidová scintigrafie prokazuje zvýšenou kumulaci značeného octreotidu v pravém laloku jaterním, duodenálním okénku a v oblasti pankreatu (obrázek 12). Indikována operační revize s peroperačním UZ pankreatu, které prokazuje ložiskovou lézi pankreatu na přechodu krčku a processus uncinatus. Provedena jeho enukleace. V játrech je peroperačně patrná centrální infiltrace pravého laloku odpovídající MR nálezů, dále několik satelitních ložisek v 5. a 6. segmentu. Definitivní histologie potvrzuje dobře diferencovaný neuroendokrinní karcinom grade 2 dle WHO klasifikace s infiltrací peripankreatických uzlin a jaterními metastázami.

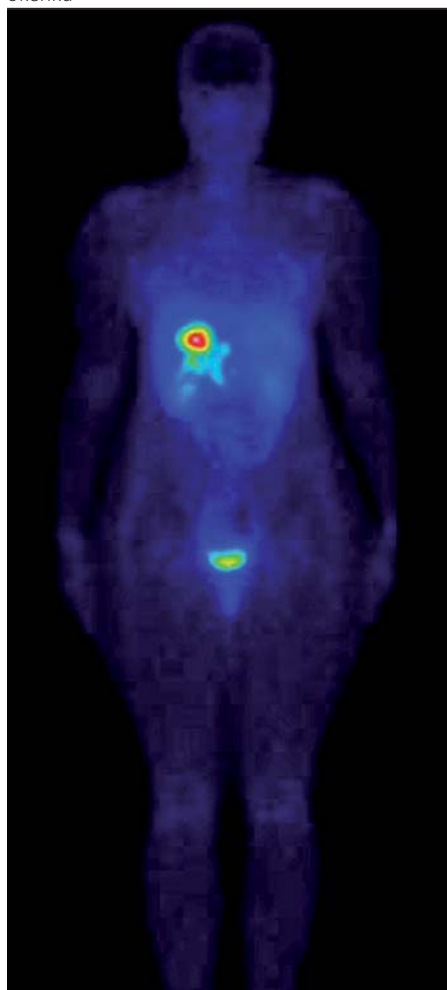
Obrázek 10. MR (T1 vážený obraz s kontrastem) – centrálně uložený konglomerát jaterních metastáz



Obrázek 11. Punkční biopsie pod CT kontrolou jehlou 16Gauge



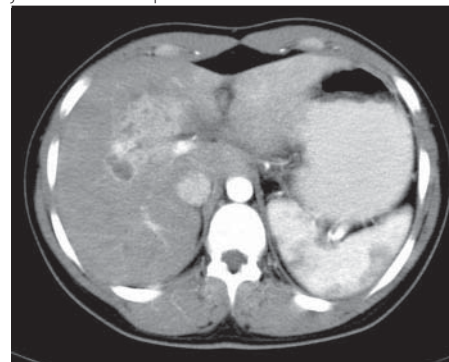
Obrázek 12. Celotělová scintigrafie octreotidem – ložiska aktivity zejména v játrech, duodenálním okénku



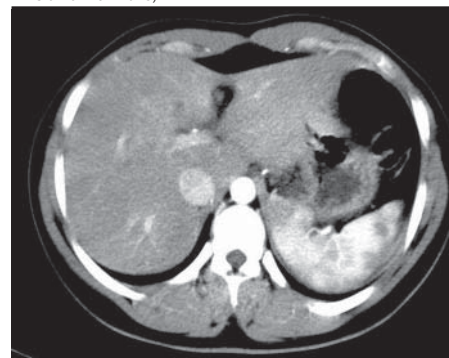
Obrázek 13. Chemoembolizace hyperevaskularizovaných metastáz v centru pravého jaterního laloku (protokol dle Millera)



Obrázek 14a. Kontrastní CT – arteriální fáze zobrazující konglomerát metastáz PNET v centru pravého jaterního laloku před chemoembolizací



Obrázek 14b. Kontrastní CT – arteriální fáze po chemoembolizaci dokladující regresi jaterních metastáz dle RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)



Obrázek 15. Embolizace pravé větve portální žíly



zami. Vzhledem k mnohočetnému jaternímu postižení následují v průběhu 5 měsíců 4 série lokoregionální chemoterapie jater (protokol dle Millera) a dvě chemoembolizace s částicemi uvolňujícími cytostatikum (drug eluting beads s doxorubicinem) (obrázek 13). Výsledkem této cílené léčby je regrese velikosti centrální léze cca o 15 % (obrázky 14a, b).

Vzhledem k pozitivnímu efektu lokoregionální léčby je zvažována možnost rozšířené pravostranné hemihepatektomie. Za účelem hypertrofie levého jaterního laloku je provedena embolizace pravé větve vena portae (obrázek 15). Při následném kontrolním MRI jater, téměř rok po enukleaci tumoru pankreatu, je na kontrolním MRI jater patrná mírná regrese velikosti ložisek a hypertrofie parenchymu levého laloku (obrázek 16). Dle provedené volumetrie S2 a S3 tvoří 37 % jaterního parenchymu (obrázek 17).

Pozn. je nutné si uvědomit, že 63 % zbylého jaterního parenchymu je částečně tvořeno infiltrátem bez „jaterních funkcí“ skutečný podíl levého laloku na celkové jaterní funkci je tedy ve skutečnosti větší než 37 %.

S odstupem jednoho roku od původní operační revize, po embolizaci vena portae s kompenzatorní hypertrofií levého laloku, je indikována operační revize s cílem rozšířené pravostranné hemihepatektomie. Dle peroperačního UZ jater jsou však kromě metastáz v centru pravého jaterního laloku zobrazena další mnohočetná ložiska v blízkosti jaterního hilu. Pro nemožnost radikální (R0) resekce bylo od plánované operace upuštěno. Vzhledem k dlouhodobě stabilizovaným metastázám jaterním a octreoscanem verifikované absenci extrahepatálního postižení (octreoscanem) je pacientka po konzultaci s transplantačním centrem zařazena na waiting list a následně úspěšně transplantována. Nyní, dva roky po ortotopické transplantaci jater, žije normálním aktivním životem.

Závěr

Neuroendokrinní nádory pankreatu jsou i přes narůstající incidenci v posledních letech relativně vzácné. Stejně jako u karcinomu pankreatu by mělo být primární snahou všech zúčastněných odborníků nádor radikálně odstranit, což přináší nejlepší dlouhodobé výsledky.

Ve srovnání s karcinomem pankreatu je prognóza pacientů s PNET výrazně příznivější. Specifikem PNET je v případě lokálně neresekabilních symptomatických nádorů možnost indikovat debulking resekce. PNET jsou také jediným extrahepatickým nádorem, u kterého

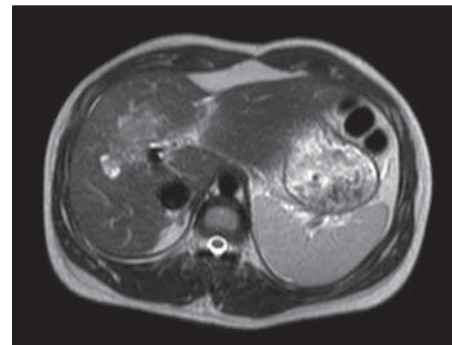
lze v případě jaterních metastáz zvažovat transplantaci jater. Cílem výše uvedených kazuistik, které popisují spíše raritní, relativně nestandardní případy, bylo upozornit na komplexnost celé problematiky, ze které vyplývá nutnost mezinárodní spolupráce.

Práce byla podpořena granty Interní Grantové Agentury ministerstva zdravotnictví České Republiky. Identifikační čísla: NS10419-3/2009 a NS10239-3/2009.

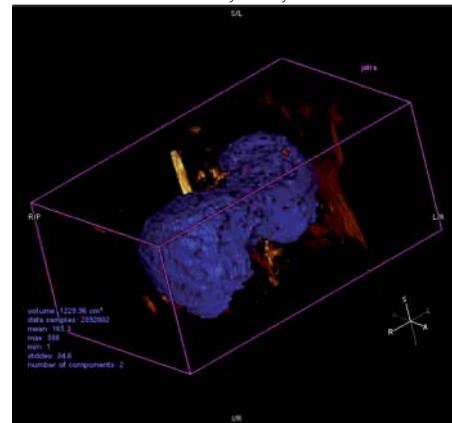
Literatura

1. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 21(Suppl 5): 223–227.
2. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, 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.
3. Ehehalt F, Saeger H, Schmidt C, Grützmann R. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Oncologist* 2009; 12: 456–467.
4. Solcia E, Kloppel G, Sobin L. Histological typing of the endocrine tumours. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2000.
5. Louthan O. Neuroendokrinní nádory, klinické pohledy, Praha: Grada Publishing 2006.
6. Krenning EP, Bakker WH, Kooij PPM, Breeman WAP, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹] – octreotide in man: metabolism, dosimetry and comparison with [¹²³I-Tyr¹] octreotide. *J Nucl Med* 1992; 33: 652–658.
7. Gines A, Vazquez-Sequeiros E, Soria MT, Clain JE, Wiersema MJ. Usefulness of EUS-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) in the diagnosis of functioning neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 291–296.
8. Limmer, et al. RFA of solitary pancreatic insulinoma in a patient with episodes of severe hypoglycemia. *Eur J GastroenteroHepatol* 2009; 21(9): 1097–1101.
9. Norton JA. Neuroendocrine tumors of the pancreas and duodenum. *Curr Probl Surg* 1994; 31: 77–156.
10. Delcore R, Friesen SR. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 187–211.
11. Bartsch DK, Schilling T, Ramaswamy A, Gerdes B, Celik I, Wagner HJ, et al. Management of nonfunctioning islet cell carcinomas. *World J Surg* 2000; 24: 1418–1424.
12. Matthews BD, Heniford BT, Reardon PR, Bruniciardi FC, Greene FL. Surgical experience with nonfunctioning neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am Surg* 2000; 66: 1116–1122.
13. Falconi M, Bettini R, Boninsegna L, Crippa S, Butturini G, Pederzoli P. Surgical Strategy in the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *JOP. J Pancreas (Online)* 2006; 7(Suppl 1): 150–156.
14. Del Chiaro M, et al. Surgical Approaches to the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Synchronous Hepatic Metastases. *JOP. J Pancreas (Online)* 2004; 5(Suppl 5): 434–435.
15. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, Saltz L, Jarnagin W, Fong Y, Blumgart LH. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg* 2000; 190: 432–445.
16. Chen H, Hardacre JM, Uzar A, Cameron JL, Choti MA. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival? *J Am Coll Surg* 1998; 187: 88–92.
17. Therasse E, Breittmayer F, Roche A, De Baere T, Indushekar S, Ducreux M, et al. Transcatheter chemoembolization of progressive carcinoid liver metastasis. *Radiology* 1993; 189: 541–547.

Obrázek 16. MR – T1 vážený obraz postkontrastně – hypertrofie levého laloku, atrofie pravého laloku, mírná regrese velikosti konglomerátu jaterních metastáz



Obrázek 17. CT volumetrie – levý jaterní lalok tvoří 37 % celkového objemu jater



18. Mavligit GM, Pollock RE, Evans HL, Wallace S. Durable hepatic tumor regression after arterial chemoembolization-infusion in patients with islet cell carcinoma of the pancreas metastatic to the liver. *Cancer* 1993; 72: 375–380.
19. Clouse ME, Perry L, Stuart K, Stokes KR. Hepatic arterial chemoembolization for metastatic neuroendocrine tumors. *Digestion* 1994; 55(Suppl 3): 92–97.
20. Diaco DS, Hajarizadeh H, Mueller CR, Fletcher WS, Pommier RF, Woltering EA. Treatment of metastatic carcinoid tumors using multimodality therapy of octreotide acetate, intra-arterial chemotherapy, and hepatic arterial chemoembolization. *Am J Surg* 1995; 169: 523–528.
21. Falconi M, Bettini R, Boninsegna L, Crippa S, Butturini G, Pederzoli P. Surgical Strategy in the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *JOP. J Pancreas (Online)* 2006; 7(Suppl. 1): 150–156.
22. Lang H, Oldhafer KJ, Weimann A, Schlitt HJ, Scheumann GF, Flemming P, et al. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg* 1997; 225: 347–354.
23. Frilling A, Rogiers X, Malago M, Liedke O, Kaun M, Broelsch CE. Liver transplantation in patients with liver metastases of neuroendocrine tumors. *Transplant Proc* 1998; 30: 3298–3300.
24. Le Treut YP, Delperro JR, Dousset B, Cherqui D, Segol P, Manton G, et al. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A 31-case French multicentric report. *Ann Surg* 1997; 225: 355–364.

prof. MUDr. Zdeněk Kala, CSc.

Chirurgická klinika FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
zkala@fnbrno.cz