

НЕВРОЕНДОКРИННИ ГАСТРОЕНТЕРОПАНКРЕАТИЧНИ ТУМОРИ

Невроендокринните тумори (НЕТ) са хетерогенна група неоплазии, произлизащи от невроендокринните клетки в човешкото тяло. Най-често произхождат от лигавицата на стомаха и тънкото черво, по-рядко от панкреаса, белия дроб и щитовидната жлеза. Тъй като НЕТ могат да произлизат от различни части на гастроинтестиналния тракт (ГИТ), това определя и разнообразието в биологичните и клиничните им прояви. Етиологията на НЕТ все още е неясна. Основният процент от тях възникват спорадично, но в някои случаи се наблюдава и наследственост. Повечето от тези тумори продуцират биологично активни субстанции (секретиращи/функциониращи тумори), което определя до голяма степен и клиничните им прояви.

характеристики на тези тумори е от първостепенно значение за поставяне на правилната диагноза и тяхното точно стадирание. Имунохистохимичното изследване за Ki-67 е задължително и се използва като маркер, определящ степента на диференциация на НЕТ в класификацията на Световната здравна организация (СЗО)^[3].

**Йордан Попов^{1,2},
Милена Перухова¹,
Любомир Спасов³,
Борис Кръстев⁴,
Георги Хинков¹,
Вася Христова¹,
Светломир Таков¹,
Карина Благоева^{1,2},
Вера Йорданова^{1,2},
Нонка Юркова^{1,2}**

¹Клиника по Вътрешни болести, УБ „Лозенец“, гр. София

²Катедра по Вътрешни болести, СУ „Св. Климент Охридски“, Медицински факултет

³Университетска болница „Лозенец“, гр. София

⁴Болница „Надежда“, гр. София, Клиника по онкология

Дори и днес, въпреки натрупания огромен фактологически и клиничен опит, тези нозологични единици слабо се познават и лесно могат да бъдат пропуснати. В диференциално-диагностичния подход към пациента те също слабо се предполагат, което води до закъсняване в поставянето на диагнозата и до грешки в тяхното лечение.

жествена ендокринна неоплазия тип 1 (MEN-1), както и тези с болест на von Hippel-Lindau могат да имат начален манифест на заболяването 15-20 год. по-рано в сравнение с тези със спорадична форма^[2].

Диагностика на НЕТ-ГЕП

Материалът за хистологична диагностика се придобива най-често чрез хирургична или ехоендоскопска процедура. Независимо че групата на НЕТ е изключително разнородна, установено е, че всички имат експресия на определени невроендокринни маркери, като хромогранин А и синаптофизин (пан-невроендокринни маркери). Други имунохистохимични маркери, които често са позитивни при НЕТ, са неврон-специфична енолаза и CD56, но те не са достатъчно специфични. Детайлното описание на макроскопските, микроскопските и имунохистохимичните

Епигемиологични данни

Честотата на невроендокринните гастроентеропанкреатични тумори (НЕТ-ГЕП) през последните няколко десетилетия показва тенденция към нарастване и към настоящия момент е изчислена на 35/100 000 на година. Пикът на заболяемостта е след пета-та декада от живота, като изключение прави карциноидът на апендикса, който се появява около 40-годишна възраст, а при пациентите с мно-

Стадиране

Европейската асоциация по изучаване на НЕТ предлага класификация, която разделя туморите според техния произход и хормонална продукция (Табл. 2).

TNM класификация на НЕТ на стомах, панкреас, дуоденум, ампула Фатери или проксимален ълеум е сложна и тромава. Използва се най-вече за научни цели.

таблица 1

ГАСТРОЕНТЕРОПАНКРЕАТИЧНИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ. СЗО КЛАСИФИКАЦИЯ 2010 Г. ^[4]	
СЗО 1	НЕТ G1, Ki-67 <2%
СЗО 2	НЕТ G2, Ki-67 3-20%
СЗО 3	НЕК G3, Ki-67 >20% Смесен аденокарцином и невроендокринен карцином (MANEC) Тумороподобни лезии

НЕТ – невроендокринни тумори; НЕК – невроендокринен карцином; MANEC – mixed adenocarcinoma and neuroendocrine carcinoma

Прегонеративното стадиране задължително трябва да включва извършването на соматостатин-чувствителна сцинтиграфия, която в днешно време може да бъде заменена с Галий 68 ПЕТ/КТ (позитронно-емисионна томография). Този диагностичен метод има по-висока чувствителност и специфичност в сравнение със соматостатин-рецепторната сцинтиграфия. Тъй като не всички тумори имат достатъчно висока експресия на соматостатин тип 2 рецептори, в диагностичния алгоритъм имат важно място още КАТ (компютър-аксиална томография) и МРТ (магнитно-резонансна томография)^[5].

Допълнителна диагностична информация дават ендоскопските методи за оценка на гастроинтестиналния тракт: гастроскопия, колоноскопия, ултразвукова ендоскопия и капсулна

ендоскопия.

Образните изследвания трябва винаги да бъдат допълвани с изследване на невроендокринния маркер хромогранин А^[6].

При пациенти с НЕТ на тънкото черво, изследването на 5-хидрокси-индол-оцетна киселина в урината, в комбинация със серумен хромогранин А, е съществена част от диагностичния процес.

таблица 2

Интестинални невроендокринни тумори (карциноид, 50% от ГЕП-НЕТ)

- Протичащи с карциноиден синдром (30% от карциноидите) – диария, фиброза на ендокарда и зачервяване на кожата – симптомите се причиняват от отделения серотонин от чернодробните метастази.
- Протичащи без карциноиден синдром (70% от карциноидите).

Панкреасни ендокринни тумори (ПЕТ) (~30% от ГЕП-НЕТ)

- 2.1 несекретиращи (45-60% от ПЕТ)
- 2.2 секретиращи (40-55% от ПЕТ)
 - Гастрином – синдром на Zollinger-Ellison – ексцесивна продукция на гастрин
 - Инсулином – хипогликемичен синдром – ексцесивна продукция на инсулин
 - Глюкагоном – глюкагономен синдром – ексцесивна продукция на глюкагон
 - ВИПом – ексцесивна продукция на vasoактивен интестинален пептид – водниста диария, хипокалиемия-ахлорхидрия
 - ППом – ексцесивна продукция на панкреатичен полипептид (основно се определят като несекретиращи ПЕТ)
 - Соматостатином – ексцесивна продукция на соматостатин
 - Калцитонином – ексцесивна продукция на калцитонин
 - АКТХома – ексцесивна продукция на адренокортикотропен хормон
 - Невротенсинома – ексцесивна продукция на невротенсин
 - Паратироид хормон свързан пептиден тумор

Около 30% от случаите на добре диференцирани НЕТ на тънкото черво (карциноиди), клинично се представят с т.нар. карциноиден синдром, включващ диария, фибротични изменения на ендокарда и пристъпно зачервяване на кожата на лицето и горната част на торса (flushing). Карциноидният синдром се причинява от биологично активни субстанции, като серотонин и различни други видове пептиди, които се продуцират предимно от чернодробните метастази.

Лечение на НЕТ при ранен/локално авансирал стадий

Всички пациенти с НЕТ на тънкото черво са показани за оперативно лечение. Радикалната резекция на първичния тумор и извършването на прецизна лимфна дисекция са от определящото значение за прогнозата на заболяването. При пациенти в I и II стадий 5- и 10-годишната преживяемост е 100%. В по-напредналите стадии тя е съответно 95% за III стадий и 80% за IV стадий. Оперативното лечение включва резекция на засегнатия тънкочревен участък или гясна хемиколектомия (в зависимост от първичната локализация на тумора), както и задължителна лимфна дисекция на мезентериални и ретроперитонеални лимфни възли. Пациентите в метастатичен стадий (най-често с чернодробни метастази) също подлежат на оперативно лечение, тъй като по този начин се намалява вероятността за евентуални усложнения от страна на първичния тумор, като обтурационен илеус, мезентериална фиброза или инвазия на тумора в съседни кръвоносни съдове. Резекцията на дълги тънкочревни сегменти трябва да се избягва, поради опасност от постоперативно развитие на синдром на късото тънко черво.

Пациентите с НЕТ на панкреаса също са подходящи за оперативно лечение, но тук определящи са клиничните

симптоми, размерът и локализацията на тумора, както и наличието на далечни метастази. Оперативно лечение трябва да бъде прилагано при всички пациенти, дори и при тези с авансирало заболяване, включващо наличието на чернодробни метастази. Видът на хирургичната интервенция зависи от локализацията на тумора, като може да бъде няколко варианта: панкреатико-дуоденална резекция (операция по Whipple); дистална панкреатектомия; туморна енуклеация с панкреасна резекция. И тук, както при тънкочревните НЕТ, прецизната лимфна дисекция е от съществено значение за дългосрочната прогноза на пациента. Лапароскопски резекции при панкреасни НЕТ не се препоръчват поради необходимостта от цятелна лимфна дисекция и внимателен оглед за наличието на метастатична дисеминация на болестта. Панкреасните НЕТ в G3 стадий (ниско диференцирани карциноми) обикновено не подлежат на оперативно лечение, поради факта че имат агресивен ход и рано развиват множествени метастази^[7-8].

Лечение на напреднало/метастатично заболяване

Циторедуктивната хирургия намира приложение при лечение на метастазирало заболяване, което е с ограничена дисеминация и когато повече от 70% от туморната маса подлежи на резекция^[9]. Изборът между аблативни (радиофреквентна аблация, лазер-индуцирана термотерапия) или други локорегионални техники (селективна чернодробна трансартериална емболизация – TAE, и хемоемболизация – TACE), зависи от броя, вида и локализацията на съответните вторични лезии, както и от нивото на експертност на съответния клиничен център. Ако е налице голяма туморна формация (bulky disease), препоръчителна е ранната циторедукция (дори и при

несекретиращи тумори), като в тези случаи се цели намаляване на туморния товар (downstaging).

При TAE и TACE се цели селективна оклузия на хепатална артерия, като тези две процедури могат да бъдат прилагани за чернодробни метастази, произхождащи от всички видове НЕТ G1/G2. Продължителността на клиничния отговор в тези случаи е от порядъка на 14-20 месеца. След TAE и TACE обективен отговор (CR или PR) по отношение на симптомите, туморни маркери и рентгенологична находка се отчита респективно в 70-100%, 50-90% и 30-50% от пациентите. TAE и TACE не могат да бъдат прилагани при болни след панкреатико-дуоденална резекция по Whipple, поради висок риск от постпроцедурни усложнения^[10].

РФА е подходящ метод за локален контрол при тумори под 5 cm, като се отчита до 80% симптоматичен отговор, с контрол върху симптомите до 1 година. Тази методика е противопоказана в случаи с тромбоза на v. porte, както и при пациенти с нарушена чернодробна функция.

Медикаментозно лечение на невроендокринни тумори

Към настоящия момент липсва общоприет алгоритъм, който да определя последователността на приложение на различните методи за локален и системен контрол на НЕТ.

1. Соматостатинови аналози

Соматостатиновите аналози са стандарт за първа линия на терапия при пациенти със секретиращи НЕТ^[11-12]. Поради изразените си странични ефекти, интерферон-алфа се прилага като втора линия на лечение при този вид тумори^[13], като е възможна и комбинация между интерферон-алфа и соматостатинови аналози, особено в случаите, при които не се постига

оптимален контрол върху симптомите само със соматостатинови аналози. Соматостатиновите аналози не следва да се използват за адювантна терапия след резекция на НЕТ G1 и G2, независимо от произхода на тумора и потенциалната възможност за микрометастатична дисеминация.

2. Таргетна терапия

Тирозин-киназните инхибитори (сунитиниб и пазопаниб) показват сигнификантна анти tumor активност при пациенти с панкреасни НЕТ. Към настоящия момент сунитиниб е регистриран в световен мащаб за лечение на панкреасни НЕТ.

3. Химиотерапия

Системна химиотерапия се препоръчва при пациенти с метастатични НЕТ G1/G2, както и при всички G3 тумори. Към настоящия момент системното лечение при класическите карциноидни тумори (G1) не носи съществена полза – степен на обективен отговор под 15%. Системната химиотерапия намира място при лечението на пациенти с G1/G2 тумори, които са с прогресираща и иноперабилна чернодробна дисеминация. Използва се комбинация от стрептозоцин и 5-флуороурацил (5-FU)/доксорубин, като в тези случаи се постига обективен отговор в 35-40% от пациентите.

Пациентите с НЕК G3 и чернодробни метастази подлежат на дублетна химиотерапия цисплатина/етопозид, независимо от големината на първичния тумор.

Проследяване на пациентите с НЕТ

Проследяването на пациенти с НЕТ трябва да включва периодично провеждане на образни изследвания и контрол на биохимичните показатели. Случаите с НЕТ G1/G2, които са претърпели R0/R1 хирургично лечение, подлежат на КТ или МРТ контрол на всеки 3-6 месеца. По отношение на туморните маркери в клиничната прак-

тика се използва проследяване серумните концентрации на хромогранин А и неврон-специфична енолаза, като последният е особено полезен тогава, когато хромогранин А не се променя.

Прогноза

Петгодишната преживяемост при пациенти с карциноидни тумори на тънкото черво е 60% за всички стадии, като за високоспециализираните клинични центрове тя достига 75%. При болните с НЕТ на панкреаса преживяемостта на петата година се определя от разпространението на заболяването, като варира между 60% и 100% при ранните стадии, спада до 40% при локално авансирани процеси и достига не повече от 25% в случаите на пациенти с метастатични тумори^[21-24]. ■

Книгопис:

- Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumors. *Lancet* 1963; 238.
- Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of a prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008.
- Rindi G, Arnold R, Bosman FT et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In Bosman FT, Hruban RH, Theise ND (eds), WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC 2010; 13-14.
- Rockall AG, Reznek RH. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 43-68.
- Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62(Suppl 1): 33-38.
- Akerstrom G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 87-109.
- Kianmanesh R, O'Toole D, Sauvanet A et al. Surgical treatment of gastric, enteric pancreatic endocrine tumors. Part 2. treatment of hepatic metastases. *J Chir (Paris)* 2005; 142: 208-219.
- Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 231-242.
- Eriksson J, Stalberg P, Nilsson A et al. Surgery and radiofrequency ablation for treatment of liver metastases from midgut and foregut carcinoids and endocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 2008; 32: 930-938.
- Oberg K, Kvols L, Caplin M et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15: 966-973.
- Modlin IM, Pavel M, Kidd M et al. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 169-188.
- Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review. *Digestion* 2000; 62(Suppl 1): 92-97.
- Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin 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. *Lancet* 2011; 378: 2005-2012.
- Yao JC, Shah MH, Ito T et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514-523.
- Turner NC, Strauss SJ, Sarker D et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozocin for neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2010; 102: 1106-1112.
- Strosberg JR, Fine RL, Choi J et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117: 268-275.
- Wein S, Sorbye H, Sebjornsen S et al. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011; 117: 4617-4622. 30. Sorbye H, Wein S, Langer S et al. NNTG: Nordic Neuroendocrine Tumor Group. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: The NORDIC NEC study. *ASCO* 2012: abstr #4015.
- Turner NC, Strauss SJ, Sarker D et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozocin for neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2010; 102: 1106-1112.
- Strosberg JR, Fine RL, Choi J et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117: 268-275.
- Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K et al. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7798-7803.
- Ahmed A, Turner G, King B et al. Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16: 885-894.
- Halldanarson TR, Rabe KG, Rubin J et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol* 2008; 19: 1727-1733.
- Townsend A, Price T, Yeend S et al. Metastatic carcinoid tumor: changing patterns of care over two decades. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 195-199. 13. Akerstrom G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 87-109.

КРАТКИ ПРЕПОРЪКИ

- Диагнозът на НЕТ трябва да бъде потвърден с имунохистохимично изследване (хромогранин А, синаптофизин, Ki67).
- В клиничната практика следва да се прилагат съвременните стигиращи системи за НЕТ.
- Соматостатин-рецептор базирани образни изследване, заедно със СТ и/или MRI, са стандарт в диагностиката на НЕТ.
- При локално авансирал НЕТ на тънкото черво (карциноид) се препоръчва оперативно лечение.
- Лечението със соматостатинови аналози е първа линия на терапия при всички секретирани НЕТ, както и при тънкочревни НЕТ G1/G2 (карциноидни тумори).
- Еверолимус и сунитиниб са регистрирани за лечение на панкреасни НЕТ, въз основа на резултатите от две фаза III клинични проучвания.
- Монотерапията с темозоломид или в комбинация с капецитабин показват обещаващи резултати при лечение на панкреасни НЕТ.