

Neuroendokrinní nádory žaludku

O. Louthan

Ambulance pro neuroendokrinní nádory IV. interní kliniky 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

Souhrn: Článek předkládá současný pohled na klasifikaci a diagnostiku a léčbu těchto relativně vzácných, většinou endokrinně nefunkčních nádorů. Neuroendokrinní tumory žaludku se dělí do tří hlavních skupin, lišících se podmínkami vzniku, biologickými vlastnostmi, prognózou a léčbou. Článek prezentuje recentní klasifikaci tumorů podle kritérií WHO a ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society), návrh TNM klasifikace a uvádí přehled diagnostiky a léčby včetně experimentálních, dosud rutinně neužívaných postupů.

Klíčová slova: analoga somatostatinu – endoskopická slizniční resekce – neuroendokrinní nádory – proliferační index

Gastric neuroendocrine tumors

Summary: The aim of the article is to present the state-of-the art in terms of diagnosis and therapy of these rare, usually biologically inactive neuroendocrine tumors, being classified into three main types. They differ from each other according to the conditions of their origin, biological properties and management. Recent classification according to WHO and ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) and proposal of TNM classification are presented. Diagnostic methods and therapeutical procedures, including experimental approaches, are outlined.

Key words: endoscopic mucosal resection – neuroendocrine tumors – proliferation index – somatostatin analogues

Úvod

Termínem neuroendokrinní nádory (NET) označujeme podle nomenklatury WHO nádory dříve označované jako karcinoidy. Podle této novější terminologie [1] má být termín karcinoid používán pouze pro NET vycházející z tenkého střeva a manifestující se typickým karcinoidovým syndromem (tab. 3). Nicméně v literatuře se stále udržuje termín karcinoid i pro NET jiných lokalizací. Podle starší terminologie Williamse a Sandlera z roku 1963 [2] se karcinoidy dělí na 3 skupiny podle toho, z jaké části embryonálního střeva se vyvinuly orgány, ve kterých se objevil karcinoid jako primární nádor – na foregut karcinoidy (z přední části střeva), midgut karcinoidy (střední část střeva) a hindgut karcinoidy (zadní část embryonálního střeva). Podle starší terminologie patří tedy NET žaludku k foregut karcinoidům. Základní klasifikační schéma pro všechny gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory podle WHO z roku 2000 dělí tyto nádory do 3 skupin bez ohledu na lokalizaci [1,4]:

- skupina 1: dobře diferencované endokrinní nádory s
 - a) benigním nebo
 - b) nejistým chováním v době diagnózy
- skupina 2: dobře diferencované endokrinní karcinomy s nízkým stupněm malignity
- skupina 3: špatně diferencované endokrinní karcinomy s vysokým stupněm malignity

Četnost a rozdělení

neuroendokrinních tumorů žaludku
Žaludeční neuroendokrinní tumory (GNET) tvoří v Evropě 2–8% neuroendokrinních tumorů (NET) zažívacího traktu, v Japonsku až 30% všech gastrointestinálních NET. Roční incidence všech NET je uváděna 2/100 000, ale

tyto nádory jsou nečastěji poddiagnostikované [3]. V zásadě vznikají
a) pod dlouhodobým vlivem gastrinu
anebo
b) sporadicky, bez vlivu tohoto hormonu

GNET se rozděluje na 3 typy (tab. 1), pokud započítáme i vzácnou formu špatně diferencovaného neuroendokrinního karcinomu, pak rozeznáváme 4 typy. Typ 1 představuje 70–80% všech případů NET žaludku, následovaný typy 3, 2 a 4, jak je uvedeno dále.

Typy 1 a 2 jsou žaludeční NET vycházející z enterochromaffinních buněk (ECL buňky) pod dlouhodobým vlivem gastrinu, nádory vycházející z těchto buněk se liguisticky ne zcela ideálně označují jako ECLomy [4,5].

Tab. 1. Typy žaludečních neuroendokrinních tumorů – přehled.

- | |
|--|
| Typ 1 vzniká pod dlouhodobým vlivem hypergastrinémie při chronické atrofické gastritidě. |
| Typ 2 vzniká v průběhu Zollinger-Ellisonova syndromu, většinou v rámci mnohočetné endokrinní neoplazie MEN 1. |
| Typ 3 je sporadický, maligní typ vznikající bez vlivu gastrinu. |
| Typ 4 je špatně diferencovaný neuroendokrinní karcinom. |

Tab. 2. Obecné charakteristiky žaludečních neuroendokrinních nádorů typu 1–3.

	Typ 1	Typ 2	Typ 3
zastoupení (%)	70–85	5–6	14–20
charakteristika	< 1–2 cm, mnohočetné, polypoidní	< 1–2 cm, mnohočetné, polypoidní	solitární, > 2 cm, polypoidní, exulcerovaný
vyvolávající příčina	chronická atrofická gastritida s hypergastrinemií	ZES/MEN 1 hypergastrinemie	0
histologie	dobře diferencovaný	dobře diferencovaný	dobře či středně diferencovaný
hladiny gastrinu	↑	↑	normální
žaludeční pH	↑↑	↓↓	normální
metastázy (%)	2–5	10–30	50–100
úmrtí v důsledku tumoru	0	< 10	25–30

Tab. 3. WHO klasifikace žaludečních neuroendokrinních nádorů.

	Klasifikace WHO 2000	Metastázy	Invaze za submukózu	Histologie	Velikost nádoru (cm)	Angioinvaze	Ki67 (%)
benigní (nízké riziko)	1. skupina	0	0	dobře diferencovaný	≤ 1 cm	0	< 2
benigní či low-grade malignita (střední riziko)	1. skupina	0	0	dobře diferencovaný	> 1 cm	±	< 2
low-grade malignita	2. skupina	+	+	dobře diferencovaný	> 2 cm	+	> 2
high-grade malignita	3. skupina	+	+	špatně diferencovaný	jakákoliv	+	> 15

Přehled a klinika neuroendokrinních nádorů žaludku

Typ 1 (ECLomy, vznikající pod vlivem atrofické gastritidy) se vyskytují většinou u žen v 5.–7. životní dekádě. Jde o nejčastější endokrinní žaludeční nádory, jež představují 70–85 % endokrinních žaludečních tumorů. Jsou endokrinně nefunkční, nejsou tedy provázeny symptomy z hormonální nadprodukce, bývají zjištěné náhodně při endoskopickém vyšetření provedeném pro různé zažívací obtíže [5,7,27]. ECLomy se vyskytují v žaludečním fundu jako mnohočetné, drobné polypoidní útvary menší než 1 cm v počtu 2–20 ložisek.

Vznikají v terénu atrofické gastritidy, s vymizením žlázek s parietálními buňkami. Důsledek je deficitní produkce HCl, stimulující antrální G buňky k dlouhodobé nadprodukci gastrinu. Předpokládá se, že hypergastrinemie stimuluje růst EC buněk, takže dochází k mikronodulární hyperplazii a později ke vzniku tumoru. Nicméně se zdá, že

gastrin sám o sobě není odpovědný za vznik těchto tumorů, neboť tumor může vzniknout i v terénu parciální atrofické gastritidy [6]. Na vzniku těchto NET zřejmě participují i růstové faktory, jako jsou bazický fibroblastový růstový faktor (bFGF) a faktor B cell leukemia/lymphoma 2.

Nádory tohoto typu patří podle WHO klasifikace z roku 2000 k 1. skupině (tab. 3), tj. k tumorům s benigním nebo nejistým chováním, jsou to v naprosté většině prakticky benigní léze s nízkým rizikem hlubší invaze do žaludeční stěny [7,8]. Toto riziko je vztahováno k velikosti nádoru. Klinicky jsou asymptomatické. Jejich prognóza je většinou dobrá, dají se odstranit endoskopicky, problémem je někdy jejich značný počet. Metastázy se ve vzácných případech vyskytují u těchto tumorů, které infiltrují muscularis propria anebo které jsou větší než 2 cm.

Typ 2 jsou ECLomy vyskytující se v průběhu Zollinger-Ellisonova syndromu (ZES) prakticky výlučně v rámci mnohočetné endokrinní neoplazie

1. typu (MEN1) zhruba u 1/4 všech případů MEN1 [9–11]. U sporadických gastrinomů bez MEN1 se naproti tomu ECLomy vyskytují jen u 1–3 %. Genetické změny podmiňující vznik MEN1 jsou zřejmě nutné pro vznik těchto tumorů. Nádor postihuje obě pohlaví stejně často, nejčastěji osoby kolem 50. roku věku. Objevuje se v 6 % případů žaludečních NET. Jde o menší, mnohočetné polypy o velikosti 1–2 cm, které mohou postihovat téměř celou sliznici fundu. Tumory vycházejí z parietálních buněk žlázek žaludeční sliznice, které nejsou atrofické, ale hypertrofické [12]. Nádory jsou většinou asymptomatické. V porovnání s typem 1 má typ 2 až ve 35 % případů v době diagnózy založeny metastázy, hlavně u větších primárních nádorů.

Typ 3. Tumory tohoto typu jsou sporadické, obvykle jsou solitární, bez vazby na chronickou atrofickou gastritidu a gastrin. Vyskytují se u osob starších 50 let. Představují 14–20 % žaludečních NET. Nádory patří většinou k dobře diferencovaným neu-

roendokrinním karcinomům, tedy ke 2. skupině podle WHO klasifikace z roku 2000 (tab. 3). Jsou větší než 2 cm, vyznačují se infiltrativním růstem a jejich proliferační index podle markeru Ki67 je > 2%. Mohou postihnout jakoukoli část žaludku bez predilekce, ale převážně se nachází ve fundu a v těle žaludku. V 70% případů jsou zjištěny metastázy v lymfatických uzlinách.

Klinicky se manifestují bolestmi břicha, nechutenstvím, hubnutím, krvácením s hematemézou či melénou, anemizací, někdy se zjistí náhodně při vyšetření indikovaném z jiných důvodů [24,27]. Velmi vzácné jsou nádory s produkcí histaminu, které se pak manifestují atypickým karcinoidovým syndromem. Tento syndrom se projevuje světle červeným flushem postihujícím obličej, krk a trup, průjmy, epizodami tachykardie, bronchokonstrikcí. Navíc v porovnání s typickým karcinoidovým syndromem přítomným u karcinoidů tenkého střeva dochází u žaludečního NET typu 3 vlivem produkce histaminu k otokům obličeje, očních víček a k lakrimaci.

Typ 4 je špatně diferencovaný, malobuněčný neuroendokrinní karcinom, řazený do 3. skupiny podle klasifikace WHO z roku 2000. Jde o vzácný nádor, některé práce jej proto jako 4. typ neuvádějí. Není vztah k chronické atrofické gastritidě. Imunohistochemicky lze prokázat synaptophysin a v určitém rozsahu i chromogranin A. Nádory se vyskytují ve věku od 60 do 70 let, častěji u mužů než žen. V době diagnózy jde o velké (> 4 cm), obvykle exulcerované nádory se symptomy podobnými žaludečním adenokarcinomům, s krvácením, případně obstrukcí žlučových cest, hubnutím. Jejich prognóza je špatná, 3/4 pacientů zemřou do 1 roku od diagnózy.

Mimo uvedené typy se zcela výjimečně vyskytují velkobuněčné špatně diferencované neuroendokrinní karcinomy anebo smíšené endokrinní-exokrinní karcinomy (endokrinní diferenciace je větší než 30%).

Tab. 4. Návrh gradingu NET tumorů podle ENETS.

Grading	Počet mitóz (10 HPF) ¹	Index Ki67 (%) ²
G1	< 2	≤ 2
G2	2–20	3–20
G3	> 20	> 20

¹ 10 HPF (high power field = 2 mm²), alespoň 40 polí hodnocených v oblasti s nejvyšší mitotickou aktivitou, ² protilátka MIB 1; procento z 2 000 buněk v oblastech s nejvyšším jaderným značením

Patologie

Histologie je nezbytná pro stanovení správné diagnózy, samotná cytologie nepostačuje. Histologické vyšetření se provádí z bioptického materiálu získaného při gastroskopii anebo z malých karcinoidů typu 1 a 2 odstraněných pomocí endoskopické slizniční resekce (endoscopic mucosal resection – EMR). Jsou-li polypy mnohočetné, pak je třeba též provést biopsii ze sliznice fundu i mimo oblast polypů s cílem potvrdit případnou asociovanou atrofickou gastritidu. V případě atrofické gastritidy mohou být přítomny polypy různého původu, může jít o zánětlivé či hyperplastické polypy, časně adenokarcinomy či ECLomy, proto je nutno vzít bioptické vzorky z více nádorových lézí, zejména když makroskopický vzhled je vzájemně odlišný. Mimo konvenční barvení hematoxylin-eozinem je potřebné imunohistochemické vyšetření na chromogranin a synaptophysin, což je podle ENETS minimální požadavek na imunohistochemické vyšetření. Tumor je třeba zhodnotit podle WHO klasifikace (tab. 3). Je nutný výpočet proliferačního indexu Ki67. Některá pracoviště provádí zhodnocení mitotického indexu spočítáním 10 HPF (high power field – 2 mm²). U typů 1 a 2 je index Ki67 většinou nízký, nepřesahuje 1–2%, mitotická aktivita je rovněž nízká. Nezvýšená mitotická aktivita je hodnocena jako počet mitóz nepřevyšující hodnotu 0,3/10 HPF (2 mm²). Pokud jde o izolované GNET (typ 3), Ki67 je u nich často zvýšen nad 2%.

Asi 80% všech žaludečních NET vykazuje grading G1, 5% NET grading G2 a G3 zhruba v 15% [14].

U typů 1 nebo 2 není nutno provést vyšetření na p53 nebo na přítomnost somatostatinových receptorů typu 2A. Výskyt většiny ECLomů je předcházen či provázen lineární nebo mikronodulární hyperplazií či dysplazií ECL buněk. Tento stav znamená u nemocných s chronickou atrofickou gastritidou 26násobné riziko vzniku ECLomů [11].

K 1. typu GNET: tumory jsou malé, 0,3–1 cm, dobře diferencované, solidní, jsou složeny z ECL buněk silně pozitivních na synaptophysin a chromogranin A, proliferační index Ki67 < 2%. Pokud vzácně tyto buňky produkují histamin, lze je specificky detekovat pomocí VMAT2 (vesicular monoamine transporter 2). I mimo oblast nádoru je vždy přítomna hyperplazie ECL buněk v oblasti parietálních buněk.

K typu 3: Jde o dobře diferencovaný tumor skládající se většinou z ECL buněk, má histologicky solidní nebo trabekulární strukturu a proliferační index 2–5%. Tumory z EC buněk, produkující serotonin, jsou velmi vzácné. Pokud je tumor větší než 2 cm, invaduje do svalové vrstvy a projevuje známky angioinvasze. Metastázy jsou časté, zejména do jater.

Genetické vyšetření

Testování zárodečných mutací DNA se doporučuje při pozitivní rodinné anamnéze MEN1, anebo pokud jsou v žaludku přítomny mnohočetné tumory bez průvodní chronické atrofické gastritidy. Genetické vyšetření je nutno provést i při podezření na MEN1 [13].

V případě suspekce nebo přítomnosti ZES je třeba též provést genetické vyšetření na uvedený hereditární

Tab. 5. Návrh na TNM klasifikací neuroendokrinních tumorů žaludku podle ENETS.

Charakteristika	
T – primární tumor	
TX	primární nádor nelze posoudit
T0	primární tumor nezjištěn
TIS	nádor in situ/dysplazie (< 0,5 cm)
T1	tumor se šíří do lamina propria nebo submukózy a ≤ 1 cm
T2	tumor se šíří do muscularis propria nebo subserózy nebo > 1 cm
T3	tumor se šíří serózou
T4	tumor invaduje do okolních orgánů
	pro jakékoli T přidej (m) pro mnohočetné tumory
N – regionální lymfatické uzliny	
NX	nelze hodnotit regionální lymfatické uzliny
N0	žádné metastázy v regionálních lymfatických uzlinách
N1	metastázy v regionálních lymfatických uzlinách
M – vzdálené metastázy	
MX	nelze hodnotit vzdálené metastázy
M0	vzdálené metastázy nepřítomny
M1	vzdálené metastázy přítomny

Tab. 6. Návrh stagingu neuroendokrinních tumorů žaludku podle ENETS.

Stadium	T	N	M
stadium 0	Tis	N0	M0
stadium I	T1	N0	M0
stadium IIa	T2	N0	M0
stadium IIb	T3	N0	M0
stadium IIIa	T4	N0	M0
stadium IIIb	jakékoliv T	N1	M0
stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

nádorový syndrom. Jak bylo zmíněno, ECLomy u nemocných se Zollinger-Elisonovým syndromem velmi často vyskytují v rámci MEN1.

Genetické vyšetření by mělo zahrnovat mutační screening a sekvenování s analýzou celého kódujícího genu, sestřihových míst. Detekce somatických mutací DNA není nutná.

TNM klasifikace

Nově byla v návrhu vypracována TNM klasifikace neuroendokrinních tumorů žaludku (tab. 5 a 6) [14].

Diagnostika

Lokalizační vyšetření

V diagnostice GNET je zásadní horní endoskopie. Transabdominální sonografie, CT a MRI mají v detekci těchto primárních nádorů omezený význam. V případě malých tumorů o veli-

kosti < 1 cm je endoskopie postačující lokalizační technikou. Endosonografie umožňuje posoudit hloubku invaze do žaludeční stěny.

V případě větších GNET s vyšším rizikem metastazování a zejména v případě sporadického typu 3 je třeba provést pečlivý staging. Endosonografie je vhodná i k detekci metastáz v regionálních lymfatických uzlinách a popřípadě k provedení biopsie. K průkazu jaterních metastáz slouží CT, MRI anebo transabdominální sonografie, jinak tato vyšetření nejsou u GNET typu 1 a u malých tumorů typu 2 nutná. Ke stagingu nezbytně patří somatostatinová receptorová scintigrafie (octreoscan s ¹¹¹In-diem), jež je vhodná u diferencovaných nádorů s expresí somatostatinových receptorů k průkazu intraabdominálních i extraabdominálních (např. kostních) metastatických ložisek a k predikci

možného léčebného efektu somatostatinových analogů.

Biochemická vyšetření

U žaludečních karcinoidů je též třeba provést vyšetření gastrinu s cílem zjistit, o jaký subtyp NET žaludku se jedná (tab. 1). Dále se u všech subtypů GNET provádí vyšetření sérového chromograninu A [13,14]. Jeho hladina je zvýšena u dobře diferencovaných forem, ale může být i normální u špatně diferencovaných neoplazií. U chronické atrofické gastritidy se doporučuje provést vyšetření protilátek proti parietálním buňkám a intrinsic faktoru.

Odpady 5-hydroxyindolactové kyseliny (5-HIO) bývají u žaludečních NET v normě. Při nadprodukci serotoninu je možno jej biochemicky prokázat v séru či v trombocytech, nicméně vlivem enzymatické blokády na úrovni dekarboxylázy aromatických L-aminokyselin (AADC), mění 5-hydroxytryptofan na serotonin, jde o poměrně vzácné případy.

Minimální požadavky na diagnostiku GNET podle konsensu ENETS

GNET jsou diagnostikovány pomocí gastroscopie s biopsií (2 vzorky z antra, 4 vzorky z fundu a biopsie z největšího polypu). U nádorů typu 1 a malých tumorů typu 2 je gastroscopie postačující. U tumorů typu 1 a 2 větších než 1 cm se doporučuje provedení endosonografie. CT, MRI a octreoscan nejsou zde požadovány, s výjimkou invazivních forem tumorů, zejména typu 3, potvrzených endosonograficky a s výjimkou větších nádorů. Minimální požadavky na biochemické testy je vyšetření gastrinu a chromograninu A v séru. Mimo vstupního vyšetření se doporučuje provádět testy v rámci pravidelných kontrol.

Léčba

Radikální endoskopická a chirurgická léčba

U pacientů s ECLomy typu 1 a 2 menších než 10 mm se obvykle doporučuje endoskopické odstranění. Pokud jsou nádory větší, je nutná endosko-

pická resekce až u 6 polypů nezasa-
hujících do muscularis propria (podle
endosonografie) [15]. U ostatních pa-
cientů se doporučuje chirurgické od-
stranění. Antrální resekce s cílem
zamezit opakované, chronické stimu-
laci ECL buněk gastrinem je efektivní
u 80% tumorů typu 1. V případě ma-
ligního vývoje nebo v případě reku-
rence, ke které dochází i přes lokální
resekci, je třeba provést parciální nebo
totální gastrektomie s resekci lymfatic-
kých uzlin. U nemocných s typem 3 je
chirurgický výkon a jeho potřebný roz-
sah v principu stejný jako u adenokar-
cinomů (parciální nebo totální gas-
trektomie s odstraněním lymfatických
uzlin). Není-li možno operovat radi-
kálně, přichází podle situace v úvahu
paliativní chirurgický výkon.

Paliativní léčba

Somatostatinová analoga [16–18]

Na ECL buňky mají antiproliferativní
vliv somatostatinová analoga (octre-
otid, lanreotid a nověji pasireotid ne-
boli SOM230). Podmínkou zahá-
jení léčby analogy somatostatinu je
pozitivita somatostatinových recep-
torů na nádorových buňkách, potvr-
zená octreoscanem. Po léčbě ana-
logy byla prokázána cytoredukce
nádoru, nicméně podle současného
konsensu se v praxi analoga u GNET
paušálně nedoporučují. Jsou indiko-
vána, pokud se manifestují karcinoid-
ovým syndromem, což je u GNET
ovšem vzácné. Analoga se proto ne-
doporučují u typu 1 a u typu 2, které
jsou endokrinně nefunkční, doporučují
se jen tehdy, pokud je tumor spojen
se Zollinger-Elisonovým syndromem.
Vhodnější by byly GNET 3. typu, ze-
jména asociovaného s karcinoidovým
syndromem.

Chemoterapie

Chemoterapie je indikována u metasta-
zujícího nádoru 3. typu. U typů 1 a 2
chemoterapie jen v těch vzácných pří-
padech, kdy metastazují a nejsou ra-
dikálně operabilní [19–21]. Výběr cy-
tostatické kombinace závisí na stupni

diferenciace nádoru, response rate je
však nízký (10–20% podle různých lite-
rárních údajů), větší zkušenosti s touto
léčbou nejsou [22].

Aktinoterapie

Generalizované neuroendokrinní ná-
dory žaludku nejsou indikovány k ex-
terní radioterapii [23,24]. Slibné pa-
liativní účinky u NET nabízí peptidová
receptorová radionuklidová terapie
(PRRT) [25]. V řadě evropských zemí
je používána v rámci klinických stu-
dií. V České republice není tato léčba
zatím zavedena. První pacienti v ČR
byli ošetřeni ve spolupráci s pracoviš-
tům v Bad Berka v Německu. PRRT
se provádí čistými β zářiči ^{90}Y trium
nebo ^{177}Lu tetium, navázanými na ana-
loga somatostatinu prostřednictvím
tetra-aza-cyklo-dodekan-tetraoctové
kyseliny (DOTA), tedy ^{90}Y -DOTA⁰, Tyr³ –
octreotid a ^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³ – octre-
otate. Tím je zajištěno ozáření přímo
v nádorové tkáni. Podmínkou zahá-
jení léčby je pozitivita somatostatinové
receptorové scintigrafie (octreoscan).
Experimentálně se provádí i cílené ozá-
ření jaterních metastáz metodou SIRT
(Selective Internal Radiation Therapy)
se zavedením mikrosfér s navázaným
 ^{90}Y triem do větví a. hepatica zásobu-
jícím jaterní metastázy. Zde pozitivita
octreoscanu není ovšem nutná. Nevý-
hodou metody SIRT je finanční nároč-
nost a nutnost speciálního proškolení
týmu invazivních radiologů.

Kontroly

V případě ECLomů typu 1 a 2 není
dosud jasné, jaký je optimální interval
pro provádění endoskopických kontrol
v závislosti na počtu a velikosti nádorů
a efektivitě předchozí EMR (endos-
copic mucosal resection). Vzhledem
k dobré prognóze se [26] obvykle do-
poručují kontroly každé 2 roky u typu 1
a každoročně u typu 2 s provede-
ním EMR u polypů větších 10 mm.
U nemocných s chronickou atrofici-
kou gastritidou je riziko adenokarci-
nomu žaludku vznikajícího z intesti-
nální metaplasie též důvodem k biopsii

žaludeční sliznice. U karcinoidu typu
3, tedy u maligní, sporadické formy,
s významně horší prognózou nežli
u typů 1 a 2 [27,28], závisí četnost kon-
trol na subtypu nádoru. U dobře dife-
rencovaných subtypu nádoru typu 3 po
kurativní resekci se provádí zobrazovací
vyšetření a vyšetření sérového chromo-
graninu A v 6měsíčních intervalech po
dobu 2 let a poté 1krát ročně po dobu
nejméně 3 roků. U dobře diferencova-
ných metastazujících NET se provádějí
kontroly pomocí CT nebo MRI každé
3 měsíce, s průvodní paliativní nebo
symptomatickou léčbou.

Závěr

Neuroendokrinní tumory žaludku,
dle starší nomenklatury karcinoidy
žaludku, se dělí na 4 typy, z nichž typ 1
vzniká na podkladě hypergastrinémie
a dalších vlivů při autoimunitní gastri-
tidě, typ 2 v rámci Zollinger-Elisonova
syndromu. Patří mezi nádory hraničně
maligní, nemanifestují se karcinoido-
vým syndromem. Léčba spočívá v bio-
ptickém snesení nádorového ložiska.
Sporadický typ 3 roste bez vlivu gas-
trinu a je maligní, typ 4 je vzácný malo-
buněčný maligní typ. Článek prezentuje
diagnostiku a léčebné možnosti pro
tyto nádory v různém stupni pokroči-
losti a zmiňuje též perspektivy léčby.

Podpořeno výzkumným záměrem MŠMT
00216200808.

Literatura

1. Solcia E, Klöppel G, Sobin, LH. Histo-
logical Typing of Endocrine Tumours. Se-
cond Edition, World Health Organisation,
International Histological Classification of
Tumours. Berlin, New York: Springer 2000.
2. Williams ED, Sandler M. The classifica-
tion of carcinoid tumours. Lancet 1963;
281: 238–239.
3. Modlin IM, Kidd M, Latich I et al. Cur-
rent status of gastrointestinal carcinoids.
Gastroenterology 2005; 128: 1717–1751.
4. Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gas-
troenteropatic neuroendocrine cell system
and its tumors: the WHO classification.
Ann NY Acad Sci 2004; 1014: 13–27.
5. Thomas RM, Baybick JH, Elsayed AM
et al. Gastric carcinoids: an immunohisto-
chemical and clinicopathological study of
104 patients. Cancer 1994; 73: 2053–2058.

6. Varro A, Kenny S, Pritchard DM et al. Functional Regulation of the ECL Cell. 172–177. In: A Century of Advanced in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment. Managing Editor Irvin Modlin. Published by Felsenstein C.C.C.P. 463.
7. Ruszniewski P, Delle Fave G, Cadiot G et al. Well-Differentiated Gastric Tumors/ Carcinomas. In: Neuroendocrinology, Basel: Karger AS 2006, Vol. 84, No. 3, 158–164.
8. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer 2003; 97: 934–959.
9. Norton JA, Melcher ML, Gibril F et al. Gastric carcinoid tumors in multiple endocrine neoplasia-1 patients with Zollinger-Ellison syndrome can be symptomatic, demonstrate aggressive growth, and require surgical treatment. Surgery 2004; 136: 1267–1274.
10. Lehy T, Cadiot G, Mignon G et al. Influence of multiple endocrine neoplasia type 1 on gastric endocrine cells in patients with Zollinger-Ellison syndrome. Gut 1992; 33: 1275–1279.
11. Klöppel G, Rindi G, Anlauf M et al. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Virchows Arch 2007; 451 (Suppl 1): S9–S27.
12. Bordi C, D'Adda T, Azzoni C et al. Hypergastrinemia and gastric enterochromaffin-like cells. Am J Surg 1995; 19 (Suppl 1): S8–S19.
13. Leotlela PD, Jauch A, Holtgreve-Grez H et al. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours. Endocrine-related Cancer 2003; 10: 437–450.
14. Rindi G, Klöppel G, Ahlman H et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch 2006; 449: 395–401.
15. Peracchi M, Gebbia C, Basilisco G et al. Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesion and gastric carcinoids. Eur J Endocrinol 2005; 152: 443–448.
16. Granberg D, Stridsberg M, Seensalu R et al. Plasma chromogranin A in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. J Clin Endocrin Metab 1999; 84: 2712–2717.
17. Brugge WR. The Role of Endoscopy and Endoscopic Ultrasound in the Management of Upper GI and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. In: A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment 2006, 308–315.
18. Tomassetti P, Migliori M, Caletti GC et al. Treatment of type II gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues. N Engl J Med 2000; 343: 551–554.
19. Tomassetti P, Migliori M, Caletti GC et al. Treatment of type II gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues. N Engl J Med 2000; 343: 551–554.
20. Arnold R, Simon B, Wied M et al. Treatment of Neuroendocrine GEP Tumours with Somatostatin Analogues. Digestion 2000; 62 (Suppl 1): 84–91.
21. Rindi G, Solcia E Gastric Neuroendocrine Tumors – Carcinoid and Poorly Differentiated Carcinoma, 246–253. In: A Century of Advanced in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment. Managing Editor Irvin Modlin. Published by Felsenstein C.C.C.P., 463.
22. Ahlman H, Kolby L, Lundell L et al. Clinical management of gastric carcinoid tumors. Digestion 1994; 55 (Suppl 3): 77–85.
23. Gustafsson BI, Kidd M, Drozdov I et al. The Enterochromaffin Cell. 178–191. In: A Century of Advanced in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment. Managing Editor Irvin Modlin. Published by Felsenstein C.C.C.P., 463.
24. Tiensuu Janson EM, Öberg K. Carcinoid tumours. Bailliere's Clinical Gastroenterology. 1996; Vol. 10, No. 4.
25. Becker HD, Gabriel A. Therapy of carcinoids of the stomach. Langenbecks Arch. Chir 1996; 381: 18–22.
26. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. Carcinoid tumors of the stomach. Surg Oncol 2003; 12: 153–172.
27. Lewington WJ. Targeted radionuclide therapy for neuroendocrine tumour. Endocrine-Related Cancer 2003; 10: 497–501.
28. Rindi G, Azzoni C, La Rose S et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. Gastroenterology 1999; 116: 532–542.
29. Granberg D, Wilander E, Stridsberg M et al. Clinical symptoms, hormone profiles, treatment, and prognosis in patients with gastric carcinoids. Gut 1998; 43: 223–228.
30. Rindi G, Azzoni C, La Rose S et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. Gastroenterology 1999; 116: 532–542.

MUDr. Oldřich Louthan
www.vfn.cz
e-mail: louthan@post.cz

Doručeno do redakce: 1. 4. 2009
Přijato po recenzi: 4. 4. 2009

www.eOnkologie.cz