

## Laboratórna diagnostika:

a) Stanovenie kyseliny 5-hydroxyindolooctovej v moči (5-HIAA): sérotonín sa metabolizuje na kyselinu 5-hydroxyindolooctovú (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 monoaminoxidázy (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 myastenica gravis (11, 20).

## Terapia

Algoritmus liečby pacienta s karcinoidovým syndrómom vyžaduje multimodalitný 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, cieľenej 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 intestinálne, pankreatické NETy a NETy neznámeho origa (11). Oktreotid je dostupný ako krátko

účinkujúca subkutánna forma a ako dlhodobou účinkujúca injekcia na i. m. podanie (oktreotide LAR 10, 20, a 30 mg). Lanreotid je dostupný len vo forme dlhodobou 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-α 2b 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).

## Cieľená liečba

Nové cieľené 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 proliferáčnym 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 streptozotocín a fluorouracil/doxorubicín alebo temozolomid 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 etopozid a cisplatina (19).

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