

NEVROENDOKRINI TUMORJI PREBAVIL

Erika Kovačič-Palli

Povzetek. Neuroendokrini tumorji (NET) prebavil so heterogena skupina redkih neoplazij, ki se razvijejo iz neuroendokrinih celic embrionalnega črevesa predvsem v želodčni sluznici, tankem in debelem črevesu, danki in v trebušni slinavki. Bolniki s funkcijskimi NET imajo simptome, ki so odvisni od vrste biološko aktivnih snovi, ki jih izločajo tovrstni tumorji, bolniki z nefunkcijskimi NET pa imajo različne in neznačilne simptome in znake. V diagnostiki se uporabljata – poleg drugih metod – tudi določanje vrednosti serumskega kromogranina A in scintigrafija somatostatinskih receptorjev z radioaktivno označenim oktreotidom. Za zdravljenje se poleg radikalne kirurgije uporabljajo še razne vrste blažilnega zdravljenja. Najnovejše raziskave potrjujejo, da so tarčna zdravila v kombinaciji s somatostatinskimi analogi uspešna predvsem pri zdravljenju napredovalih tumorjev trebušne slinavke. Natančneje so prikazane posebnosti želodčnih NET.

Kljub napredku pri prepoznavanju in zdravljenju bolnikov z NET se njihovo preživetje v zadnjih desetletjih ni bistveno spremenilo.

UVOD

Neuroendokrini tumorji (NET) prebavil so heterogena skupina redkih neoplazij, ki se razvijejo iz neuroendokrinih celic embrionalnega črevesa predvsem v želodčni sluznici, tankem in debelem črevesu, danki in trebušni slinavki. Če izločajo hormone in/ali vazoaktivne peptide, lahko sprožijo klinično specifične hormonske sindrome. Po tem tovrstne tumorje delimo v funkcijske in nefunkcijske. NET so kljub napredku pri njihovem prepoznavanju pogosto spregledani; do dokončne diagnoze preteče povprečno 5–7 let.

EPIDEMIOLOGIJA

Po podatkih ameriške baze podatkov (SEER) je bila leta 2004 incidenca vseh NET, ki se je v zadnjih tridesetih letih večala, 5,25/100.000 prebivalcev. Letna incidenca NET tankega črevesa je 0,95/100.000, danke 0,86/100.000, trebušne slinavke 0,32/100.000 in želodca 0,30/100.000 prebivalcev letno (1). Gastroenteropankreatični NET se lahko razvijejo v katerem koli življenjskem obdobju, najpogosteje pa po 50. letu starosti. Izjema je NET slepiča, ki je najpogostejši okrog štiridesetega leta starosti. Bolniki z multiplo endokrino neoplazijo tipa 1 (MEN-1) ali z boleznijo von Hippel-Lindau (vHL) lahko zbolijo že petnajst let prej. NET so nekoliko pogostejši pri moških.

KLASIFIKACIJA

NET histološko razvrščamo po klasifikacijskem sistemu Svetovne zdravstvene organizacije. Leta 2010 je bila objavljena najnovejša razvrstitev, ki se

nekoliko razlikuje od tiste iz leta 2000. Po novi klasifikaciji so vsi NET opredeljeni kot neoplazije. Tako tudi tumorji s šibko proliferacijo niso več benigne spremembe, saj se vsi NET potencialno lahko razvijejo v karcinom (2). Klasifikacija temelji na histološki oceni *gradusa* tumorja, ki odseva njegov proliferacijski potencial. Pri oceni proliferacije histolog upošteva proliferacijski indeks Ki67 in/ali število mutacij na 10 polj velike povečave (3). NET, pri katerih je $Ki67 \leq 2\%$, imajo *gradus* 1 (G1), tisti s $Ki67 3\text{--}20\%$ *gradus* 2 (G2) in tisti s $Ki67 > 20\%$ *gradus* 3 (G3). Glede na to razvrstimo NET po klasifikaciji iz leta 2010 v NET G1, NET G2, NET G3, v mešane adeno-nevroendokrine karcinome (MANEC) in v hiperplastične ali preneoplastične lezije (2). Od leta 2006 velja za NET posebna TNM-klasifikacija, ki je organsko specifična in je podlaga za določanje stadija bolezni.

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOZA

Bolniki s funkcijskimi NET imajo simptome, ki so odvisni od vrste biološko aktivnih snovi, ki jih izločajo tovrstni tumorji. Tako imajo bolniki s karcinoidnim sindromom največkrat značilne pordečitve obraza in zgornjega dela prsnega koša, drisko, bronhokonstrikcijo in znake desnostranskega srčnega popuščanja ob izraziti karcinoidni bolezni. Bolniki s Zollinger-Ellisonovim sindromom opisujejo bolečino v epigastriju, drisko in znake gastroezofagealne refluksne bolezni. Pri glukagonskem sindromu so značilne kožne spremembe, pri vipomu pa huda driska z znaki izsušitve.

Bolniki z nefunkcijskimi NET imajo klinične znake, ki so različni in neznačilni, saj so odvisni od organa, iz katerega vzniknejo, od lege tumorja, invazije v sosednja tkiva in morebitnih zasevkov. Lahko tožijo o bolečini, pojavijo se zlatenica, hujšanje, krvavitev iz prebavil, spremenjen ritem iztrebljanja blata, redkeje znaki zapore votlega organa (4). Skoraj vsi imajo zvečano vrednost serumskega kromogranina A, kar olajša diagnozo, zato ob utemeljenem kliničnem sumu na NET najprej določimo vrednost serumskega kromogranina A. Vrednost kromogranina A moramo ustrezno vrednotiti, saj je lahko pri raznih boleznih in ob jemanju nekaterih zdravil lažno zvečana. Tako ugotovimo večjo vrednost kromogranina A tudi pri karcinomu prostate, ledvični in srčni odpovedi, feokromocitomu, medularnem karcinomu ščitnice, esencialni hipertenziji, neurofibromatozi, kroničnem atrofičnem gastritisu in ob jemanju zaviralcev protonske črpalke. Kromogranin A je občutljiv označevalec za oceno napredovanja bolezni. Vsebnost 5-hidroksiindolacetne kisline (5-HIAA) v urinu moramo določiti vedno v vsaj dveh vzorcih 24-urnega urina (5). Večina referenčnih centrov za NET priporoča scintigrafijo somatostatinskih receptorjev z radioaktivno označenim oktrotidom kot prvo diagnostično preiskavo. S to metodo, ki zajame celotno telo, odkrijemo 80–90 % NET, kolikor jih ima somatostatinske receptorje. Za odkrivanje NET želodca

in debelega črevesa je najpomembnejša endoskopska diagnostika, ki omogoča hkratno biopsijo in s tem histološko diagnozo, pri tumorjih tankega črevesa pa včasih uporabimo kapsulno endoskopijo. Z endoskopsko ultrazvočno preiskavo ugotavljamo razširjenost neuroendokrinih tumorjev želodca, trebušne slinavke in danke. Za določanje razširjenosti bolezni pred odločitvijo o zdravljenju opravimo ultrazvočno preiskavo, še pogosteje pa računalniško tomografijo (CT) in/ali magnetnoresonančno slikanje (MRI), posebno pri bolnikih s pozitivnim izvidom oktreotidne scintigrafije, kadar nimamo na voljo kombinirane CT/MR oktreoskenske preiskave za natančnejše morfološko lociranje. V razvitejših centrih uporabljajo pozitronsko emisijsko tomografijo s posebnimi, za tovrstne tumorje primernimi označevalci, npr. z radioaktivno označenim fluorom, 5-hidroksitriptofanom ali galijevim oktreotidom. Pri približno 10 % tumorjev, ki nimajo somatostatinskih receptorjev, se ob diagnostični dilemi odločimo za citološko ali histološko biopsijo (6).

Ob postavitvi diagnoze ima 50 % bolnikov omejeno bolezen, 23 % ima zasevke v regionalnih bezgavkah, drugi pa imajo oddaljene zasevke.

ZDRAVLJENJE

Ozdravitev bolnikov omogoča le radikalno kirurško zdravljenje. Za blažilno (paliativno) zdravljenje pri napredovali bolezni so številne možnosti. Timsko se odločimo za tisto, ki ustreza bolnikovi zmogljivosti, spremljajočim boleznim, tumorski proliferacijski aktivnosti (*gradusu*) in stadiju. Na voljo so kirurško zdravljenje zasevkov, radiofrekvenčna ablacija, zdravljenje s somatostatinskimi analogi, z interferonom, peptidno radionuklidno zdravljenje z itrijem ali lutecijem, pri tumorjih z velikim proliferacijskim indeksom pa embolizacija ali kemoterapija (7). V najnovejših raziskavah se je pokazalo, da so uspešna tarčna zdravila v kombinaciji s somatostatinskimi analogi, in to predvsem pri zdravljenju napredovalih tumorjev trebušne slinavke (8). Presaditev jeter je smiselna pri izbranih mlajših bolnikih z jetrnimi metastazami, pri katerih ni bil poprej že odstranjen primarni NET tankega črevesa in pri katerih ni znakov zunajjetrnega razsoja bolezni (9). Pri vseh bolnikih, ki so bili zdravljeni radikalno kirurško, opravimo tri do dvanajst mesecev po operaciji preiskave za ugotavljanje uspešnosti zdravljenja; nato spremljamo njihovo stanje dvakrat letno. Bolnike z dokazanimi zasevki preiskujemo na tri mesece.

POSEBNOSTI ŽELODČNIH NEUROENDOKRINIH TUMORJEV

Epidemiologija

Želodčni neuroendokrini tumorji vzniknejo iz celic s podobnimi lastnostmi, kot jih imajo običajne, med seboj različne endokrine celice želodčne sluz-

nice. Pri zdravem razlikujemo pet tipov tovrstnih celic, med katerimi so najštevilnejše ECL-celice (*enterochromafin-like*) v korpusnem in fundusnem delu želodca, ki izločajo histamin. Celice G, ki izločajo gastrin, so v antrumu. Enterokromafinske (EC) celice, ki proizvajajo serotonin, in somatostatinske celice D so posejane po vsej želodčni sluznici. Nedavno so opisali še celice P, ki izločajo hormon grelin, ki stimulira izločanje ravnega hormona (10). ECL-celic in celic G je 50 % vseh želodčnih endokrinih celic. Čeprav neuroendokrine tumorje večinoma tvorijo ECL-celice, so v njih lahko katere koli endokrine celice želodca. Ob kroničnem gastritisu pogosto ugotovimo hiperplazijo antralnih celic G, česar pa ne štejemo za predrakavo spremembo. Hiperplastične in displastične lezije opredelimo morfološko in po velikosti. Displastične spremembe, ki presega 500 µm, so že tumorji (11).

NET želodca obsegajo okrog 8 % vseh NET prebavil in so v zadnjih letih vse pogostejši, kar pripisujejo dostopnejšim in natančnejšim preiskavam, boljšemu poznavanju patologije tovrstnih tumorjev in ustanavljanju registrov. Ocenjena incidenca želodčnih NET je 0,3/100.000 prebivalcev letno, dejanska pa je verjetno večja (12).

Klasifikacija

Želodčni NET najpogosteje vzniknejo iz ECL-celic želodčne sluznice, zato ECL-tumorje ali ECL-ome dodatno kliničnopatološko razvrstimo v tri tipe (2). Tumorji tipa 1 so ECL-tumorji, ki so povezani z difuznim kroničnim atrofičnim gastritisom korpusa želodca. V tip 2 sodijo tumorji, ki vzniknejo v povezavi z multiplo endokrino neoplazijo tipa 1 (MEN1) ali Zollinger-Ellisonovim sindromom in hipertrofično gastropatijo, v tip 3 pa sporadični ECL-tumorji. Za tumorje tipa 1 in 2 je značilna hipergastrinemija. ECL-tumorji tipa 1 zavzemajo največji delež med dobro diferenciranimi NET želodca (80 %), pogostejši so pri ženskah in povezani s hiperplazijo antralnih celic G, ki izločajo gastrin. Razvijejo se kot multiple majhne polipoidne tvorbe, ki so omejene na sluznico ali podsluznico in le redko vraščajo v mišični sloj. Tovrstni tumorji so redkokdaj smrtni. Tumorji tipa 2 so redki (6 %), zrastejo pri obeh spolih enako pogosto in so povezani s hipertrofično hipersekretorno gastropatijo ter hiperplazijo ECL-celic. Metastazirajo lahko v lokalne bezgavke, kar pa ne vpliva bistveno na preživetje bolnikov. ECL-tumorji tipa 3 so ponavadi solitarni, razvijejo se na normalni želodčni sluznici, zaradi česar bolniki nimajo hipergastrinemije. Ocenjujejo, da je delež tovrstnih tumorjev 16 % vseh ECL-tumorjev. Pogostejši so pri moških po 50. letu starosti in so bistveno večji od tumorjev tipa 1 in 2. Lahko vraščajo v globlje sluznične sloje in zasevajo.

Delež slabo diferenciranih NET dosega okrog 6 % vseh želodčnih NET. Nastanejo lahko kjer koli v želodčni sluznici. Moški zbolevajo trikrat pogosteje kot ženske. Večina bolnikov ima ob odkritju bolezní že lokalne ali oddaljene zasevke, zato imajo slabo prognozo; v letu dni jih umre kar polovica (13).

NET lahko izločajo hormone, peptide ali biološko aktivne amine, ki povzročijo značilne klinične simptome. Pri 5–10 % bolnikov s sporadičnim želodčnim NET tipa 3 ali slabo diferenciranim želodčnim NET lahko ugotovimo atipični karcinoidni sindrom. Pri ECL-omih tipa 1 ali 2 pa se tovrstni sindrom pojavi pri manj kot 1 % bolnikov. Zaznamujejo ga temne pordečitve zgornjega dela telesa, znojenje, srbenje, pri nekaterih bolnikih oteklina kože, bronhokonstrikcija, slinjenje in solzenje. Histamin in serotonin, ki sta povzročitelja atipičnega karcinoidnega sindroma, se ponavadi sproščata ob napredovali bolezni z jetrnimi zasevki.

Diagnoza in zdravljenje

Želodčni NET odkrijemo z endoskopsko preiskavo želodca, velikokrat naključno, saj klinični simptomi niso značilni. Priporočajo, da pri gastroscopskem pregledu vedno odvzamemo iz antruma želodca dva, iz fundusa pa štiri biopsijske vzorce in iz največjega polipa vzamemo biopsijski vzorec za histološki pregled. Pri tumorjih tipa 1 in 2 za diagnozo ponavadi zadošča gastroscopija z biopsijo in histološka potrditev NET. Pri tipu 3 je verjetnost, da je bolezen napredovala, večja, zato priporočajo dodatne preiskave za oceno njene razširjenosti. Pri tumorjih, ki so večji od enega centimetra, je priporočljivo opraviti endoskopsko ultrazvočno (EUZ) preiskavo za oceno tumorske invazije v želodčno steno, pri manjših tumorjih pa EUZ ni potreben. Pri bolnikih z ECL-tumorji želodca ob odkritju bolezní določimo serumske vrednosti gastrina in kromogranina A. Vrednost gastrina je pri tumorjih tipa 1 in 2 vedno zvečana (13).

Pri bolnikih z ECL-tumorji tipa 1 ali 2, ki so manjši od 1 cm, polipektomije niso potrebne, ampak zadostuje endoskopsko spremljanje sprememb enkrat letno. Pri večjih tumorjih, ki ne vraščajo v mišično plast, kar potrdimo z EUZ, priporočajo endoskopsko resekcijo, če je tumorjev manj kot šest. Pri vseh drugih bolnikih je smiselna lokalna kirurška tumorska resekcija. Pri ECL-tumorjih tipa 3 in pri lokalno napredovalih NET pa je smiselno kirurško zdravljenje, ki pa ne izboljša preživetja bolnikov pri napredovali bolezni z razsojem v jetra, ampak celo sproži njeno hitrejše napredovanje.

Uporaba somatostatinskih analogov pri lokalno razširjenih želodčnih NET ni upravičena, čeprav so že dokazali, da na človeške ECL-celice delujejo protiproliferativno. Izjemoma z njimi zdravimo bolnike s hormonsko aktivnimi

tumorji tipa 1 in 2, ker blažijo simptome hormonskega sindroma. Bolnike z inoperabilnim NET G3 lahko zdravimo s kombinacijo citostatikov cisplatina in etopozida, s čimer so dosegli pri 55–80 % bolnikov remisijo, ki je trajala 8–11 mesecev (14).

ZAKLJUČEK

Kljub napredku pri prepoznavanju in zdravljenju bolnikov z NET se njihovo preživetje v zadnjih desetletjih ni bistveno spremenilo. Odvisno je od vrste tumorsko prizadetega organa, bioloških lastnosti in obsežnosti tumorja. Pri lokalizirani boleznii je 5-letno preživetje 74-odstotno, pri napredovali pa 43-odstotno (6). Vključevanje bolnikov v večje primerjalne raziskave, ki prinašajo zanesljivejše rezultate, je zato še toliko pomembnejše.

LITERATURA

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, 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: 3063–72.
2. Bossman FT. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2010.
3. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors. A review of nomenclature, grading and staging systems. *Pancreas* 2010; 39: 707–12.
4. Klöppel G, Couvelard A, Perren A, Komminoth P, McNicol AM, Nilsson O, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 162–6.
5. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 194–202.
6. Kocha W, Maroun J, Kennecke H, Law C, Metrakos P, Ouellet JF, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of well-differentiated gastroenterohepatic neuroendocrine tumours: A revised statement from a Canadian national expert group. *Curr Oncol* 2010; 17: 49–64.
7. Öberg K, Ferone D, Kaltsas G, Knigge UP, Taal B, Plöckinger U, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biotherapy. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 209–13.
8. Yao JC, Manisha HS, Tetsuhide I, Lombard Bohas C, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514–23.
9. Olausson M, Friman S, Herlenius G, Cahlin C, Nilsson O, Jansson S, et al. Orthotopic liver or multivisceral transplantation as treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Liver Transplant* 2007; 13: 327–33.
10. Tsolakis AV, Portela-Gomes GM, Stridsberg M, Grimelius L, Sundin A, Eriksson BK, et al. Malignant gastric ghrelinoma with hyperghrelinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3739–43.

11. Rindi G, Solcia E. Gastric neuroendocrine tumors-carcinoid and poorly differentiated carcinoma. In: Modlin IM, Öberg K, editors. *A century of advances in neuroendocrine tumors biology and treatment*. Felsenstein C.C.C.P., 2007; 246–53.
12. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97 (4): 934–59.
13. Ruzniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, et al. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 158–64.
14. Eriksson B, Annibale B, Bajetta E, Mity E, Pavel M, Platania M, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Chemotherapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 214–9.