

Sledování nemocných s plicním karcinoidem 2002–2013

Ondřej Fischer¹, Juraj Kultán¹, Jana Kulísková¹, Ivona Grygárková¹, Vítězslav Kolek¹, Tomáš Tichý²

¹Klinika plicních nemocí a tuberkulózy Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

²Ústav klinické a molekulární patologie Lékařské fakulty Univerzity, Olomouc

Karcinoid patří mezi neuroendokrinní tumory, které mohou produkovat endokrinně aktivní látky. Představuje 1–2 % plicních tumorů. Dle svých histopatologických charakteristik se dělí na typický a atypický karcinoid, od čehož odvisí i prognóza (13, 24). Typický karcinoid (TC) má příznivou prognózu, je často zjištěn náhodně, pětileté přežití je přes 90 %. Atypický karcinoid (AC) se vyznačuje agresivnějším chováním, časnějším metastazováním i nižším dlouhodobým pětiletým přežitím (40–60 %) (5, 13). Sledovali jsme soubor 52 pacientů s histologicky potvrzenou diagnózou karcinoidu, kteří se na naší klinice léčili v období 2002–2013. Typický karcinoid byl diagnostikován u 35 pacientů (67 %), u 17 pacientů (33 %) se jednalo o karcinoid atypický. Sledování potvrdilo v literatuře uváděné četnosti výskytu a prognózu pacientů, analyzuje též možnosti a efektivitu endobronchiální léčby a výsledky léčby obou typů nádoru. Zajímavým zjištěním je vysoká incidence duplicitních (i triplicitních) malignit u pacientů s atypickým karcinoidem (25 % nemocných).

Klíčová slova: karcinoid, typický, atypický, neuroendokrinní tumory plic, dispenzarizace.

Follow-up of patients with pulmonary carcinoid 2002–2013

Carcinoid is a neuroendocrine tumour that can produce endocrine active substances. It represents 1–2 % of pulmonary tumours. Based on histopathological characteristics, it is divided into typical and atypical carcinoid, which also affects the prognosis. {11,18} Typical carcinoid (TC) has a favourable prognosis, is often found incidentally, and the five-year survival rate is over 90 %. Atypical carcinoid (AC) exhibits a more aggressive behaviour, more frequent metastasizing, and a lower five-year survival rate (40–60 %). {5,11} We followed up a group of 52 patients with a histologically confirmed diagnosis of carcinoid who were treated at our clinic in the years 2002 to 2013. Typical carcinoid was diagnosed in 35 patients (67 %) and 17 patients (33 %) had atypical carcinoid. The follow-up confirmed the incidence rates and prognosis of patients reported in the literature, while analyzing the options and efficacy of endobronchial treatment and the results of treatments for both types of tumours. Interestingly, a high incidence of double (as well as triple) malignancies was found in patients with atypical carcinoid (25 % of patients).

Key words: carcinoid, typical carcinoid, atypical carcinoid, neuroendocrine tumors of the lung, follow-up.

Onkologie 2014; 8(4): 150–155

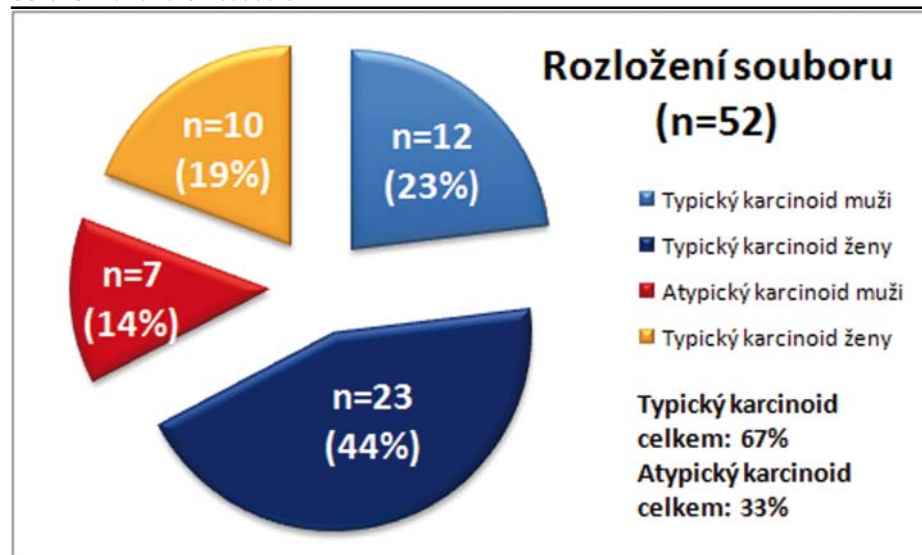
Metody

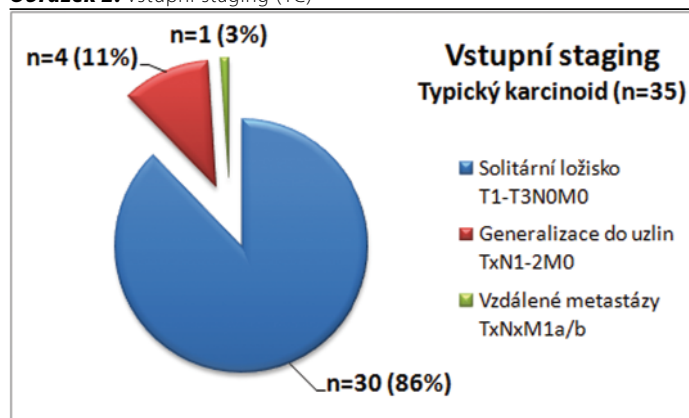
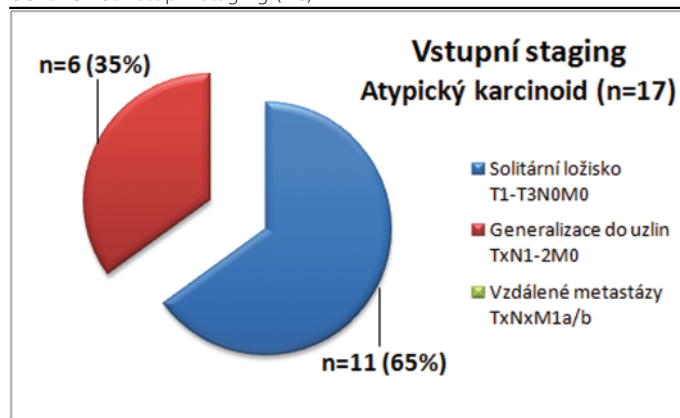
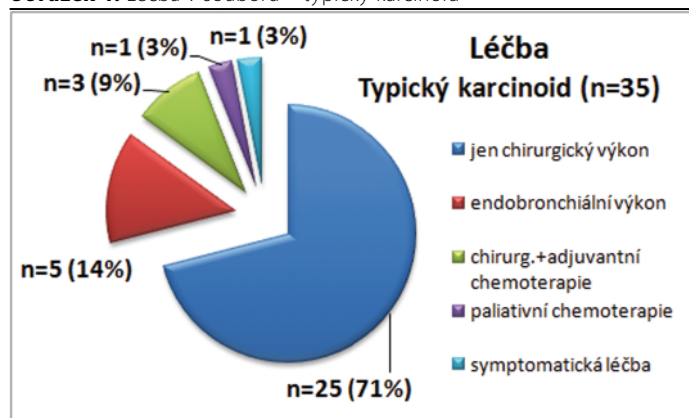
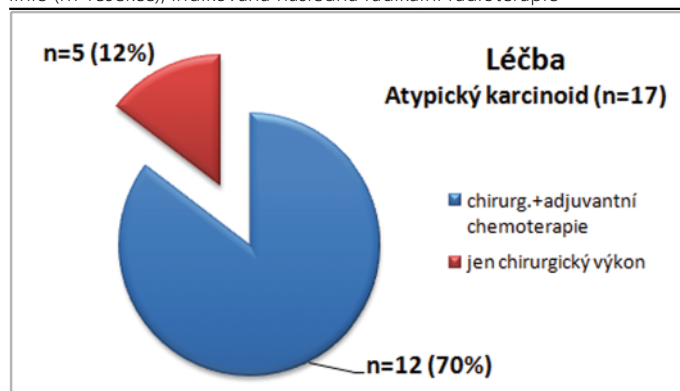
Do souboru byli zařazeni nemocní, kteří byli v době od 1. 1. 2002 do 31. 12. 2013 léčeni na Plicní klinice Fakultní nemocnice Olomouc s histologicky verifikovanou diagnózou typického či atypického karcinoidu dle WHO klasifikace 2004 (14), resp. Grade 1 a Grade 2 neuroendokrinního tumoru dle WHO klasifikace 2010 – G1/G2 NET (29). Do souboru nebyli zařazeni pacienti dispenzarizovaní méně než 6 měsíců v tomto období, naopak byli zařazeni nemocní s nemocí dříve diagnostikovanou, kteří v tomto období měli recidivu vyžadující léčbu. K tomuto kroku jsme přistoupili vzhledem k často dlouholetému průběhu onemocnění. Pacienti byli tříděni do skupin dle histologie, věku, stadia onemocnění, typu léčby a dle případné recidivy onemocnění. Zvláštní skupinu tvoří nemocní léčení endobronchiální intervencí. Zjišťován byl též výskyt duplicitních malignit. Dispenzarizace probíhala formou ambulantních kontrol, pravidelně byl prováděn skia-gram plic, u nemocných se st. IIA a vyššími (T2b

a vyšší či N1 a vyšší dle klasifikace TNM-7) bylo nejméně jednou za dva roky po primárním ošetření realizováno vyšetření PET/CT nebo octreotidový sken v závislosti na expresi somatostatinových

receptorů a proliferační aktivitě tumoru. Byly kontrolovány tumormarkery – chromogranin, neuron-specifická enoláza a odpady kyseliny hydroxyindolactové – část pacientů však vyšet-

Obrázek 1. Rozložení souboru



Obrázek 2. Vstupní staging (TC)**Obrázek 3.** Vstupní staging (AC)**Obrázek 4.** Léčba v souboru – typický karcinoid**Obrázek 5.** Léčba v souboru – atypický karcinoid (pozn.: 1 × pozitivní resekční linie (R1 resekce), indikována následná radikální radioterapie)

ření tumormarkerů neabsolvovala, protože byli diagnostikováni až peroperačně nebo následně dispenzarizováni ve spádových zařízeních. Údaje o nemocných dispenzarizovaných ve spádu byly získány dotazy na spádové praktické lékaře a pneumology a dotazy do Národního onkologického registru.

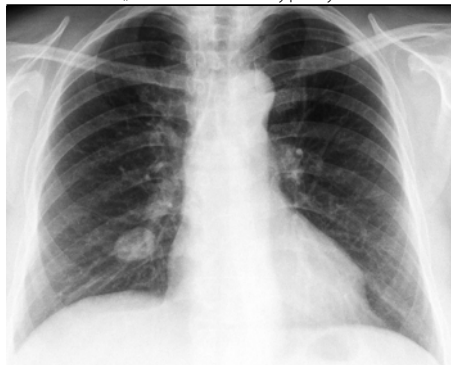
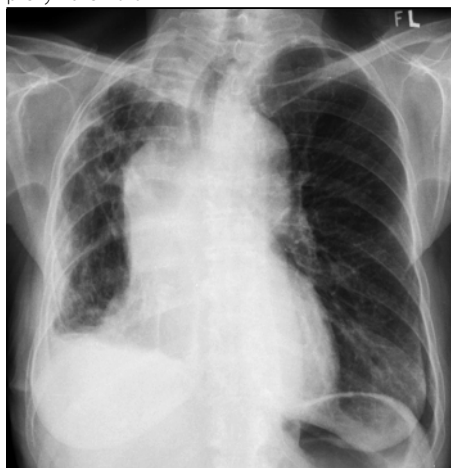
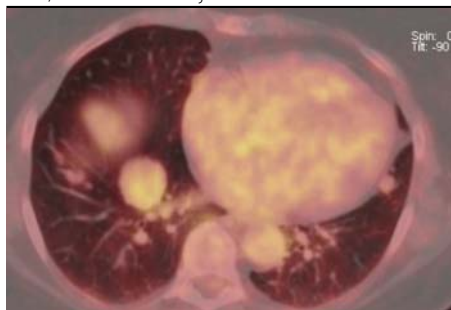
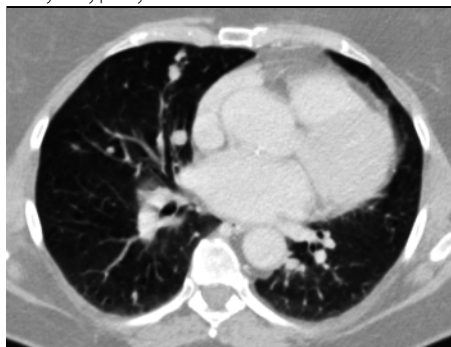
Výsledky

V období 1. 1. 2002 do 31. 12. 2013 bylo léčeno na Plicní klinice v Olomouci 52 pacientů s histologicky potvrzenou diagnózou karcinoidu. O typický karcinoid (TC, G1 NET) se jednalo v 35 případech (67%), o atypický karcinoid (AC, G2 NET) v 17 případech (33%). Průměrná délka sledování byla 4,22 let, medián sledování 3,09 let. Nejkratší délka sledování činila 6 měsíců (pacient s AC), nejdelší 22 let (TC). Rozdíl mediánu a průměrné délky sledování je způsoben zařazením nemocných diagnostikovaných před r. 2002, kteří v tomto období měli recidivu vyžadující terapii – konkrétně šlo o jednoho nemocného s TC a 2 nemocné s AC. Pro větší přehlednost budou skupina TC a AC hodnoceny zvlášť. Ve skupině TC byli muži a ženy zastoupeni v poměru 1:2 (12 mužů, 23 žen), ve skupině AC byl poměr mužů a žen vyrovnán – 7 mužů a 10 žen, resp. 41 % ku 59%. Průměrný věk nemocných s TC byl 60,25 let, s AC 59,9 let. Nejmladšímu bylo 34 let (případ TC), nejstaršímu 83 let (rovněž TC).

V 86 % případů typického karcinoidu (n = 30) šlo o solitární ložisko karcinoidu bez postižení lymfatických uzlin (T1-T3N0M0), v 11 % případů (n = 4) byla vstupně zachycena generalizace do lymfatických uzlin (TxN1–2M0), jeden nemocný (3 %) měl v době diagnózy již přítomny vzdálené metastázy do jater. V průběhu sledování nedošlo ve skupině TC ke generalizaci onemocnění, u jednoho nemocného, který podstoupil endobronchiální léčbu, se objevila lokální recidiva tumoru. Hlavní léčebnou modalitou byla chirurgická resekce – dle lokálního nálezu nejčastěji lobektomie, jedenkrát bilobektomie a 4 × resekce bronchu s bronchoplastikou nebo jiná atypická resekce, vynucená špatnými ventilačními parametry. Samotný chirurgický výkon podstoupilo 28 nemocných, z nichž 25 (71 % ze všech osob s TC) bylo nadále jen dispenzarizováno pro časnou fázi onemocnění, u třech pacientů (9 %) byla pro postižení regionálních lymfatických uzlin indikována adjuvantní chemoterapie ve složení platinový derivát + etoposid, stejný režim byl zvolen u nemocného se vstupně již generalizovaným onemocněním. Radikální endobronchiální výkon byl proveden u pěti nemocných (14 % nemocných s TC), k lokální recidivě došlo jen u jednoho pacienta. Průměrná délka sledování nemocných po endobronchiálním výkonu pro typický karcinoid

byla 5 let. Radikálně endobronchiálně byli řešeni jen nemocní se stopkatým tumorem bez postižení uzlin dle zobrazovacích metod. V jednom případě jsme zachytili v literatuře ojediněle popisovaný mnohočetný typický karcinoid (viz obr. 7+8 v obrazové příloze) (3), histologicky verifikovaný torakoskopickou biopsií z více ložisek v plicích. Šlo o ženu následně léčenou chemoterapií (platinový derivát + etoposid), po progresi po 12 měsících pak ve II. linii ve spolupráci s onkology zařazenou do studie RADIANT4 (everolimus/placebo), která stále běží. V jednom případě jsme pro pokročilý věk a komorbidity přistoupili jen k symptomatické léčbě. Nádorová duplicita byla zachycena u dvou nemocných – jednalo se o případ karcinomu žaludku a karcinomu prostaty. K exitu pro progresi základního onemocnění nedošlo u žádného pacienta, jeden nemocný zemřel pro progresi duplicitní malignity.

Atypický karcinoid byl v 65 % případů (n = 11) zachycen solitárně bez postižení uzlin (T1-T3N0M0), v 35 % případech (n = 6) byla vstupně generalizace do lymfatických uzlin (TxN1–2M0), žádný nemocný neměl v době diagnózy přítomny vzdálené metastázy. V průběhu sledování došlo ve skupině AC ve dvou případech ke generalizaci s odstupem 6 a 30 měsíců, lokalizace metastáz byla jaterní, skeletální, pankreatická a plicní. Všechny 17 nemocných podstoupilo

Obrázek 6. „Coin lesion” – typický karcinoid**Obrázek 7.** Mediastinální masa – pokročilý atypický karcinoid**Obrázek 8.** PET/CT – mnohočetný typický karcinoid, chabě akumuluje 18-FDG**Obrázek 9.** CT skeny, tatáž pacientka s mnohočetným typickým karcinoidem

chirurgickou resekci. V 30 % případech ($n = 5$) se jednalo o stádium IA, v 70 % ($n = 12$) o stádium IB a vyšší, kdy byla indikována adjuvantní chemoterapie ve složení platinový derivát + etoposid. Stejný režim byl použit ve II. linii ($n=2$),

u jedné pacientky s torpidní, opakovaně recidivující chorobou byl ve III. linii použit topotecan v monoterapii a ve IV. linii režim CAV (cyklofosfamid, doxorubicin a vinkristin). V jednom případě nebyl chirurgický výkon radikální a kromě adjuvantní chemoterapie byla indikována radikální radioterapie na oblast pahýlu bronchu. Paliativní endobronchiální rekanalizační výkon byl proveden u jedné pacientky. Paraneoplastický Cushingův syndrom jsme zachytili v jednom případě při ektopické sekreci ATCH drobným atypickým karcinoidem. Až 25 % pacientů s AC mělo v anamnéze další malignitu (duplicitní nebo triplicitní), jednalo se o 2 × karcinom štítné žlázy, 1 × seminom, 1 × světlóbněčný karcinom ledviny, 1 × karcinom laryngu a v jedné případě akutní myeloidní leukemie. Příčina této vysoké incidence duplicitních malignit není jasná, může se jednat o genetickou predispozici, důsledek lepší sledovanosti nemocných, v úvahu přichází i podíl předchozí cytostatické léčby, která byla před diagnózou karcinoidu aplikována u dvou nemocných. Ve skupině AC zemřela jedna nemocná pro progresi základního onemocnění, další dva pak pro progresi duplicitní malignity.

Alespoň jeden z tumormarkerů byl vyšetřen u 63 % ($n = 22$) nemocných s TC, kompletní vyšetření chromograninu A i odpadů kyseliny hydroxyindolové bylo provedeno u 20 % ($n = 7$) nemocných. Pozitivita obou tumormarkerů se vyskytla u dvou nemocných, alespoň jeden byl elevován u 9 nemocných – kombinovaná senzitivita 40%. U nemocných s AC byl alespoň jeden z tumormarkerů vyšetřen u 82 % ($n = 14$) nemocných, chromogranin A i neuron-specifická enoláza pak byly vyšetřeny u 70 % ($n = 12$) nemocných, přičemž alespoň jeden tumormarker byl elevován u 58 % nemocných – senzitivita 58 % – ve všech případech šlo o zvýšené hodnoty chromograninu A, ve dvou případech byla současně zvýšena i sérová hladina neuron-specifické enolázy. Interpretace senzitivity tumormarkerů je však problematická, neboť chromogranin a kyselina hydroxyindolová nepatří do vstupního panelu tumormarkerů vyšetřovaných na naší klinice u nových novotvarů. Další pacienti byli následně dispenzarizováni ve spádu. U řady nemocných tedy chybí vstupní a/nebo dispenzarizační údaje. Rovněž nebyla pacienty důsledně aplikována dietní opatření před stanovením odpadů kyseliny hydroxyindolové.

Diskuze

Karcinoid plic je nečestně se vyskytující neuroendokrinní nádor. Je poměrně dobře znám díky svým charakteristickým, v klinické praxi ovšem jen vzácně se vyskytujícím paraneoplastickým

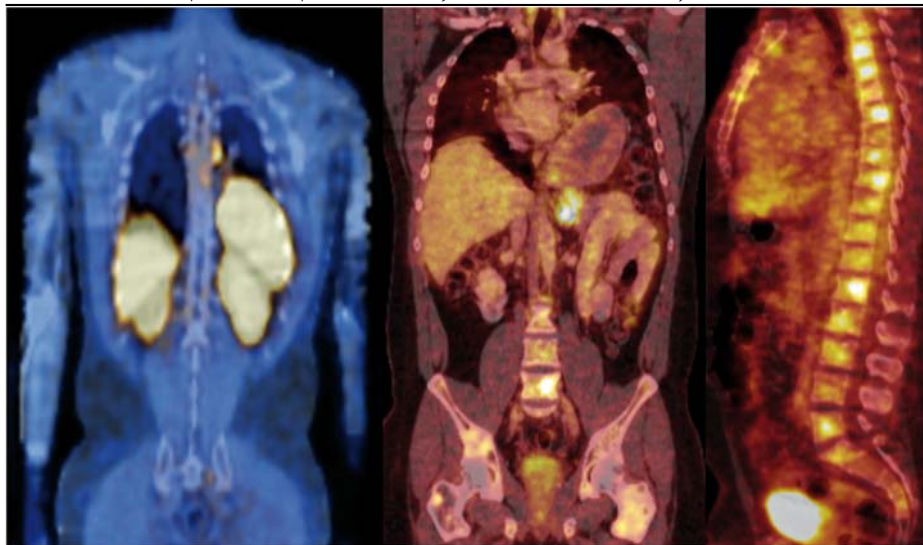
příznakům. Poprvé byl tento tumor popsán v roce 1888 Lubarschem (14), termín karcinoid poprvé použil v roce 1907 Oberndorfer k popsaní tumorů morfologicky odlišných a s méně agresivním chováním než klasické adenokarcinomy (21). Karcinoid je potenciálně maligní v závislosti na velikosti, agresivitě růstu a buněčné morfologii. Vyskytuje se jak endobronchiálně, tak v plicním parenchymu.

Nejčastější lokalizací karcinoidu je gastrointestinální trakt, intratorakální výskyt představuje 10–20 % z celkového počtu karcinoidů (2, 5). Kromě respiračního traktu se může v rámci hrudníku vyskytnout i v thymu. Karcinoid plic tvoří zhruba 1–2 % plicních malignit, incidence výskytu v plicích je uváděna 0,5–1/100 000 obyvatel za rok (2, 13). Karcinoid se může vyskytnout v jakémkoli věku. V literatuře udáváné dva vrcholy výskytu – mezi 15.–25. a 65.–75. rokem života, jsme v našem souboru nepozorovali, chyběli zejména mladší nemocní, nicméně dobře koreloval výskyt u žen/mužů v poměru 2:1 s údaji dostupnými v literatuře (13). Méně než 1 % plicních karcinoidů je spojeno s přítomností autozomálně dominantně dědičné mutace genu MEN1 (26).

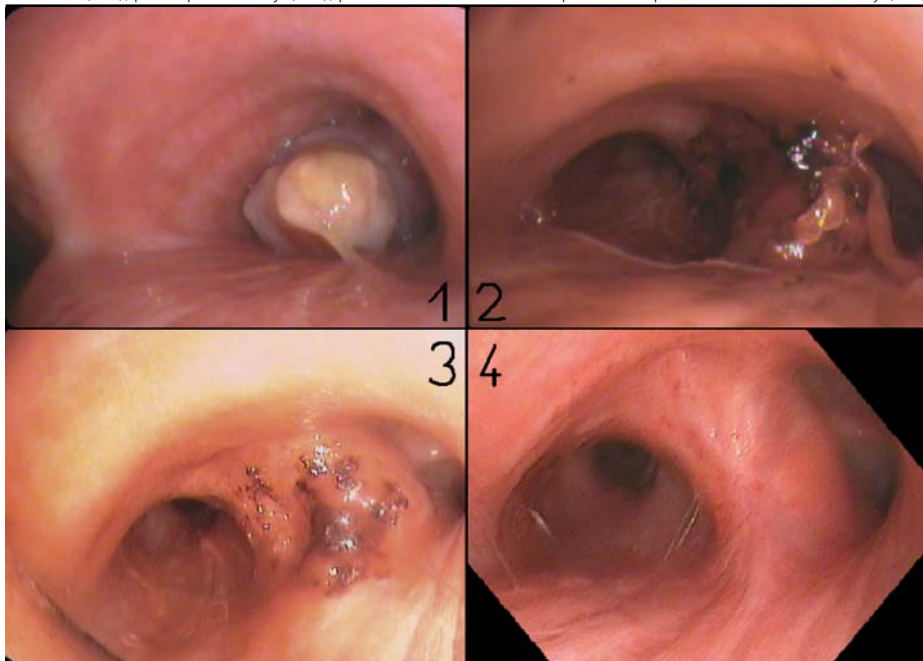
Klinická symptomatika karcinoidu plic není zcela vyhraněná. Až třetina pacientů je před diagnózou mylně léčena jako astma nebo chronická obstrukční plicní nemoc (5). Na diagnózu může lékaře navést těžší kašel, hemoptýza nebo recidivující infekce plynoucí z obstrukce bronchu. Příznaky obstrukce jsou cílenými zpětnými dotazy zjišťovány až u 41 % nemocných (2, 5, 24). Rovněž dle našich zkušeností je postobstrukční pneumonie a/nebo dráždivý kašel jednou z nejčastějších manifestací. Část nemocných je asymptomatická s náhodným záchytem ložiska na skiagramu plic, který byl proveden z jiných důvodů. Ve čtvrtině případů bývá karcinoid diagnostikován post mortem jako náhodný nález při pitvě (32).

Přestože karcinoidový syndrom je frekventně zmiňován v literatuře, vyskytuje se u méně než 2 % plicních karcinoidů (5, 13). Výskyt je typicky spojen s metastatickým postižením jater a má poměrně charakteristické příznaky – záchtavovité zarudnutí (flush), změny krevního tlaku, bronchospasmy a průjmy. Z paraneoplastických příznaků se dále vyskytuje Cushingův syndrom (rovněž cca 2 % karcinoidů) a ektopická sekrece růstového hormonu vedoucí k akromegalii (17). Raritní karcinoidová choroba srdce, projevující se ztlustěním pravostranných srdečních chlopní a jejich strukturálními změnami, vzniká při dlouhodobém působení biogenních aminů na endokard pravého srdce (5, 13).

Obrázek 10. Generalizovaný atypický karcinoid, octreoscan (vlevo) zobrazuje jen primární ložisko, kdežto na PET/CT (uprostřed a vpravo) akumulují i mnohočetné metastázy



Obrázek 11. Endobronchiálně rostoucí typický karcinoid (č. 1), po laserovém lokálním výkonu bronchus uvolněn (č. 2), postupně se hojí (č. 3), při kontrolní bronchoskopii s odstupem bez známek recidivy (č. 4)



Karcinoid plic má rovněž nedílné místo v diferenciální diagnostice tzv. „coin lesions“ – viz obrázek 5 v příloze (19). Z tumormarkerů stanovujeme hladinu chromograninu v séru, dále odpady kyseliny hydroxyindolové v moči (5-HIAA). Atypické, dediferencující se formy karcinoidu mohou mít zvýšené sérové hladiny neuron-specifické enolázy (NSE) (4). Dle našich zkušeností však dochází k elevaci těchto onkomarkerů jen u menší části pacientů. Radiologické charakteristiky rovněž nejsou zcela spolehlivé. Jako charakteristický pacient s typickým karcinoidem je uváděn nemocný mladšího věku, s tumorem uloženým blíže k hilu či vyloženě centrálně, bez mediastinální lymfadenopatie (19). U zhruba 10 % nemocných je v době diagnózy již přítomno po-

stižení lymfatických uzlin, vzdálené metastázy jsou vzácné. Atypický karcinoid bývá popisován více periferně, hůře ohraničen, častěji u starších nemocných, obě formy se však mohou vyskytnout v jakémkoli věku (2, 19).

Ze zobrazovacích metod kromě základního skiagramu má význam zejména pozitronová emisní tomografie ve spojení s CT (dále jen PET/CT) a octreotidová scintigrafie (8, 19, 24). PET/CT představuje metodu volby před chirurgickou resekci či není-li známa mikromorfologická diagnóza. Typický karcinoid vykazuje zpravidla velmi chabou akumulaci 18-fluorodeoxyglukozy, míra akumulace pak stoupá u atypického karcinoidu a dediferencujících se forem v závislosti na proliferační aktivitě buněk (8). Octreotidová

scintigrafie využívá aplikace somatostatinového analoga značeného radioizotopem Indium-111. Zpravidla dobře zobrazuje typické karcinoidy, exprese somatostatinových receptorů tímto tumorem je však variabilní a ubývá s dediferenciací tumoru (19). Dle našich zkušeností poměrně často selhává zejména u atypického karcinoidu (viz obrázek 10 v příloze). Na naší klinice proto při diagnostice volíme zpravidla PET/CT, v rámci dispenzarizace pak octreotidový sken, u atypických karcinoidů preferujeme PET/CT i v dispenzarizaci. Ideálním spojením obou modalit je PET/CT s Gallium-68 octreotidem, které zatím není v České republice dostupné, anebo novější PET/CT s 18F-dihydroxyfenylalaninem (9), které jsme měli možnost vyzkoušet u jednoho nemocného v rámci radiologické studie. U nemocného byly s použitím 18F-dihydroxyfenylalaninem (DOPA) úspěšně identifikovány metastázy v lymfatických uzlinách velikosti 7, 8 a 20 mm, srovnávací octreotidový test odhalil jen největší, 20 mm metastázu.

Samotnou diagnózu karcinoidu může stanovit jen histopatologické vyšetření. Mikroskopicky jde o nádor solidní, trabekulární či rozetoidní stavby. Imunohistochemicky vykazuje vzhledem ke svému původu z neuroendokrinních buněk pozitivitu chromograninu, synaptofyzinu, CD 56 a CD 57 (26, 32). Může vykazovat pozitivitu cytokeratinů. Za prekancerózní lézi karcinoidu bývá někdy považována idiopatická hyperplazie neuroendokrinních buněk, která bývá často zachycena v okolí periferně lokalizovaných karcinoidů, a dále tzv. tumorlet – drobný tumorlet z neuroendokrinních buněk, menší než 5 mm, bez proliferační aktivity, který není běžně považován za maligní lézi (1, 7).

Jak již bylo zmíněno, karcinoid lze dělit podle jeho mikromorfologických charakteristik na typickou a atypickou formu. Typický karcinoid je onemocnění s lepší prognózou a častým dlouhým indolentním průběhem, charakterizované mikroskopicky nízkou proliferační aktivitou (počet mitóz do 2 %, též méně než 2 mitózy na 10 zorných polí) a absencí nekróz. Odpovídá G1 (Grade 1) neuroendokrinnímu tumoru dle WHO klasifikace z r. 2010, která je ale v naší praxi málo vžitá. Typický karcinoid metastazuje vzácně, v 10 % případů jsou vstupně postiženy regionální lymfatické uzliny, což dobře koreluje s našim souborem, kde jsme našli metastázy v uzlinách u 4 z celkem 35 pacientů. Pětileté přežití nemocných s typickým karcinoidem je 87–100 %. Atypický karcinoid je charakterizován vyšším počtem mitóz (2–10 %, anebo 2–10 mitóz na 10 zorných polí), přítomností nekróz, může vykazovat známky angio- či lymfangioinvasze. Klinický průběh

i lokální chování tumoru je agresivnější, uzliny jsou postiženy zhruba v třetině případů (v našem souboru v 35 %). Pětileté přežití dle různých zdrojů kolísá od 56–75 %. Atypický karcinoid odpovídá G2 neuroendokrinnímu tumoru v klasifikaci WHO. Při počtu mitóz nad 10 % tumor již považujeme za neuroendokrinní karcinom, který se vyskytuje ve velkobuněčné i známější malobuněčné formě (2, 6). Při dlouhodobém přežívání nemocných s karcinoidem bývá v řádu let pozorována dediferenciace směrem k agresivnějším formám v ose typický karcinoid-atypický karcinoid-neuroendokrinní karcinom (5). Většina neuroendokrinních karcinomů však samozřejmě vzniká de novo, nikoli dediferenciací karcinoidu. V našem souboru jsme tuto dediferenciaci, potvrzenou opakovaně histologicky, pozorovali u jedné pacientky s nere-sekovatelným tumorem v časovém rámci 17 let.

Terapie karcinoidu plic závisí na stádiu a lokalizaci choroby. V případě lokalizovaných forem onemocnění (včetně postižení ipsilaterálních hilových a mediastinálních uzlin) při vyloučené vzdálené diseminaci je metodou volby chirurgické odstranění léze. V případě stopkatých endobronchiálně rostoucích lézí je kurativně rovnocennou, parenchym šetřící metodou endobronchiální odstranění tumoru laserem a instrumentariem (20). Pokud je prokázána generalizace do mediastinálních uzlin, zvažujeme adjuvantní chemoterapii, která je u atypických karcinoidů doporučována vždy od stádia IB, pokud je jí pacient schopen. U typického karcinoidu je adjuvance zvažována individuálně, protože typický karcinoid vykazuje vysokou odolnost vůči chemoterapii – napomoci mohou negativní prediktivní faktory, které by měl popsat patolog – invaze přes pleuru, angioinvasi, invaze do lymfatických kapilár či perineurální šíření (12). Generalizované onemocnění léčíme systémovou chemoterapií. Používané kombinace cytostatik jsou: platinový derivát + inhibitory topoisomeráz (nejčastěji etoposid), v druhé a vyšší linii lze použít i režim CAV (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin), frekvence odpovědi bývá ale nižší. Radioterapie bývá využívána spíše paliativně např. k ozaření kostních metastáz, neboť karcinoid (zejména typický) je poměrně radiorezistentní. K radikální radioterapii lze přistoupit u pacientů inoperabilních z interního nebo anesteziologického hlediska. V paliativní intenci lze podávat analoga somatostatinu (11, 16, 28). Jejich efektivita závisí na expresi somatostatinových receptorů (SSTR-2R) tumorem, která je variabilní a lze ji dobře stanovit výše zmíněnými zobrazovacími metodami. Větší expresi vykazuje zpravidla typický karcinoid, atypické formy mají tendenci receptory ztrácet, vykazují však vyšší chemo-

a radiosenzitivitu (19). V případech, kdy je tumor hormonálně aktivní a nelze jej radikálně odstranit, přistupujeme k farmakologické inhibici produkce hormonu, v případě ACTH ketokonazolem nebo metyraponem (16, 28). Na trhu se začínají objevovat nová farmaka, cílená na molekulárně biologické pochody karcinoidu, žádné z nich zatím ale v běžné praxi není dostupné. Jde o somatostatinová analoga s vázanými radionuklidy, dále mTOR inhibitory a antagonisty VEGF receptoru, která blíže zmíníme v závěru.

Překvapivý je vysoký výskyt nádorových duplicít i triplicít v souboru pacientů s atypickým karcinoidem. Vysvětlením může být genetická predispozice či důsledek pečlivé frekventní dispenzarizace, jen u části nemocných byla v předchorobí karcinoidu aplikována cytostatická léčba. Poslední možností je statistická chyba daná malou velikostí souboru.

Závěr

Prognóza karcinoidu plic je příznivější než ostatních plicních malignit. Individuálně je rozhodující staging a histologická klasifikace samotného tumoru, přičemž přežívání nemocných s atypickými formami je signifikantně nižší. Námi zjištěné údaje jsou v tomto ohledu konzistentní se světovou literaturou.

Hlavní léčebnou modalitou u obou forem karcinoidu, pokud to umožňuje stádium onemocnění, je chirurgická resekce tumoru, u atypických forem doplněna adjuvantní chemoterapií u stádia IB a vyšších. V případě typického karcinoidu je adjuvantní chemoterapie indikována individuálně s ohledem na jeho vysokou chemorezistenci a také celkový stav a životní prognózu nemocného. Na naší klinice jsme ji volili u osob s postižením mediastinálních uzlin (pTx, pN1–2). Endobronchiální výkon je alternativou pro nemocné se stopkatým typickým karcinoidem lokalizovaným centrálně s vyloučeným postižením mediastinálních uzlin. Vyžaduje pečlivou dispenzarizaci s kontrolními bronchoskopiemi a opakovanými histologickými odběry z původního lůžka tumoru. V případě generalizovaných forem je kromě systémové chemoterapie možnost využít somatostatinová analoga. Ve výhledu několika málo let by se na trhu měla objevit i řada nových farmak, zatím testovaných v rámci studií. Jde o mTOR inhibitory, které inhibují PI3K/Akt/mTOR signální dráhy vykazují vysokou míru odpovědi zejména co do stabilizace choroby (22, 30), dále monoklonální protilátky proti receptoru vaskulárního endoteliálního faktoru (např. bevacizumab) (31) nebo somatostatinová analoga s navázanými radionuklidy, které významně prodlužují dobu

do progresu (15, 23). Z těchto farmak mají zatím však indikační schválení jen mTOR inhibitory k léčbě pokročilých G1 a G2 NET tumorů pankreatu.

Dispenzarizace by rovněž měla rozlišovat individuální charakteristiku tumoru u daného jedince. Orientujeme se podle histopatologického nálezu – u typických forem lze volit dispenzarizační intervaly delší, pacienty s atypickým karcinoidem dispenzarizujeme po ukončení aktivní léčby pravidelně po 3 měsících jako ostatní plicní malignity. Volba zobrazovací metody by měla zohledňovat, zda tumor exprimoval somatostatinové receptory a akumulaci 18-fluordeoxyglukózy. Stanovení tumormarkerů může představovat přínos v diagnostice, více prospěšné se však jeví v dispenzární péči. Selhává zejména u časných, negeneralizovaných forem. Jako nejvýhodnější tumormarker se jeví chromogranin-A. Je však třeba zohledňovat jeho možnou falešnou pozitivitu např. vlivem renální insuficience nebo hypergastrinémie při užívání inhibitorů protonové pumpy. Ke zvýšení senzitivity doporučujeme stanovovat jak hodnoty chromograninu, tak i neuron-specifické enolázy a odpady kyseliny hydroxyindolové v moči. Větší výpovědní hodnotu má dynamika než absolutní hodnota.

Na možnost karcinoidu plic by neměl zapomínat též internista v diferenciální diagnostice některých endokrinopatií, jako Cushingova syndromu nebo akromegalie.

Ve srovnání s jinými dostupnými soubory pacientů podobné velikosti (např. 10, 27) vykazuje náš soubor významně vyšší průměrný věk pacientů, přestože věkové rozmezí se neliší. Shoda pak panuje co do výskytu generalizace do lokoregionálních uzlin a vzdálených metastáz i co do délky přežití a výskytu recidiv.

Literatura

1. Aguayo, Samuel M, et al. „Idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airways disease.“ *New England Journal of Medicine* 327.18 1992: 1285–1288.
2. Andrea S, et al. „Pulmonary carcinoid tumors“, *Breathe* 2006; 2(4): 323–331.
3. Aubry, Marie-Christine, et al. „Significance of Multiple Carcinoid Tumors and Tumorlets in Surgical Lung Specimens: Analysis of 28 Patients.“ *CHEST Journal* 131.6 2007: 1635–1643.
4. Baudin E, et al. „Impact of chromogranin A measurement in the work-up of neuroendocrine tumors.“ *Annals of oncology* 12.suppl 2 (2001): S79–S82.
5. Bertino, Erin M, et al. „Pulmonary neuroendocrine/carcinoid tumors.“ *Cancer* 115.19 (2009): 4434–4441.
6. Brambilla E, et al. „The new Health Organization classification of lung tumours.“ *European Respiratory Journal* 18.6 (2001): 1059–1068.
7. Churg, Ndrew, Martha L. Warnock. „Pulmonary tumorlet. A form of peripheral carcinoid.“ *Cancer* 37.3 (1976): 1469–1477.
8. Erasmus J.J. „Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using fdg-PET,“ *American Journal of Roentgenology*, 2012; 10(4): 199.

9. Ferdová E, Ferda J, et al. „Zobrazení karcinoidních nádorů pomocí PET/T s podáním 18F-fluorodihydroxyfenylalaninu.“ *Ces Radiol* 2013; 67(1): 52–58.
10. Fiala P, et al. „Bronchial carcinoid tumors: long-term outcome after surgery.“ *Neoplasma* 50.1 (2002): 60–65.
11. Granberg D, et al. „Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors.“ *Annals of oncology* 12.10 (2001): 1383–1391.
12. Ha, Sang Yun, et al. „Lung parenchymal invasion in pulmonary carcinoid tumor: An important histologic feature suggesting the diagnosis of atypical carcinoid and poor prognosis.“ *Lung Cancer* 2013.
13. Hage R., „Update in Pulmonary Carcinoid Tumors: A review article.“ *Annals of Surgical Oncology*, 2003; 10(6): 697–704.
14. Hamilton SR, Itonen LA, et al. „Pathology and genetics of tumors of the digestive system, Health Organization Classification of Tumors, Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System“. Lyon: IARC 2010.
15. Imhof, Anna, et al. „Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA] -TOC in metastasized neuroendocrine cancers.“ *Journal of clinical oncology* 29.17 (2011): 2416–2423.
16. Jett, James R, Laurie L. Carr. „Systemic Treatment of Advanced Lung Carcinoid Tumors“ *CHEST Journal* 143.4 (2013): 884–886.
17. Limper AH, et al. „The Cushing Syndrome Induced by Bronchial Carcinoid Tumors,“ *Ann Intern Med.* 1992; 117(3): 209–214.
18. Lubarsch O. „Veber den primären Krebs des Ileum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose,“ *Virchows Archiv*, vol. 3, pp. 280–317, 1888.
19. Meisinger, Quinn Colin, et al. „CT features of peripheral pulmonary carcinoid tumors.“ *American Journal of Roentgenology* 197.5 (2011): 1073–1080.
20. Neyman K, et al. „Endoscopic Treatment of Bronchial Carcinoids in Comparison to Surgical Resection: A Retrospective Study.“ *Journal of bronchology & interventional pulmonology* 19.1 (2012): 29–34.
21. Oberndorfer S. „Karzenoide tumoren des dunndarmes,“ *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie*, vol. 1, pp. 426–429, 1907.
22. Pavel Marianne E, et al. „Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIAN-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study.“ *The Lancet* 378.9808 (2011): 2005–2012.
23. Pešek M, Baum R, et al. Radiopeptidová terapie metastazujícího karcinoidu – první zkušenosti. *Stud. Pneumol. Phthisiol.* 2011; 71: 2.
24. Skříčková J, Kolek V. „Základy moderní pneumoonkologie,“ *Maxdorf*, 2012.
25. Travis WD, Brambilla E, et al. „Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.“ Lyon, France: IARC Press. 2004. Health Organization Classification of Tumours; vol 10.
26. Travis W. „Survival Analysis of 200 Pulmonary Neuroendocrine Tumors With Clarification of Criteria for Atypical Carcinoid and Its Separation From Typical Carcinoid.“ *American Journal of Surgical Pathology*: August 1998; 22(8): 934–944.
27. Vítek P, et al. „Registr neuroendokrinních nádorů (NET) v ČR po třech letech sběru dat.“ *Klin Onkol* 26.4 (2013): 271–280.
28. Vítek P. „Terapie karcinoidů a karcinoidního syndromu.“ *Farmakoterapie*: 2009: 1: 92–99
29. Health Organization. „International statistical classification of diseases and related health problems“. Vol. 1. Health Organization, 2004.
30. Yao, James C, et al. „Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low-to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study.“ *Journal of Clinical Oncology* 26.26 (2008): 4311–4318.
31. Yao JC, et al. „Improved progression free survival (PFS), and rapid, sustained decrease in tumor perfusion among patients with advanced carcinoid treated with bevacizumab.“ *J Clin Oncol* 23.16s (2005): 4007.
32. Zhu L, et al. „Pathological characteristic and clinical management of pulmonary carcinoid.“ *Chinese journal of lung cancer* 16.5 (2013): 246–251.

Článek přijat redakcí: 4. 7. 2014

Článek přijat k publikaci: 14. 8. 2014

MUDr. Ondřej Fischer

*Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP
a FN Olomouc*

*I. P. Pavlova 6, 772 00 Olomouc
Ondrej.Fischer@fnol.cz*
