

Neuroendokrinní nádory žaludku

Oldřich Louthan

IV. interní klinika Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta UK, Praha

Článek uvádí přehled současných poznatků o žaludečních neuroendokrinních nádorech. Jde o heterogenní skupinu zahrnující 3 typy, které se odlišují svým biologickým chováním a léčebným přístupem. Typ 1 vzniká na podkladě chronické korporální atrofické gastritidy, je relativně málo maligní, léčba spočívá v endoskopickém odstranění drobných nádorů, u větších lézí či infiltrativních forem je nutná resekce žaludku, výjimečně gastrektomie. Typ 2 vzniká v rámci Zollinger-Ellisonova syndromu. Oba uvedené typy jsou gastrin-dependntní. Naproti tomu typ 3 je solitární nádor, vznikající bez závislosti na gastrinu, jeho maligní potenciál je značný. Nádor nutno léčit chirurgicky, u pokročilých forem je nezbytná paliativní terapie.

Klíčová slova: žaludeční neuroendokrinní neoplazie, gastrin, chromogranin A, grading.

Gastric neuroendocrine neoplasms

The paper presents recent opinions on gastric neuroendocrine neoplasms. This is a heterogeneous group including three types that distinguish in their biological behaviour, and require different therapeutical approach. Type 1 arises in setting of chronic corporal atrophic gastritis, malignant potential of this type is lower, this type 1 tumour may be treated with endoscopic removal of multiple small tumour lesions. Gastric resection is indicated in larger lesions with infiltrative pattern of growth. Gastrectomy is rarely indicated. Type 2 arises as consequence of Zollinger-Ellison syndrome. Both above-mentioned type are gastrin-dependent. Type 3 is a solitary, gastrin-independent tumour with higher malignant potential. Surgery is treatment of choice, palliative therapy is indicated in advanced, generalized cases.

Key words: gastric neuroendocrine neoplasms, gastrin, chromogranin A, grading.

Onkologie 2012; 6(6): 313–314

Úvod

Neuroendokrinní nádory jsou heterogenní skupinou nádorů, vyznačujících se nižším maligním potenciálem, zhruba čtvrtina je endokrinně funkčních, tedy způsobilých vyvolat typické klinické projevy podmíněné nadprodukcí biologicky aktivních substancí, např. serotoninu či neuropeptidů. Nová klasifikace dle ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) z roku 2011 nazývá tuto entitu souhrnně neuroendokrinní neoplazie (NEN) (1, 2, 3). Ty se dále dělí na nádory s nízkou proliferační aktivitou (měřeno proliferačním indexem Ki67), kdy Ki67 do 2 % včetně představuje grade 1 (G1). Tyto nádory se nazývají neuroendokrinní tumory (NET). Neuroendokrinní tumory jsou označovány i G2 nádory s Ki67 3–20 %. Naproti tomu se neoplazie s vyšší proliferační aktivitou Ki67 > 20 % nazývají neuroendokrinní karcinomy (NEC), jde o malobuněčný nebo velkobuněčný typ (viz tabulka 1). S použitím této nomenklatury je nutno hodnotit i neuroendokrinní neoplazie žaludku (GNEN). U GNEN lze s výhodou používat i starší Rindiho klasifikace, při respektování nové nomenklatury.

Přehled neuroendokrinních neoplazií žaludku

Žaludeční neuroendokrinní neoplazie představují 10–30 % ze všech neuroendokrinních neoplazií (4).

Dle Rindiho klasifikace je **typ 1** nejčastějším, vzniká na podkladě difúzní korporální atrofické gastritidy s hypaciditou, event. anaciditou, což vede fenoménem zpětné vazby k hypergastrinémii. Gastrin má trofický efekt na žaludeční ECL buňky s jejich následnou hyperplazií a pozdější transformací v nádorové karcinoidové buňky (5, 6). Vzhledem k atrofické gastritidě, která stojí na počátku vývojového procesu karcinoidu, není u pacientů s typem 1 GNEN překvapující častá přítomnost perniciozní anémie. Typ 1 je dobře diferencovaným nádorem, většinou G1, jde o drobné, multifokální léze, s tendencí k recidivám, vzhledem k perzistující základní poruše. Onemocnění postihuje většinou ženy. Maligní potenciál tohoto typu je poměrně nízký, dlouhodobá prognóza je dobrá (tabulka 2).

Typ 2 je vzácný nádor vznikající sekundárně u Zollinger-Ellisonova syndromu (ZES), mívá grading G1 nebo G2. Nádor je často součástí mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN1) (7).

Typ 3 je izolovaný nádor, vznikající bez vlivu hypergastrinémie. Vytváří větší nádorová ložiska s invazivním charakterem růstu, nádor je často solitární. V době diagnózy je nádor nezářídka generalizovaný, s metastázami na peritoneu a/nebo v játrech. Grading nádoru je G3. Nádory s G3 gradingem se podle nové nomenklatury nazývají neuroendokrinní karcinomy. Dle ENETS Guidelines z 2011, patří typ 3 k těmto G3 nádorům (8).

Symptomatologie

Symptomatologie typu 1 GNEN je nepříznivá, u části nemocných je nádor asymptomatický, zjištěn náhodně, jindy jde o neurčitě dyspeptické obtíže, pětina nemocných uvádí mírné tlakové bolesti v epigastriu. V případě opakovaných drobných krvácení může být přítomna i sideropenická anémie. U části nemocných je v důsledku chronické atrofické gastritidy přítomna perniciozní anémie. Správná diagnóza nádoru může být proto

Tabulka 1. Grading neuroendokrinních neoplazií

Grading	Mitotický index 10 HPF	Proliferační index Ki67 (%)	ENETS klasifikace 2010
G1	1	≤ 2	NET G1 (karcinoid)
G2	2–20	3–20	NET G2
G3	> 20	> 20	NEC G3 velkobuněčný či malobuněčný typ

HPF = high power field = 2 cm²; nejméně 40 polí hodnocených v oblasti nejvyšší mitotické aktivity; index Ki67 (hodnoceno s použitím MIB1 protilátky)

Tabulka 2. Tři typy žaludeční neuroendokrinních neoplazií

	Typ 1	Typ 2	Typ 3
Procento zastoupení (%)	70–85	5–6	14–20
Charakteristiky	< 1–2 cm, multifokální, polypoidní	< 1–2 cm, multifokální, polypoidní	Solitární, > 2 cm, exulcerace
Základní příčina	Difúzní korporální atrofická gastritida s hypergastrinemií	ZES/MEN1 hypergastrinemie	Izolovaný nádor gastrin-independentní
Histologie	NET G1	NET G1/G2	NEC G3
Hladina sérového gastrinu	↑	↑	Normální
Žaludeční pH	↑↑	↓ ↓	Normální
Metastázy (%)	2–5	10–30	50–100
Úmrtí v důsledku tumoru (%)	0	< 10	25–30

opožděná, i když vzhledem k nízkému malignímu potenciálu jsou nádory obvykle zjištěny jako lokalizované (9).

U typu 2 je symptomatologie určována Zollinger-Ellisonovým syndromem, který může být součástí mnohočetné endokrinní adenomatózy MEN1.

Typ 3 je značně maligní, solitární nádor, bez přítomnosti hyperacidit a hypergastrinemie, symptomy lokalizovaných lézí jsou vágní, u generalizovaných nádorů jde o obecné projevy generalizované malignity s hubnutím, bolestmi břicha, krvácením do zažívacího traktu, anemií, nálezem hepatomegalie apod.

Všechny tři typy jsou většinou endokrinně nefunkční, nevyvolávají tedy endokrinně podmíněné specifické příznaky, atypický karcinoidový syndrom se popisuje jen velmi sporadicky.

Vyšetření

Vyšetření sérového gastrinu je důležité k odlišení typu 1 od zřetelně malignějšího typu 3, kdy gastrin je významně zvýšen u typu 1, naproti tomu je normální u typu 3. Odpady 5-HIOK v moči bývají u GNEN negativní, u vzácných případů karcinoidového syndromu mohou být zvýšené odpady 5-HIOK v moči. Sérový chromogranin je zvýšený i u lokalizovaných typů 1, naproti tomu u lokalizovaných typů 3 je normální; vysoké hodnoty jsou přítomny jen u generalizovaných forem typu 3. Neuron-specifická enoláza (NSE) je zvýšena u agresivně, rychle rostoucích pokročilých forem GNEN typu 3. Nejdůležitějším diagnostickým nástrojem je gastroscopické vyšetření s odběrem nádorové tkáně pro histologické a imunohistochemické vyšetření. U všech typů je nutno provést staging onemocnění a u typu 2 je nutno odhalit případnou přítomnost MEN1. Metastatické formy odhalí CT, ultrazvuk či MRI. Často bývá pozitivita octreoscanu. Toto vyšetření prokáže metastatické postižení, ale u části ne-

mocných je možno detekovat zvýšenou aktivitu i u lokalizovaných, multifokálních forem typu 1 v oblasti žaludku.

Terapie

Biologické a klinickopatologické vlastnosti neuroendokrinních tumorů (karcinoidy) typu 1, popřípadě typu 2 a neuroendokrinních karcinomů typu 3 se výrazně liší a vyžadují odlišný terapeutický přístup. **U typu 1** existuje v literatuře nejvíce rozpaků, jaký volit optimální terapeutický postup. V principu je nutno preferovat konzervativnější přístup, metodou volby je většinou endoskopické odstranění nádorů. Vzhledem k povaze onemocnění je nutno počítat s recidivou onemocnění. U multifokálních nádorů je možno endoskopickou intervencí rozšířit o ošetření argonovým laserem. U perniciozní anémie je nutno léčit i toto onemocnění aplikací vitamínu B12.

Z chirurgických postupů je nutno zmínit antrektomii, která vede potlačení nadprodukce gastrinu a omezení recidivy onemocnění až u 80 % léčených osob (10). Žaludeční resekce je indikována u větších tumorů nad 10 mm, které nelze odstranit endoskopicky, dále u tumorů s gradingem G2 a u tumorů prorůstajících lamina muscularis propria.

Gastrektomie by měla být u tohoto typu spíše výjimečným přístupem u rozsáhlých multifokálních, velkých tumorů anebo u často recidivujících či invazivně se chovajících forem onemocnění.

Novějším léčebným přístupem je léčba somatostatinovými analogy (oktreotidem či lanreotidem). Je vhodná u recidivujících menších, multifokálních nádorů, neprorůstajících muscularis propria a s gradingem G1. Aplikuje se jedenkrát měsíčně po dobu minimálně 12 měsíců. Podle různých autorů dochází k omezení rizika recidivy nádorů u 50–100 % léčených až po dobu tříletého sledování, dochází i k poklesu hladin sérového chromograninu A a gastri-

nu (11, 12, 13, 14). Dlouhodobá prognóza neuroendokrinních nádorů typu 1 je většinou dobrá.

Pokud jde o **typ 2**, primárním léčebným přístupem je zde léčba gastrinomu, což přesahuje rozsah tohoto sdělení. Následný pokles gastrinu vede k regresi žaludečních karcinoidů, jinak léčba těchto nádorů se kryje s taktikou léčby zmíněné u typu 1 (15).

Odlíšná situace bývá u žaludečních neuroendokrinních neoplazií **typu 3**, jde o malobuněčné či velkobuněčné G3 nádory s poměrně značným maligním potenciálem, jsou gastrin-independentní. Nutno však počítat s faktem, že tyto neoplazie jsou v době diagnózy nezřídka generalizované. Radikální chirurgické odstranění, pokud je proveditelné, je metodou volby. V případě pokročilých forem onemocnění přichází v úvahu chirurgické paliativní metody, invazivní paliativní přístupy ((chemo) embolizace jaterních metastáz, radiofrekvenční ablace, resekce jaterních metastáz) (16). Paliativní chemoterapie má limitovaný počet odpovědí, somatostatinová analoga nemají u této indikace tumoristický efekt. Cílená radioterapie PRRT (peptide receptor radionuclide therapy) přichází teoreticky v úvahu u lézí s vysokou denzitou somatostatinových receptorů (pozitivita octreoscanu), s GNEN však není dle literatury dostatek zkušeností (17). Prognóza pokročilých forem onemocnění typu 3 je vážná.

*Vypracováno v rámci výzkumného projektu
MSMT 0021620808 Ministerstva školství, mládeže
a tělovýchovy České republiky.*

Literatura

1. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, et al. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. A review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors 2010; 39(6): 707–712 NANETS (709).
2. Ruszniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, all other Frascati Consensus Conference participants. Well-Differentiated Gastric Tumors/Carcinomas: Neuroendocrinology 2006; 84(3): 158–164.
3. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastrointestinal Neoplasms. Neuroendocrinology 2012; 95: 74–87.
4. Beom SK, Yook JH, Kab Choong Kim, et al. Typical carcinoids and neuroendocrine carcinomas of the stomach: differing clinical courses and prognoses. The American Journal of Surgery 2010; 3: 328–333.
5. Bordini C, D'Adda T, Azzoni C. Hypergastrinemia and gastric enterochromaffin-like cells. Am J Surg 1995; 19(Suppl. 1): S8–19.
6. Waldum HL, Sandvik AK, Idle JR. Gastrin is the most important factor in ECL tumorigenesis. Gastroenterology 1998; 114: 1113–1115.
7. Lehy T, Cadiot G, Mignon M, Ruszniewski P, Bonfils S. Influence of multiple endocrine neoplasm type 1 on gastric endocrine cells in patients with Zollinger-Ellison syndrome. Gut 1992; 33: 1275–1279.
8. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastrointestinal Neoplasms. Neuroendocrinology 2012; 95: 74–87.

9. Granberg D, Wilander E, Stridsberg M, Granerus G, Skogseid B, Öberg K. Clinical symptoms, hormone profiles, treatment, and prognosis in patients with gastric carcinoids. *Gut* 1998; 43: 223–228.
10. Hirschowitz BI, Griffith J, Pellegrin D, Cummings OW. Rapid regression of enterochromaffin-like cell gastric carcinoids in pernicious anemia after antrectomy. *Gastroenterology* 1992; 102: 1409–1418.
11. Fykse V, Sandvik AK, Qvigstad G, Falkmer GE, Syversen U, Waldum HL. Treatment of ECL cell carcinoids with octreotide LAR. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2004; 39 (7): 621–628.
12. Arnold R, Simon B, Wied M. Treatment of Neuroendocrine GEP Tumours with Somatostatin Analogues. *Digestion* 2000; 62 (Suppl. 1): 84–91.
13. Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Treatment of type I gastric neuroendocrine tumors with somatostatin analogs. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2010; 25(3): 548–554.
14. Ferraro G, Annibale B, Marignani M, Azzoni C, D'Adda T, D'Ambra G, Bordi C, delle Fave G. Effectiveness of octreotide in controlling fasting hypergastrinemia and related enterochromaffin-like cell growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(2): 677–683.
15. Tomassetti P, Migliori M, Caletti GC, Fusaroli P, Corinaldesi R, Gullo L. Treatment of type II gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues. *New England Journal of Medicine* 2000; 343: 551–554.
16. Gupta S, Yao JC, Ahrar K, Wallace MJ, Morello FA, Madoff DC, Murthy R, Hicks ME, Ajani JA. Hepatic artery embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: the M.D. Anderson experience. *Cancer J* 2003; 9(4): 261–267.
17. Lewington WJ. Targeted radionuclide therapy for neuroendocrine tumour. *Endocrine-Related Cancer* 2003; 10: 497–501.

Článek přijat redakcí: 6. 9. 2012

Článek přijat k publikaci: 9. 10. 2012

MUDr. Oldřich Louthan

*IV. interní klinika Všeobecná fakultní nemocnice
a 1. lékařská fakulta UK
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
Louthan@post.cz*
