

Nevroendokrini tumorji prebavil

Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract

doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

Nevroendokrini tumorji oz neoplazme prebavil (NEN) vzniknejo iz regulatornih nevroendokrinih celic prebavnega trakta. Gre za raznoliko skupino bolezni z različnimi lastnostmi. Pri funkcionalnih NEN simptomatika je posledica izločanih hormonov, ko pri nefunkcionalnih pa samo breme bolezni. Napoved bolezni in možnosti zdravljenja sta predvsem odvisna od proliferacijske aktivnosti tumorskih celic in stopnje njihove diferenciranosti. V primeru dobre diferenciranosti tumorskih celic z nižjo stopnjo proliferacije govorimo o Nevroendokrinih tumorjih (NET). V primeru slabe diferenciranosti tumorskih celic z višjo stopnjo proliferacije govorimo o Nevroendokrinem karcinomu (NEC). Možnosti zdravljenja segajo od kirurškega zdravljenja, ablacije jetrnih zasevkov in radionuklidnega zdravljenja do sistemskega zdravljenja z analogi somatostatina, tarčnih zdravil ter kemoterapije in morda imunoterapije. Izbira in učinkovitost zdravljenja je odvisna od tega ali gre za zdravljenje NET ali NEC.

Ključne besede: Nevroendokrini tumorji oz neoplazme prebavil, proliferacijska aktivnost, stopnja diferenciranosti, Nevroendokrini tumorji (NET), Nevroendokrini karcinom (NEC).

Abstract

Neuroendocrine tumors or neoplasms of the gastrointestinal tract (NEN) arise from the regulatory neuroendocrine cells of the digestive tract. It is a diverse group of diseases with different characteristics. In functional NENs, the symptoms are the result of secreted hormones, while in non-functional ones it is only the burden of the disease. The prognosis of the disease and the possibilities of treatment mainly depend on the proliferative activity of the tumor cells and the degree of their differentiation. In the case of well-differentiated tumor cells with a lower proliferation rate, we are talking about Neuroendocrine tumors (NET). In the case of poorly differentiated tumor cells with a higher degree of proliferation, we speak of Neuroendocrine Carcinoma (NEC). Treatment options range from surgical treatment, ablation of liver nodules, and radionuclide therapy to systemic therapy with somatostatin analogs, targeted drugs, and chemotherapy and possibly immunotherapy. The choice and effectiveness of treatment depends on whether NET or NEC is being treated.

Key words: Neuroendocrine tumors or neoplasms of the gastrointestinal tract, proliferation activity, degree of differentiation, Neuroendocrine tumors (NET), Neuroendocrine carcinoma (NEC).

1. Uvod

Nevroendokrini tumorji oz neoplazme prebavil (NEN) vzniknejo iz regulatornih nevroendokrinih celic prebavnega trakta in najpogosteje na področju ozkega črevesa in slepiča, trebušne slinavke ter želodca. Gre za raznoliko skupino bolezni z različnimi lastnostmi, kateri incidenca v Evropi zadnja leta narašča in jo ocenjujemo na 5/100 000 letno.

2. Lastnosti

Glede na klinično sliko se NEN delijo na funkcionalne in nefunkcionalne. Pri funkcionalnih NEN simptomatika je posledica izločenih hormonov (karcinoidni sindrom, inzulinom, gastrinom), ko pri nefunkcionalnih simptomatika je odvisna od lokacije in bremena oz. rasti primarnega tumorja ali/in zasevkov. Ne glede na klinično sliko, za postavitev diagnoze potrebujemo verifikacijo bolezni z biopsijo tumorja in histopatološkim pregledu odvzetega vzorca. Namreč le citološki pregled tkiva ne zadošča. Najpomembnejša dejavnika napoveda bolezni in možnosti zdravljenja sta predvsem odvisna od

proliferacijske aktivnosti tumorskih celic in stopnje njihove diferenciranosti. Tako glede na ta dva dejavnika lahko porazdelimo NEN prebavil na dobro diferencirane neuroendokrine tumorje (NET) gradusa 1,2 in 3 ter slabo diferencirane neuroendokrine karcinome (NEC), ki so lahko drobnoceličnega ali velikoceličnega tipa. V postopku zamejitve lahko uporabljamo kompjutersko tomografijo (CT), lahko tudi PET CT z somatostatinskim analogom, označenim z ^{68}Ga , glede na to, da NEN večinoma (v 90%) izražajo somatostatinske receptorje. Tumorske označevalce v samo dijagnostiki ne uporabljamo, ob oceni učinka zdravljenja pa sta nam lahko v korist raven kromogranina v krvi in 5-HIAA (5-hidroksiindolacetna kislina) v urinu.

3. Zdravljenje

Popolno ozdravitev NEN lahko dosežemo z endoskopsko ali kirurško resekcijo. V primeru NEN nizkega gradusa z zasevki omejeni na jetra, lahko ozdravitev dosežemo s presaditvijo jeter.

V primeru neresektabilne bolezni, zdravljenje je odvisno od stopnje diferenciranosti, gradusa tumorja in lokacije bolezni.

Dobrodiferencirani NET prebavil imajo boljšo prognozo. Karcinoidni sindrom uspešno kontroliramo in zdravimo z dolgodelujočimi somatostatinskimi analogi, ki imajo antisekretorni in tudi antiproliferativni učinek, zaradi česar so izbira zdravljenja tudi pri razsejanih dobrodiferenciranih NET z nizko proliferacijsko aktivnostjo. Imamo na voljo tudi dokazano učinkovito radionuklidno zdravljenje z uporabo sevalcev beta, vezanih na somatostatinski analog. Tarčna zdravila (mTor zaviralec everolimus) je tudi učinkovit pri srednje diferenciranih NET prebavil. Pri zdravljenju NET trebušne slinavke je lahko učinkovit TKI (tirozin kinazni inhibitor) sunitinib, uporabljamo pa lahko tudi kemoterapijo. Dobrobit prinesejo predvsem derivati na podlagi platine. Principi zdravljenja NET gradusa 3 so, enaki kot pri zdravljenju drobnoceličnega karcinoma pljuč.

Neuroendokrini karcinomi (NEC) so visoko maligni tumorji s slabo prognozo, že izhodiščno razsejani. Zdravimo v prvi vrsti z citotoksično kemoterapijo, ne glede na organ izvora.

Imunoterapija z zaviralci kontrolnih točk (ICI) je onkološki izziv tudi na področju sistemskega zdravljenja NEN. Dobrodiferencirani imajo ponavadi nizko breme tumorskih mutacij (TMB), ko pa pri slabodiferenciranih NEN je prav obratno. Veliko dokazov je tudi v prid učinkovitosti pri zdravljenju NEC, vendar še ne dovolj, da bi lahko ICI uporabljali v prvem redu zdravljenja.

4. Zaključek

Imunoterapija z zaviralci kontrolnih točk, ki je tako obetavna pri številnih neoplazmah, še vedno nima natančne vloge pri zdravljenju neuroendokrinih neoplazem (NEN), vendar je vse več dokazov o učinkovitosti ICI tudi na tem onkološkem področju.

Literatura

- Das S, Dasari A. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? *Curr Oncol Rep.* 2021 Mar 14;23(4):43. doi: 10.1007/s11912-021-01029-7.
- Janson ET, Knigge U, Dam G, Federspiel B, Grønbaek H, Stålberg P, et al. Nordic guidelines 2021 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol.* 2021 Jul;60(7):931-941. doi: 10.1080/0284186X.2021.
- Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, Bączyk M, Ziemnicka K, Wrotkowska E, et al. Chromogranin A - unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Arch Med Sci.* 2016 Feb 1;12(1):1-9. doi: 10.5114/aoms.2016.57577.
- Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *Eur J Pharmacol.* 2018;5(834):188–96.
- Garcia-Carbonero R, Rinke A, Valle JW, Fazio N, Caplin M, Gorbounova V, et al; Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms. Systemic Therapy 2: Chemotherapy. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):281-294. doi: 10.1159/000473892.

- Cives M, Pelle' E, Quaresmini D, Rizzo FM, Tucci M, Silvestris F. The Tumor Microenvironment in Neuroendocrine Tumors: Biology and Therapeutic Implications. *Neuroendocrinology*. 2019;109(2):83–99.