

Karcinoidový syndróm – diagnostika a manažment

Soňa Kiňová, Michal Koreň

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava

Neuroendokrinné tumory (NET) tvoria skupinu relatívne raritných nádorov s odhadovanou incidenciou 5 až 8 prípadov na 100 000 obyvateľov. NET majú predominantne indolentný priebeh počas mnohých rokov. Symptomatickými sa stávajú pri náraste veľkosti, alebo keď metastazujú do pečene, pľúc, kostí a iných lokalít. Približne u 30–40% pacientov s NETom sa vyvinie karcinoidový syndróm s prejavmi ako sú bronchospazmy, hnačky a kŕče v bruchu, flush, cyanóza, pellagra. Biele plaky na povrchu endokardu a štruktúrach srdca sú charakteristické pre karcinoidovú chorobu srdca. Liečba pacientov s karcinoidovým syndrómom je rozmanitá z dôvodu nutnosti simultánne riešiť systémové nádorové ochorenie a prejavy karcinoidového syndrómu. Pozostáva z chirurgickej resekcie a debulkingu nádorovej masy, podávania somatostatínových analógov a peptidovej receptorovej rádionuklidovej terapie. Komplexná liečba vedie k predĺženiu prežívania pacientov ako aj ku zlepšeniu kvality ich života.

Kľúčové slová: neuroendokrinné nádory, karcinoidový syndróm, somatostatínové analógy, peptidová receptorová rádionuklidová terapia, biologická liečba.

Carcinoid syndroma – diagnosis and management

Neuroendocrine tumors (NETs, originally termed “carcinoids”) create a relatively rare group of neoplasms with an approximate incidence rate of 5 to 8 cases per 10 000 persons. NETs predominantly demonstrate indolent disease biology for many years. They become symptomatic when they are large enough or when they metastasize to the liver or the lungs, bones, or other sites. Roughly 30% to 40% of subjects with NETs develop carcinoid syndrome. Signs and symptoms of carcinoid syndrome are bronchospasm, flushing, diarrhea and cramping, cyanosis and pellagra. White plaque-like deposits on the endocardial surface of heart structures are characteristic for carcinoid heart disease. The treatment of patients with carcinoid syndrome is multi-faceted due to the necessity to manage simultaneously the systemic cancer disease as well as the signs of carcinoid syndrome and includes resection or debulking of tumor mass, biological treatment with somatostatin analogues and peptide receptor radionuclide treatment.

Key words: neuroendocrine tumors, carcinoid syndroma, somatostatin analogues, peptide receptor radionuclide treatment, biological treatment.

Úvod

Neuroendokrinné nádory (NEN) predstavujú heterogénnu skupinu nádorov vychádzajúcich z neuroendokrinných buniek. Najčastejšie sú lokalizované v tráviacom trakte a bronchopulmonálnom strome (1, 2). NEN na základe proliferáčného indexu a diferenciácie ich stratifikujeme na neuroendokrinné tumory (NET) a agresívnejšie neuroendokrinné karcinómy (NEC). Majú menlivý klinický obraz od incidentálneho odhalenia po endokrinné prejavy v závislosti od produkcie hormonálnych látok, ako napríklad karcinoidový syndróm či hypoglykémie. V minulosti boli považované za indolentné raritné tumory. Dnes vieme, že to tak nie je, pretože viac ako 50% nádorov má v čase stanovenia diagnózy metastázy, minimálne do lymfatických uzlín (2, 3). Viaceré štúdie de-

monštrovali nárast ročnej incidence, ktorá sa udáva 5–8 prípadov na 100 tisíc obyvateľov a rok. Najvyšší výskyt NENov je v oblasti tráviacieho traktu (67,5%). V rámci neho je najviac tumorov lokalizovaných v tenkom čreve (41,8%), v rekte (27,4%) a v žalúdku (8,7%). Naopak klesla incidencia apendikálnych karcinoidov z 35% na 12% a stúpol výskyt nádorov v bronchopulmonálnom systéme zo 14% na 25,6%.

5-ročné prežívanie v celej skupine pacientov bez ohľadu na primárnu lokalizáciu je 67,2%. 5-ročné prežívanie pri solitárnom nádore bez metastáz je 71% pri lokalizácii v apendixe, 73,5% pri lokalizácii v pľúcach, 88,3% pri rekte, 60% pri nádore lokalizovanom v tenkom čreve (3, 4, 5). Prvá literárna zmienka o karcinoide bola publikovaná v roku 1888 Lubarschom (6). Klasickú symptomatológiu karcinoidového

syndrómu opísal o 2 roky neskôr Ranson na prípade pacienta s hnačkou a s bronchiálnymi piskotmi, u ktorého boli potvrdené metastázy karcinoidu ilea do pečene (7). Pozitívna farbenia enterochromafínych buniek tráviaceho traktu striebrom bola publikovaná Gossetom a Masonom v roku 1907 (8). Objavenie sérotonínu v 1948 roku bolo nasledované sériou správ referujúcich o endokrinnom potenciáli, karcinoidov. V roku 1955 Page referoval o vysokej sekrécii metabolitu serotonínu v moči u pacientov s karcinoidom. Karcinoidový syndróm bol popísaný Pernowom a Waldenstromom v 1957 roku (9).

Symptomatológia karcinoidového syndrómu

Karcinoidový syndróm sa delí na typickú a atypickú variantu: typický, klasický karcinoidový syndróm tvorí asi 95 % prípadov a najčastejšími príznakmi sú flush (80 %), hnačka (76 %), kardiálne poškodenie pri fibróze endokardu (41–70 %), dušnosť, astma (25 %), pelagra (15 %). Atypický karcinoidový syndróm je menej častý, tvorí len 5 % prípadov a prejavuje sa prolongovaným flushom, lakrimáciou, bolesťami hlavy a bronchokonstrikciou (10, 11).

Patogenéza karcinoidového syndrómu

Patogenéza symptómov karcinoidového syndrómu nie je dodnes presne známa. V patogenéze klasického, typického karcinoidového syndrómu zohrávajú rolu serotonín, kalikreín, tachykiníny ako substancie P a neuropeptid K a prostaglandíny. Pri atypickom karcinoidovom syndróme zohráva úlohu 5-hydroxytryptofan, histamín a ďalšie aktívne peptidy. Karcinoid produkuje nadmerné množstvo serotonínu, ktorý sa spolupodieľa na vzniku tzv. karcinoidového syndrómu. Karcinoidový syndróm sa môže vyvinúť u 10 až 18 % pacientov s karcinoidným nádorom (10, 11).

Účinok serotonínu je prevažne lokálny, pôsobí ako neurotransmiter. Vo vysokej koncentrácii je však obsiahnutý aj v trombocytoch, čo môže pri nadmernom vyplavení serotonínu z trombocytov vyvolať systémový účinok. Známe sú dva fyziologické účinky serotonínu: ovplyvnenie pochodu v centrálnom nervovom systéme a stimulácia motility čreva. Za fyziologických okolností serotonín nemá významnejšiu úlohu v pochodoch gastrointestinálneho traktu. Účinkuje cez 7 typov receptorov pre 5-hydroxytryptamín (HTR). Typ 5-HT_{2beta} je lokalizovaný v kardiovaskulárnom systéme, v tráviacom trakte, v kostiach a v centrálnom nervovom systéme (CNS). Serotonín má mitogénny efekt na fibroblasty, hladké svalové bunky, osteoblasty ako aj endoteliálne bunky. V etiopatogenéze flushu zohráva dôležitú úlohu aj kalikreín-kinínový systém. Metastázy v pečeni obsahujú množstvo kalikreínogénu alebo kalikreínu a enzýmov kalidínu a bradykinínu, uvoľňujúcich v plazme kinín z kininogénu. Bradykinín vyvoláva flush a je tiež zodpovedný za vznik bronchokonstrikcie a kontrakcie črevných klučiek. Pod vplyvom katecholamínov dochádza k zvýšenému uvoľňovaniu kalikreínogénu z nádorových buniek (12). Pri karcinoide žalúdka sa na vzniku flushu spolu podieľa aj zvýšená sekrécia histamínu.

Patogenéza srdcového postihnutia tiež nie je presne definovaná. Dochádza k vzniku endokardiálnej fibrózy, ktorá vedie k postihnutiu chlopňového aparátu. Etiologicky prichádzajú do úvahy účinky zvýšenej hladiny serotonínu, bradykinínu a cytokínov v sére, ktoré sú spúšťacími

faktormi fibrogenézy endokardu. TGF beta je zodpovedný za depozíciu plaku na endokarde a pulmonálnej artérii. Kardiálne a pľúcne prejavy napriek skutočnosti, že bývajú zriedkavejšie, často skracujú život pacienta. Medián prežívania pacientov s karcinoidovým syndrómom je 38 mesiacov od prvej epizódy flushu, s redukciami na 13 mesiacov, ak je odpad 5-HIAA v moči nad 250 umol/ 24 hodín a na 11 mesiacov pri neresekovateľných tumoroch (12).

Duodenálny vred vzniká na podklade zvýšeného uvoľňovania histamínu v žalúdku s následnou hypersekréciou kyseliny chlorovodíkovej a venostázy v splachnickej oblasti (13). Až 60 % pacientov s karcinoidom býva asymptomatických. Súvisí to so skutočnosťou, že hormonálne látky uvoľňované nádorom sa pri prvom prechode cez pečeň inaktivujú. Ku klinicky manifestným prejavom syndrómu preto dochádza v prítomnosti metastáz v pečeni, alebo ak je nádor lokalizovaný mimo gastrointestinálny trakt a uvoľňované hormonálne látky a pôsobky sú vyplavované priamo do cirkulácie – napríklad pri nádoroch v ováriu, testes alebo v pľúcach.

Klasický karcinoidový syndróm zahŕňa vazomotorické, kožné, gastrointestinálne a kardiálne prejavy.

Kožné príznaky: sú flush, telenagiektázie, pelagra a hyperkeratóza. Flush sa vyskytuje asi u 80 % pacientov s karcinoidovým syndrómom. Môže byť vyvolaný stresom, fyzickou námahou, ale aj konzumáciou čokolády, alkoholu, orechov, syra s modrou pliesňou, banánov. Rozlišujeme štyri typy flushu: a) difúzny erytematózny flush, b) fialový flush, c) prolongovaný flush, d) jasný, červený, bodkovitý flush.

Gastrointestinálne príznaky: sa vyskytujú asi v 75 %, objavujú sa často v spojení s flushom. Hnačka je epizodická, vodnatá, spojená s kolikovitými bolesťami brucha. Frekvencia môže byť veľmi vysoká – až 20x do dňa. Pri vzniku hnačky zohráva hlavnú úlohu serotonín, jeho antagonist metysergid účinne kontroluje tento symptóm. Môže byť prítomná steatorea a malabsorbčný syndróm (9, 11).

Respiračné príznaky: prebiehajú pod obrazom bronchospazmu až astmatického záchvatu, ktorý môže vyústiť do asfyxie. Astmatické ataky sa zvyčajne objavujú počas flushu, na ich vzniku sa spolu podieľa výdaj nadmerného množstva serotonínu a bradykinínu do krvi. Postihujú asi 25–30 % pacientov s karcinoidovým syndrómom.

Kardiálne príznaky: poškodenie srdca pri karcinoide prvý raz opísal Cassidy. Incidencia kardiálneho poškodenia detekovaného pri echokardiografickom vyšetrení kolíše medzi 60–70 % a zahŕňa zmeny na endokarde, trikuspidálnej a pulmonálnej chlopni, zväčšenie pravých srdcových oddielov a paradoxný pohyb septa. Tri najčastejšie srdcové poškodenia sú tvorené trikuspidálnou insuficienciou, pulmonálnou insuficienciou a trikuspidálnou stenózou. Kardiálne príznaky sa objavujú až v neskorých fázach ochorenia a zmeny sú ireverzibilné. Až polovica pacienta s maligným karcinoidom zomiera na pravostranné srdcové zlyhanie. Zdá sa, že nie je vzťah medzi závažnosťou kardiálneho poškodenia a prítomnosťou ostatných symptómov ako sú flush a hnačka, alebo dĺžkou a rozsahom nádorového ochorenia (11, 12, 13, 14). Karcinoidové srdce sa prejavuje zvýšenou náplňou jugulárnych vén a prítomnosťou systolického šelestu nad pulmonálnou a trikuspidálnou chlopňou, pravostranným srdcovým zlyhávaním (venostáza v pečeni a v tráviacom trakte, ascites, edémy dolných končatín, zhoršenie renálnych funkcií).

Existujú 3 typy kardiálneho poškodenia srdca pri karcinoidovej chorobe.

- I. typ zahŕňa kardiálne poškodenie na základe stimulačného účinku serotonínu ako aj ďalších hormonálnych komponentov na myokard. Zlyhanie srdca u tohto typu nereaguje na digitális a k zmiereniu príznakov zlyhávania dochádza pri poklese serotoninémie či už medikamentóznou terapiou alebo odstránením nádorovej masu produkujúcej serotónin.
- II. typ je charakterizovaný metastatickým postihnutím myokardu a perikardu. Metastázy v svalovine srdca môžu mať proarytmogénny účinok.
- III. typ je najčastejší, je spôsobený serotonínom a vedie ku chlopňovým chybám. Ľavostranné postihnutie chlopní a angína pectoris asociovaná s koronárnymi vazospazmami sa vyskytuje u 10 % pacientov. Lézie v ľavom srdci sa nachádzajú u pacientov s defektom atriálneho alebo ventrikulárneho septa.

Karcinoidový syndróm výrazne skrakuje prežívanie. Až 50 % pacientov zomiera na pravostranné zlyhanie. 2-ročné prežívanie sa udáva pri konzervatívnej liečbe 8 %, u pacientov po náhrade postihnutej chlopie 40 %. Väčšina pacientov s postihnutím srdca má prejavy pravostranného srdcového zlyhania na podklade dysfunkcie pulmonálnej a trikuspidálnej chlopie. Vo veľkej štúdii z USA malo 97 % pacientov zo 74 postihnutie trikuspidálnej chlopie: 90 % malo strednú až ťažkú trikuspidálnu insuficienciu, menší počet mal súčasne trikuspidálnu stenózu. Postihnutie pulmonálnej chlopie: 88 % pacientov, z toho 81 % – pulmonálnu regurgitáciu a 53 % pulmonálnu stenózu. Len 7 % malo ľavostranné srdcové postihnutie, ľahkú až strednú mitrálnu regurgitáciu; systolická funkcia ľavej komory bola v norme (11, 13).

Diagnostika: Ako relatívne raritná diagnóza patria NENy medzi ochorenia, pri ktorých sa nerealizuje skrining a preventívne opatrenia. Pri stanovení diagnózy NET vychádzame z anamnestických údajov pacienta, klinických prejavov, fyzikálneho vyšetrenia, laboratórnych parametrov a výsledkov zobrazovacích modalít.

Inštrumentálne a zobrazovacie diagnostické metodiky.

- a) Endoskopické vyšetrenia tráviacej trubice: gastrofibroskopia, duodenoskopia a jejunoskopia, kolonoskopia, rektoskopia, endoskopická ultrasonografia, kapsulová endoskopia. Pri pľúcnych NEToch je dôležitou diagnostickou metódou bronchoskopické vyšetrenie.
- b) Z rádiodiagnostických vyšetrení využívame CT a HRCT hrudníka, CT a MR enteroklýzu, irigografiu alebo kolonografiu.

CT vyšetrenie predstavuje základnú rádiologickú metódu na primárnu diagnostiku NEN, staging, sledovanie po operačnom výkone a na monitoring účinnosti liečby.

Ultrasonografia (USG) sa vykonáva ako iniciálna diagnostika metastáz v pečeni, a USG s kontrastom je excelentná metodika na charakterizovanie pečenných lézií porovnateľná s CT a MR. USG je rovnako metódou voľby na vykonanie cieľenej biopsie z ložísk v abdominálnej dutine na histologické vyšetrenie. CT-navigovaná biopsia je indikovaná na biopsiu ložísk v hrudníku a v kostiach. Endoskopická ultrasonografia

(EUS) je najsenzitívnejšou metódou na diagnostiku pankreatického NET a tiež umožňuje cieľnú biopsiu z ložiska (5, 11).

Scintigrafické zobrazovacie metódy:

Pozitronová emisná tomografia s computerovou tomografiou (PET/CT) s 68Ga-DOTA-somatostatinovým analógom má najvyššiu senzitivitu na zobrazenie väčšiny typov NET a je indikovaná na staging, predoperačné zobrazenie a restaging. Umožňuje zobrazit' aj malé nádory, metastázy v lymfatických uzlinách a v kostiach. Lokalizácia primárneho nádoru sa darí v 60–86 % prípadov, prítomnosť metastatických ložísk v 86–95 %. Výnimku tvoria inzulinómy, kde je senzitivita len okolo 45–60 %. Senzitívnejším vyšetrením pre neuroendokrinné nádory hlavy a krku je PET CT so špecifickým prekursorom: 11C-5-hydroxy-L-tryptofán 18F-FDOPA-PET. Pozitronová emisná tomografia – PET/CT s 18-fluorodexoxyglukózou nie je dostatočne senzitivnou modalitou pri dobre diferencovaných NEN, má naopak vysokú senzitivitu pri zle diferencovaných neuroendokrinných karcinómoch. Pozitívny nález pri 18 FDG PET/CT indikuje horšiu prognózu (11, 17).

- c) Biopsia: Cieľná biopsia z primárneho alebo metastatického ložiska, histologizácia a následná klasifikácia nádoru, vrátane gradingu a stagingu.
- d) Pri diagnostike karcinoidovej choroby srdca zohráva kľúčovú úlohu echokardiografické vyšetrenie s dopplerom zamerané na postihnutie endokardu a chlopní (najmä pulmonálnej a trikuspidálnej), a na známky pravostrannej srdcovej insuficiencie.

Skrining kardiálneho postihnutia

Bazálny skrining – 12 zvodové ekg a rtg hrudníka majú len obmedzený význam. 30–50 % ekg kriviek je normálnych. Nešpecifické zmeny ST segmentu a sínusová tachykardia sú najčastejšími prejavmi. Príležitostne nachádzame P pulmonale alebo kompletnú blokádu pravého Tawarovho ramienka (RBBB). Rtg hrudníka je v 50 % prípadov normálny. Prínosom v diagnostike je transtorakálna echokardiografia. Moyssakis vo svojej práci našiel pri echokardiografickom vyšetrení postihnutie srdca u 45 % pacientov s karcinoidovým syndrómom. Z postihnutých pacientov až 90 % malo skrátené, zhrubnuté a nepohyblivé cípy trikuspidálnej chlopie. U všetkých bola prítomná trikuspidálna regurgitácia stredného až ťažkého stupňa, aj trikuspidálna stenóza stredného stupňa. Postihnutie pulmonálnej chlopie zistil u polovice pacientov, pričom dominovala regurgitácia nad stenózou. Napriek tomu, že postihnutie pravých srdcových oddielov je pravidlom pri karcinoidovom syndróme, viacerí autori popisujú poškodenie chlopní ľavého srdca, ako aortálnu a mitrálnu regurgitáciu (14, 17).

Z biochemických markerov má stanovenie hladiny nátriuretického peptidu (NT-proBNP) vysokú senzitivitu a špecifitu, je dobrým predikčným faktorom srdcového prežívania pacientov. Pacienti s karcinoidovou chorobou srdca majú 10-násobne zvýšenú koncentráciu 5-HIAA v 24hodinovom moči. Predpokladá sa pozitívna korelácia medzi koncentráciou 5-HIAA v moči a progresiou ochorenia. U pacientov s obojstranným postihnutím srdca sú hodnoty 5-HIAA vyššie ako sú u pacientov s interatriálnym shuntom.

Laboratórna diagnostika:

- a) Stanovenie kyseliny 5-hydroxyindolactovej v moči (5-HIAA): sérotonín sa metabolizuje na kyselinu 5-hydroxyindolactovú (5-HIAA), ktorá sa vylučuje obličkami. Až 75 % pacientov s karcinoidným syndrómom vylučuje močom viac ako 50 mg 5-HIAA za 24 hodín. Špecifickosť vyšetrenia je za dodržania podmienok zberu moču prakticky stopercentná. Podmienky zberu moču: vylúčiť zo stravy banány, kofeín, orechy, avokádo, melón, slivky, kakao, syry s plesňou, z liekov paracetamol, kyselinu acetylsalicylovú, inhibítory monoaminooxidázy (20).

Pri karcinoidovej chorobe srdca je indikované vyšetrenie hladiny – N-terminal pro-brain natriuretického peptidu (NT-pro-BNP), ktoré má vysokú senzitivitu a špecifitu (87–90 %) v predikcii CHD u pacientov s NET a koreluje s prežívaním pacientov (11, 20).

- b) Nádorové markery: Dnes je markerom 1. voľby stanovenie hladiny chromogranínu A. Je samostatným prognostickým faktorom nakoľko jeho vzostup hovorí o recidíve alebo progresii ochorenia. V rámci diferenciálnej diagnostiky je nutné si uvedomiť, že k zvýšeniu hladiny CGA vedie aj užívanie blokátorov protónovej pumpy, chronická atrofická gastritída, nešpecifické zápaly čreva, gravidita, renálna insuficiencia či myastenien gravis (11, 20).

Terapia

Algoritmus liečby pacienta s karcinoidovým syndrómom vyžaduje multimodálny prístup. Európska asociácia neuroendokrinných tumorov (ENETS) odporúča liečbu neuroendokrinných nádorov indikovať nielen podľa klasifikácie TNM, ale aj podľa štádia ochorenia. Zahrňuje chirurgickú a systémovú liečbu.

Chirurgická liečba: indikovaná je resekcia primárneho nádoru a metastáz. Rozsah chirurgického výkonu je vzhľadom na rozdielnu prognózu závislý od primárnej lokalizácie tumoru. Pokiaľ nie je možná resekcia celého tumoru alebo metastáz, prístupuje sa k „debulking“ terapii – embolizácii, chemoembolizácii, aplikácii koncentrovaného etanolu alebo 50% kyseliny octovej do metastatických ložísk.

Systémová liečba NEN pozostáva z biologickej liečby, cielenej liečby a chemoterapie.

Biologická liečba zahŕňa liečbu somatostatínovými analógmi (SSA) a interferónom alfa.

SSA sú indikované na liečbu symptómov spôsobených nadprodukciou hormonálne aktívnych látok nádormi akými sú karcinoidový syndróm a syndrómy patriace k duodenálnemu alebo pankreatickému funkčnému NET (16, 18). SSA sú indikované aj pre svoje antiproliferatívne účinky na nádorovú bunku, ktoré boli potvrdené klinickými štúdiami PROMID (Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective Randomized Study of the Effect of Octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors) a CLARINET (randomizovaná, 2-slepá, placebom kontrolovaná štúdia Lanreotidom navodená antiproliferatívna odpoveď u pacientov s enteropankreatickými tumormi). Oktreotid LAR je registrovaný na midgut NETy a NETy neznámej primárnej lokalizácie, lanreotide autogel je registrovaný na intestinálnu, pankreatickú NETy a NETy neznámeho origa (11). Oktreotid je dostupný ako krátko

účinkujúca subkutánna forma a ako dlhodobu účinkujúcu injekciu na i. m. podanie (oktreotid LAR 10, 20, a 30 mg). Lanreotid je dostupný len vo forme dlhodobu účinkujúcej injekcie v dávke 60 alebo 120 mg, aplikuje sa subkutánne raz za 28–56 dní. V prípadoch refraktérneho karcinoidového syndrómu alebo nekontrolovaných iných špecifických symptómov (hnačka...) môžu byť SSA podávané v dávke vyššej ako odporúčená dávka alebo skrátením intervalu podávania zo 4-týždňového na 3 alebo 2 týždne alebo navýšením dávky. Alternatívne ak potrebujeme okamžitý efekt „rescue“, môžeme podať oktreotid 100–200 µg s. c. (11, 18).

Liečba interferónom: IFN-α2b je v Európe registrovaný na liečbu NET-ov asociovaných s karcinoidovým syndrómom, funkčných pankreatických NETov na zlepšenie syndrómov z nadprodukcie amínov a peptidov. Vo všeobecnosti sa používa ako pridaná liečba u refraktérneho karcinoidového syndrómu alebo ak SSA nie sú preferovanou voľbou alebo sa zle tolerujú (5, 11, 18).

Cielená liečba

Nové ciele liečivá ako inhibítor m-tor (mammalian target of rapamycin inhibitor) everolimus a inhibítor tyrozín kinázy sunitinib sú registrované na liečbu pokročilých NET-ov. Everolimus zlepšuje symptómy z endokrinnnej nadprodukcie. Podáva sa v dávke 10 mg/denne p. o. Nežiaduce účinky môžu viesť k prerušeniu liečby u 17–25 % pacientov a k redukcii dávky u 60 % pacientov na 5 mg/denne alebo 5 mg ob deň. Liečba musí byť prerušená 2 týždne pred chirurgickým výkonom, ideálne je 3 až 4 týždne a 2 týždne po výkone. Everolimus sa podáva v monoterapii alebo v kombinácii s analógom somatostatínu – u pacientov s pokročilým/metastatickým ochorením (štúdia RADIANT-2, 3) (18).

Systémová chemoterapia

Efektivita systémovej chemoterapie u dobre diferencovaných NETov (G1) je nízka, s klinickými odpoveďami menej ako 15 %. Preto je indikovaná na liečbu metastatických NET-ov G2 a NEC-ov G3 akejkoľvek lokalizácie. Streptozotocín a 5-FU alebo doxorubicín sa používajú pri nádoroch s nízkym proliferárnym indexom (Ki67 < 20 %). Protinádorové lieky (kapecitabín, dakarbazín, 5-fluorouracil a temozolomid) ako monoterapia alebo v kombinácii sa využívajú u pacientov pri progresii ochorenia (G1 a G2) po vyčerpaní iných možností liečby. Nepreukázali významné zlepšenie prežívania bez progresie alebo celkového prežívania. Chemoterapeutické režimy s oxaliplatinou sa zvažujú u dobre diferencovaných NETov ako záchranná liečba. Systémová chemoterapia (kombinácia streptozotocínu a fluorouracilu/doxorubicínu alebo temozolomidu v monoterapii alebo v kombinácii s kapecitabínom) je indikovaná u pacientov s inoperabilnými progredujúcimi hepatálnymi metastázami G1 a G2 NET-ov. Pri neuroendokrinných karcinómoch (NEC G3) je indikovaná kombinácia etopozidu a cisplatina (19).

Rádionuklidová terapia PRRT (peptid receptor radionuclide therapy): je indikovaná v 2. línii po zlyhaní medikamentózne liečby. Používa sa 90Y-DOTA-oktreotid alebo 177Lu-DOTA-oktreotate. Rádiofarmakum sa vychytáva cielene v mieste nádoru. Podmienkou na indikáciu je dostatočná hustota somatostatínových receptorov 2. typu

pri somatostatínovej receptorovej scintigrafii a Ga68 DOTATOC PET/CT. Liečba vedie k symptomatickému zlepšeniu u pacientov s pokročilým ochorením. Zmiernenie symptómov je v 80–100%, objektívna odpoveď – regresia nádoru je medzi 20–40%. Lepšia odpoveď je u pankreatických NETov v porovnaní s nádormi čreva (11, 17).

Symptomatická liečba karcinoidového syndrómu: je indikovaná u pacientov, kde podávanie SSA nevedlo k dostatočnej úprave syndrómu. K dispozícii sú: kortikosteroidy, ktoré inhibujú účinok kalikreínu a bránia vzniku bradykinínu, podávame prednizon v dávke 20–40 mg/denne, ďalej antagonisti sérotonínu: cypheptadín 6–30 mg/denne, metylsergid 3–8 g/denne, antagonisti 5HT₃ receptorov: alosentron 2 mg 2x/denne (9, 11).

Terapia pacientov s karcinoidovou chorobou srdca

Pacienti s kardiálnym postihnutím majú podstatne vyššie cirkulujúce koncentrácie serotonínu a pokročilejšie ochorenie. Liečba sa delí na: terapiu pravostranného srdcového zlyhávania, farmakoterapia na redukcii sekrécie 5-HIAA, chirurgická/intervenčná terapia chlopňových chýb. Liečba srdcového zlyhávania pozostáva z reštrikcie soli, podávaní diuretik a v indikovaných prípadoch aj digoxínu.

Chirurgická a intervenčná liečba

U vybraných pacientov balónová valvuloplastika prináša symptomatické zlepšenie u pacientov s trikuspidálnou a pulmonálnou stenózou, napriek tomu, že môže dôjsť k recidíve.

Chirurgická náhrada chlopne je indikovaná u pacientov s pravostranným srdcovým zlyhaním.

Väčšina pacientov s karcinoidovou chorobou srdca zvyčajne zomrie skôr na pravostranné srdcové zlyhanie na podklade ťažkej trikuspidálnej regurgitácie než na karcinomatózu.

Aj pri metastatickom postihnutí pečene by pacient mal dostať šancu na výmenu chlopne. Metastázy bývajú najčastejším dôvodom na zamietnutie operačného výkonu.

Indikácia na výmenu chlopne by mala byť čo najskôr po vzniku kardiálnych symptómov, nakoľko odklad môže viesť k zhoršeniu pravostranného srdcového zlyhania a zvýšeniu operačného rizika (11, 16, 20).

Náhrada trikuspidálnej chlopne však nie je jednoduchá, nakoľko cípy a endokard sú výrazne tuhé a je veľký predpoklad, že zostane istý stupeň stenózy aj po náhrade. Prebiehajú debaty o optimálnom chirurgickom riešení pulmonálnej chlopne; valvektómii alebo náhrade chlopne.

Napriek tomu, že počet operovaných pacientov bol nízky – náhrada pulmonálnej chlopne redukuje riziko pooperačnej dilatácie pravého srdca (20).

V perioperačnej príprave je nutné podávať kontinuálne oktreotid v infúzii (50–100 µg/h, alebo viac), začína sa minimálne 2 hodiny pred operáciou a pokračuje nasledujúcich 48 hodín s pomalou redukcii dávky pred vysadením. Infúzia s oktreotidom redukuje uvoľňovanie serotonínu, čím redukuje perioperačné komplikácie ako hypotenzia, karcinoidová kríza a smrť pacienta. Antihistaminiká sa podávajú ako prevencia vzniku flushu a bronchospazmu, kortikoidy redukovávajú produkciu bradykinínu. Počas operácie sa odporúča minimalizovať podávanie liečiv ako opioidy, dopamín, adrenalin, noradrenalin, myorelaxans atracurium, nakoľko môžu viesť k uvoľneniu vazoaktívnych látok nádorom a zvýšiť riziko vzniku karcinoidovej krízy (11).

Záver

GEP NEN-y patria medzi pomaly rastúce nádory, vyžadujúce multidisciplinárny prístup ako v diagnostike tak a v terapii. Prežívanie a kvalita života pacientov s karcinoidovým syndrómom závisí od včasnej a cielenej liečby ušitej na mieru pacienta (5, 11).

LITERATÚRA

- Lawrence B, Gustafsson BI et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011; 40(1): 1–18.
- Boyar Cetinkaya R, Aagnes B, Thiis-Evensen E et al. Trends in Incidence of Neuroendocrine Neoplasms in Norway: A Report of 16,075 Cases from 1993 through 2010. *Neuroendocrinology.* 2017; 104(1): 1–10.
- Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer.* 2008; 113(10): 2655–2664.
- Dasari A, Shen C, Halperin D et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017; 3(10): 1335–1342.
- Kieran AC, Kidd M, Bodec L et al. Neuroendocrine Neoplasms of the Small Bowel and Pancreas. *Neuroendocrinology* 2020; 110: 444–476.
- Lubarsch O. Über den primären Krebs des Ileum, nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose. *Virchow's Arch.* 1888; (111): 280–317.
- Ranson WB. A case of primary carcinoma of the ileum. *Lancet* II, 1890: 1020–1022.
- Gosset A, Masson P. Tumeur endocrines de l'appendice. *Presse Med.*, 1914; (22): 237–240.
- Kišňová S, Bulas J, Murín J et al. Postihnutie endokardu pri malígnom karcinoid. *Kardiológia.* 2001; (10)2: 79–82.
- Feldman JM. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. *Curr. Probl. Surg.*, 1989 (26): 835–858.
- Glasberg SM, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid Heart Disease – From Pathophysiology to Treatment. "Something in the Way it moves". *Neuroendocrinology* 2015; (101): 263–273.
- Memon MA, Nelson H. Gastrointestinal carcinoid tumors. Current management strategies. *Dis. Colon. Rectum.* 1997; 9(vol. 40): 1101–1118.
- Connolly HM, Hartzell VS, Mullany JCh et al. Carcinoid heart disease: Impact of Pulmonary valve replacement in right ventricular function and remodeling. *Circulation.* 2002; (106) suppl. I: 51–56.
- Moyssakis IE, Rallidis LS, Guida GF. Incidence and evolution of carcinoid syndrome in the heart. *J. heart Valve Dis.*, 1997; 6(6): 625–630.
- O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G et al. Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability and tolerance. *Cancer* 2000; 88(4): 770–776.
- Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology* 2017; 105: 201–211.
- Sundin A, Arnold B, Baudin E et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Methods. *Neuroendocrinology* 2017; 105: 212–244.
- Pavel M, Valle JW, Eriksson B et al. The ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy – Biotherapy and Novel Targeted Agents. *Neuroendocrinology* 2017; 105: 266–280.
- Carbonero G, Rinke RA, Valle JW et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy – Chemotherapy. *Neuroendocrinology* 2017; 105: 281–294.
- Davar J et al. Diagnosing and Managing Carcinoid heart disease in patients with Neuroendocrine tumors. *JACC.* 2017.