

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Diagnostika a liečba gastroenteropankreatických neuroendokrinných nádorov

Číslo ŠP	Dátum prvého predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0083	20. septembra 2018	schválené	1. mája 2020

Autori

doc. MUDr. Soňa Kiňová, PhD.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a štandardných terapeutických postupov MZ SR, hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; NCZI; Kancelária WHO na Slovensku; MZ SR (Inštitút zdravotnej politiky, sekcia zdravia)

Odborní koordinátori: MUDr. Jozef Kalužay, PhD., MUDr. Peter Bartoň; MUDr. Kvetoslava Bernátová, MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Štefan Laššán, PhD.; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH (odborný garant)

Recenzenti (1. verzie):

Členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Štefan Laššán, PhD.; PharmDr. Miriam Vulevová, MBA; MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; MUDr. Beáta Havelková, MPH; MUDr. Martin Vochyan; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD., mim. prof.; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; prof. MUDr. Pavol Žubor, PhD., DrSc.; MUDr. Róbert Hill, PhD.; MUDr. Andrej Zlatoš; PhDr. Mária Lévyová; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Jana Kelemenová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; Mgr. Katarína Mažárová; MUDr. Jozef Kalužay, PhD.; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Technická a administratívna podpora:

Podpora vývoja a administrácia: Mgr. Zuzana Kuráňová; Ing. Barbora Vallová; Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Gabriela Tamášová; Mgr. Mário Fraňo; JUDr. Marcela Virágová, MBA; Ing. Marek Matto; prof. PaedDr., PhDr. Pavol Tománek, PhD., MBA, MHA; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA; Mgr. Sabína Bredová; Ing. Mgr. Liliana Hruzíková; Ing. Zuzana Poláková; Mgr. Tomáš Horváth; Ing. Martin Malina; Ing. Mgr. Mária Syneková; PhDr. Katarína Gatialová; Mgr. Anton Moises; Ing. Katarína Krkošková

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: „Tvorba nových a inovovaných štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe” (kód NFP312041J193).

Kľúčové slová

neuroendokrinné nádory, sérotonín, karcinoidový syndróm, inzulinóm, gastrinóm, kyselina 5-hydroxyindolactová, chromogranín A, soamtostatínové analógy, scintigrafia, peptidová receptorová rádioterapia, biologická liečba

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

ACTH	adrenokortikotropný hormón
CgA	chromogranín A
CHD	z ang. „carcinoid heart disease“
CT	počítačová tomografia
ENETs	Európska spoločnosť pre neuroendokrinné tumory
EUS	endoskopická ultrasonografia
FDG	fluorodeoxyglukóza
GEP NEN	gastroenteropankreatické neuroendokrinné nádory
GIT	gastrointestinálny trakt
INZ	inzulín
MANEC	z angl. „Mixed AdenoNEuroendocrine Carcinoma“
MEN	mnohopočetná endokrinná neoplázia
MR	magnetická rezonancia
NEC	neuroendokrinné karcinómy
NEN	neuroendokrinné nádory
NET	neuroendokrinné tumory
NSE	neurón špecifická enoláza
PET	pozitronová emisná tomografia
PRRT	peptidová receptorová rádio terapia
PTH	parathormón
5-HIAA	5-hydroxyindoloctová kyselina
SMS	somatostatín
SSA	somatostatínové analógy
SRS	somatostatínová receptorová scintigrafia
SSR	somatostatínové receptory
STH	rastový hormón
SZO/WHO	Svetová zdravotnícka organizácia
TAE	transarteriálna embolizácia
TACE	transarteriálna chemoembolizácia
USG	ultrasonografia
VHL	syndróm- Von Hippel Lindau syndróm
VIP	vazoaktívny intestinálny peptid

Kompetencie

Pacienti s GEP NEN-mi vyžadujú multidisciplinárny lekársky tím zložený z endokrinológa, gastroenterológa, klinického onkológa, rádiológa, lekára špecialistu z nukleárnej medicíny, chirurga, lekára v špecializačnom odbore patologická anatómia, lekára v špecializačnom odbore lekárska genetika, klinického psychológa, lekára v špecializačnom odbore paliatívna medicína.

Tím ostatných zdravotníckych pracovníkov: sestra, zdravotnícky laborant, rádiologický technik.

Pacienti s dobre diferencovanými neuroendokrinnými nádormi GEP traktu sú primárne manažovaní endokrinológmi, gastroenterológmi alebo klinickými onkológmi.

Pacienti s nízкодiferencovanými NE nádormi a karcinómami sú manažovaní klinickými onkológmi.

Gastroenterológ, endokrinológ a klinický onkológ si v rámci diagnostického procesu prizývajú k spolupráci špecialistov z odboru rádiológia, nukleárna medicína, chirurgia, lekára v odbore patologická anatómia a lekárska genetika. Rádiológ okrem vyhodnocovania zobrazovacích modalít vykonáva ciele biopsie z primárneho nádoru alebo metastáz, chirurg vykonáva excízie počas operačného výkonu. Gastroenterológ realizuje endoskopické vyšetrenie tráviaceho traktu, endoskopickú ultrasonografiu vrátane odberu vzoriek na histologické vyšetrenie.

Lekár v odbore patologická anatómia stanovuje typ nádoru, jeho grading a v spolupráci s klinikom aj staging ochorenia.

Lekár v odbore lekárska genetika je konzultovaný v prípade podozrenia na hereditárne syndrómy akými sú syndróm mnohopočetnej endokrinnnej neoplázie I. typu – MEN I, Von Hippel Lindau syndróm- VHL.

Chirurg vykonáva operačný výkon na základe indikácie gastroenterológom, klinickým onkológom alebo endokrinológom.

Intervenčný rádiológ na základe indikácie realizuje transarteriálnu embolizáciu, chemoembolizáciu nádorových ložísk.

Lekár špecialista v nukleárnej medicíne realizuje zobrazovacie modality ako scintigrafie a PET/CT.

Taktiež vykonáva liečbu nádoru použitím peptidovej receptorovej terapie.

Úvod

Pod neuroendokrinné nádory alebo neoplázie (NEN-y) tráviaceho traktu sa zahŕňajú neuroendokrinné nádory:

- a) pažeráka, žalúdka a črevného traktu, ktoré možno v prípade ich tzv. karcinoidnej symptomatológie nazvať aj karcinoidmi
- b) pankreasu (ostrovčekové nádory).

Tieto nádory majú spoločné cytologické a histologické vlastnosti- s podobnou rastovou charakteristikou. V rôzne vysokom percente sú malígne (10 - 90 %), vytvárajú lokálne i vzdialené metastázy. Majú však podstatne lepšiu prognózu ako klasické gastrointestinálne karcinómy. Ďalšou spoločnou vlastnosťou je schopnosť ich nádorových buniek syntetizovať a vylučovať do séra početné tzv. neuroendokrinné molekulové látky, ktoré sú typické pre neurokrinné bunky (chromograníny, synaptofyzín, neurón špecifickú enolázu a mnohé ďalšie), prípadne aj hormóny.

Podľa sekrécie hormonálne aktívnych látok do cirkulácie a prítomnosti klinických prejavov sa delia nádory na funkčné a nefunkčné (klinicky nemé). Nefunkčné nádory sa diagnostikujú neskôr ako funkčné a majú horšiu prognózu. Okrem toho sa klinické prejavy a biologické vlastnosti GEP NEN-ov líšia aj podľa miesta ich vzniku.

Prevenencia

Primárna prevencia: výskyt sporadických neuroendokrinných nádorov nie je preventabilný vzhľadom na skutočnosť, že ich etiológia nie je objasnená.

Pri nádoroch vyskytujúcich sa v rámci hereditárnych syndrómov je možné genetické vyšetrenie u príbuzných a pravidelným sledovaním pacienta ako aj členov rodiny včasnejší záchyt ochorenia.

Sekundárna prevencia: pacienti s diagnózou GEP NEN aj po úspešnom vyliečení primárneho nádoru sú sledovaní vzhľadom na možnosť vzniku synchrónnej alebo metachrónej malignity tráviaceho traktu.

Pacienti by mali byť sledovaní aj endokrinológom z dôvodu včasného záchytu endokrinopatie.

Epidemiológia

Neuroendokrinné nádory (NEN) patria medzi zriedkavé ochorenia. Za posledné roky došlo k vzostupu incidencie z 2,48 v roku 1994 na 5,86 prípadov v roku 2009 na 100 000 obyvateľov. Súčasne sa zaznamenala aj zmena distribúcie primárneho origa tumoru. Najvyšší výskyt NENov je v oblasti tráviaceho traktu (67,5%). V rámci neho je najviac tumorov lokalizovaných v tenkom čreve (41,8%), v rekte (27,4%) a v žalúdku (8,7%). Naopak klesla incidencia apendikálnych karcinoidov z 35% na 12% a stúpol výskyt nádorov v bronchopulmonálnom systéme zo 14% na 25,6%. Napriek nízkej incidencii zastávajú NENy v tráviacom trakte 2. miesto v prevalencii maligných ochorení hneď za karcinómom hrubého čreva.

Etiológia týchto nádorov nie je doposiaľ objasnená. Väčšina nádorov sa vyskytuje sporadicky, hereditárny výskyt je v rámci MEN 1 syndrómu (syndróm mnohopočetnej endokrinnnej neoplázie 1. typu), tuberózne sklerózy alebo syndrómu Von Hippel Lindau (VHL). U pacientov s hereditárnymi syndrómami sa ochorenie prejavuje o 15-20 rokov skôr v porovnaní s pacientmi so sporadickým nádorom. Najčastejšími funkčnými NE nádormi pankreasu sú gastrinóm a inzulínóm.

GEP NEN-y podľa jednotlivých oblastí

1. Neuroendokrinné nádory žalúdka tvoria 1 - 2 % zo všetkých nádorov žalúdka. Klinicky môžu byť nemé, prípadne sa prejavujú krvácaním do GIT-u alebo pri lokalizácii väčšieho nádoru v oblasti pyloru obštrukciou výtokového traktu. Jednotlivé typy sú uvedené v Tabuľke č. 1.

Tabuľka č. 1

NEN žalúdka	
	ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP DIAGNOSTIKA A LIEČBA GASTROENTEROPANKREATICKÝCH NEUROENDOKRINNÝCH NÁDOROV
Typ I.	¾ všetkých NEN-ov žalúdka
	asociovaný s chronickou autoimúnnou atrofickou gastritídou, hypergastrinémiou
	častejší výskyt u žien
	stredný vek výskytu - viac ako 60 rokov
Typ II.	tvorí asi 6%
	sprevádzaný hypergastrinémiou, vyskytuje sa v rámci Zollinger Ellisonovho syndrómu, resp. ako súčasť MEN I. typu
	výskyt u oboch pohlaví rovnako často
	stredný vek výskytu 50 rokov
Typ III.	je sporadický (bez väzby na ochorenia typické pre typ I. a II.)
	tvorí asi 13%
	nevzniká pri ňom hypergastrinémia
	častejší výskyt u mužov
	stredný vek výskytu 55 rokov

- NEN-y z buniek podobných enterochromafínným tzv. ECL NEN-y (enterochromaffin-like cells) sú najčastejšie. Vznikajú najmä v oblasti tela a fundu žalúdka.
- NEN-y z iných buniek – enterochromafínných produkujúcich sérotonín, gastrínových buniek alebo ďalších (s produkciou ACTH a pod.) sú veľmi zriedkavé - tvoria menej ako 1 % všetkých. Výskyt - v tele a v anstre žalúdka.
- NEC a MANEC sú veľmi zriedkavé a tiež môžu vzniknúť v každej časti žalúdka.

2. Neuroendokrinné nádory duodena a tenkého čreva:

- NE nádory duodena a proximálnej časti tenkého čreva - jejuna (tzv. foregut NEN-y). Duodenálne NEN-y tvoria podľa SZO 5,7 - 7,9 % zo všetkých NEN-ov GIT-u. Stredný vek výskytu v čase diagnózy je 6. dekáda. Výskyt je mierne vyšší u mužov. Až 80-90 % nádorov je klinicky afunkčných. Diagnostikujú sa na základe lokálnych prejavov nádoru alebo náhodne pri endoskopii hornej časti GIT-u. Najčastejšie prejavy sú bolesť, ikterus, nauzea, zvracanie, krvácanie, anémia, obštrukcia duodena. V skupine funkčne aktívnych nádorov prevládajú symptómy Zollingerovho-Elisonovho syndrómu, symptómy spôsobené nadprodukciou somatostatínu a karcinoidový syndróm. Polovica až tretina duodenálnych NEN-ov tvoria NET-y G1, ďalej nasledujú NETy G2, zatiaľ čo NEC-y sú aj v tejto lokalizácii zriedkavé (približne 1 – 3 % zo všetkých). U pacientov s duodenálnym NEN-om a syndrómom MEN 1, alebo pri viacpočetných nádoroch duodena je potrebné genetické vyšetrenie na syndróm MEN 1.
- NE nádory ostatných častí tenkého čreva (distálneho jejuna a ilea). Karcinoidy tenkého čreva tvoria 13 – 24 % zo všetkých nádorov tenkého čreva a 17 – 46 % zo všetkých malígnych nádorov tenkého čreva. U 29 – 41 % pacientov je karcinoid tenkého čreva multicentrický. Existuje pozitívna korelácia medzi veľkosťou NEN-u a výskytom metastáz. Nádory menšie ako 1 cm majú 20 – 30 % incidenciu uzlinových alebo pečeneňových metastáz, nádory veľkosti 1

- 2 cm 60 – 80 % incidencia uzlinových metastáz. Pri nádoroch väčších ako 2 cm je incidencia pečeneových metastáz 40 – 50 % a uzlinových až 80 %. Najvyššia incidencia je v 4. dekáde.

- c. Neuroendokrinné nádory apendixu. Sú zriedkavé, súčasne však tvoria takmer $\frac{1}{5}$ všetkých NEN-ov GIT-u a viac ako $\frac{1}{2}$ - $\frac{3}{4}$ všetkých nádorov apendixu. Klinická incidencia: 2 – 3/milióny/rok s prevahou výskytu u žien (muži : ženy (ďalej len „M:Ž“) M:Ž=1:2). Incidencia vrcholí v skupine 15 – 19 ročných žien a 20 – 24 ročných mužov. Prevalencia: 0,03 – 0,69 %. NEN-y apendixu vychádzajú zo subepiteliálnych endokrinných buniek, ktoré sa nachádzajú v lamina propria a v submukóze steny apendixu. Najčastejšie sú lokalizované v distálnej časti (hrote) apendixu (60 – 70 %), zriedkavejšie v tele (5 – 21 %), na báze (7 – 10 %), resp. difúzne (1,5 – 3,5 %). Nádory s rozmermi nad 2 cm sa vyskytujú spolu s blízkymi a vzdialenými metastázami v 30 – 60 % prípadov, kým nádory s rozmermi menšími ako 1 cm takmer vôbec nevytvárajú metastázy. Diagnostika: najčastejšie sa diagnostikujú náhodne počas apendektómie. Asociácia s karcinoidovým syndrómom je zriedkavá, vyskytuje sa len pri nádoroch so vzdialenými metastázami. Neuroendokrinné nádory apendixu zahŕňajú okrem najčastejších G1 a G2 NET-ov a extrémne zriedkavých NEC-ov aj tzv. goblet cell karcinoid (GCC), čiže karcinoid z „pohárikovitých“, resp. prstencovitých buniek.

- i. Goblet cell karcinoidy (GCC) sú osobitnou klinickou a patologickou entitou s rozdielnym, ale istým malígnym potenciálom. Vyrastajú z pluripotentnej bunky apendixu s divergentnou neuroendokrinnou a žľazovou (hlienotvornou) diferenciáciou. Rozmery – väčšie ako NEN-y, v priemere 1 – 5 cm, rast: difúzne infiltratívny, agresívnejší priebeh ako klasické endokrinné nádory apendixu. Preto si vyžadujú rozdielne diagnostické a terapeutické postupy. Incidencia GCC je 0,05/100 000/rok (The Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute 1973 – 2001). Medián výskytu je v 5. dekáde života, druhý vrchol je v 7. dekáde. Výskyt je rovnaký u oboch pohlaví. Ich nádorovou transformáciou môže vzniknúť MANEC.
- ii. Neuroendokrinné nádory hrubého čreva a rekta. Najčastejší výskyt: colon descendens a rektosigmoideálna oblasť (tzv. „hindgut NEN-y“). Tvoria približne 27 %, kým rovnaké nádory v céku a colon transversum (tzv. „midgut NEN-y“) tvoria približne 8 % všetkých NEN-ov GITu, z toho nádory céka tvoria 3,5 %. Najčastejšie ide o NET-y G1 alebo G2, neuroendokrinné karcinómy sú zriedkavejšie. Vrchol výskytu je v 7. dekáde života. Väčšina NEN-ov tejto oblasti má v čase stanovenia diagnózy priemer asi 5 cm. Incidencia funkčne aktívnych NEN-ov kolónu a rekta je extrémne nízka. Tieto nádory môžu obsahovať aj bunky s produkciou sérotonínu a somatostatínu. Až 40 % NET-ov céka má v čase stanovenia diagnózy vzdialené metastázy.
- iii. Neuroendokrinné nádory pankreasu. Sú zriedkavé - incidencia klinicky manifestných pankreatických endokrinných tumorov (PET) - 4 – 12/milión obyvateľov. Podľa vylučovania hormonálne aktívnych látok do krvi sa delia na funkčné a nefunkčné. Z funkčných PET-ov je najčastejší inzulinóm (17 % incidencia), nasleduje gastrinóm (15 %). Z ostatných funkčných nádorov pankreasu je to: VIP-óm (2 %), glukagonóm (1 %), karcinoid (1 %), somatostatínóm (1 %). Zvyšok tvoria extrémne raritné nádory: tumor produkujúci ACTH (ACTH-óm), GRF-óm (growth hormone releasing), tumor produkujúci kalcitonín. Väčšina funkčných pankreatických neuroendokrinných nádorov sú dobre diferencované nádory, t.j. G1, resp. G2 NEN-y. Bioptické vyšetrenie umožňuje identifikovať syntézu príslušného hormónového produktu v cytoplazme buniek nádoru - to je jedným z kritérií možnej klasifikácie pankreatických NEN-ov. Funkčne aktívne nádory tvoria menej ako 10 % zo všetkých pankreatických endokrinných nádorov. Podľa klasifikácie SZO patria najčastejšie do skupiny NEN-ov G2, prípadne G1. Priemerný vek pacientov v čase diagnózy je 50 – 55

rokov, distribúcia medzi pohlaviami je rovnaká. Pankreatické endokrinné nádory sa vyskytujú u 50 - 100 % pacientov s MEN I syndrómom.

Klasifikácia

Etiológia vzniku NEN-ov nie je presne objasnená. Vyskytujú sa zväčša sporadicky, alebo v malom percente sú súčasťou syndrómu mnohopočetnej endokrinné neoplázie (tzv. MEN). V súčasnosti existuje pomerne málo údajov o familiárnom výskyte.

Klasifikácia GEP NEN-ov.

Klasifikačné kritériá Svetovej zdravotníckej organizácie (ďalej len „SZO alebo WHO“) z r. 2010 a pravidelne inovované kritériá európskej pracovnej skupiny tzv. ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society), nie sú vždy identické.

Základom klasifikácie oboch organizácií je rozdelenie NEN-ov podľa miesta ich vzniku a hormonálnej aktivity, ktoré zahŕňa aj bioptickú analýzu vrátane určenia stupňa malignity (gradingu), ako aj ďalšie analýzy na určenie klinického štádia ochorenia (stagingu).

Bioptické vyšetrenia sú obligatórnou podmienkou diagnostiky NEN-ov a to spolu s princípom tzv. druhého „čítania“ v rámci centralizovaného programu v Slovenskej republike.

Okrem miesta vzniku sa v klasifikácii uplatňuje makroskopická, mikroskopická a imunohistochemická analýza nádorového tkaniva.

V nej sa stanovuje:

- index proliferácie aktivity pomocou tzv. Ki-67 indexu
- index mitotickej aktivity (tzv. MAI), vyjadrený počtom mitotických figúr na 10 tzv. veľkých zorných polí (tzv. HPF high power field).

Gradingový systém klasifikácie NEN-ov:

Podľa WHO klasifikácie sú neuroendokrinné nádory (NEN) rozdelené na dobre diferencované neuroendokrinné tumory (NET) a zle diferencované neuroendokrinné karcinómy (NEC). Iniciálne sa predpokladalo, že všetky G1–G2 tumory sú dobre diferencované a všetky G3 tumory sú zle diferencované. Avšak dobre diferencované NETy, zvlášť pankreatické, môžu mať zriedkavo proliferatívny index >20%. Títo pacienti prežívajú dlhšie ako pacienti so zle diferencovaným NEC, ale kratšie ako pacienti s dobre diferencovaným NET. Tieto dobre diferencované NETy s vysokým proliferatívnym indexom sú charakterizované pravidelnou cievnu sieťou, absenciou nekroz a dezmozplastickéj strómy, nemajú expanzný rast. Dobre diferencovaná morfológia koreluje s proliferatívnym indexom Ki-67 medzi 20–50%.

Na základe proliferatívnej aktivity vyjadrenej indexom Ki-67 sa klasifikujú podľa SZO klasifikácie neuroendokrinné nádory (NEN-y) – tabuľka č.2.

Tabuľka č. 2

Grading neuroendokrinných nádorov SZO 2010		
 ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP DIAGNOSTIKA A LIEČBA GASTROENTEROPANKREATICKÝCH NEUROENDOKRINNÝCH NÁDOROV		
Grade	Mitotická aktivita na 10 HPF	Ki 67 %
Grade 1	≤ 2	< 3
Grade 2	2 - 20	3 - 20
Grade 3	> 20	> 20

V roku 2017 bola schválená nová klasifikácia SZO pankreatických NEN- tab. 3.

Tabuľka č. 3

SZO 2017 klasifikácia pankreatických neuroendokrinných nádorov	
	ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP DIAGNOSTIKA A LIEČBA GASTROENTEROPANKREATICKÝCH NEUROENDOKRINNÝCH NÁDOROV
Neuroendokrinný tumor	
NET G1/G2/G3 (Dobre diferencovaná neuroendokrinná neoplazma)	
Neuroendokrinný karcinóm	
NEC G3 (Slabo diferencovaná neuroendokrinná neoplazma), veľko- alebo malobunkový typ	
Zmiešaná neuroendokrinná/non-neuroendokrinná neoplazma	
MiNEN	

Stagingový systém klasifikácie NEN-ov: Vychádza zo všeobecne platných kritérií systému TNM, v niektorých lokalizáciách GEP oblasti sú kritériá podľa klasifikácie ENETS aj SZO identické, v iných sčasti odlišné.

TNM klasifikácia je uvedená v tabuľke č. 4.

Tabuľka č. 4

T kategória TNM klasifikácie jednotlivých GEP NEN podľa ENETS (2006, 2007)	
 ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP DIAGNOSTIKA A LIEČBA GASTROENTEROPANKREATICKÝCH NEUROENDOKRINNÝCH NÁDOROV	
T	deskripcia žalúdok duodenum, proximálne jejunum dolné jejunum, ileum appendix hrubé črevo, rektum pankreas
T0	primárny tumor nemožno hodnotiť rovnako vo všetkých lokalizáciách
TX	primárny tumor nie je prítomný rovnako vo všetkých lokalizáciách
Tis tumor in situ	Tis/dysplázia < 0,5 cm
T1 tumor	infiltruje lamina propria alebo submukózu a veľkosť ≤ 1 cm infiltruje sliznicu alebo submukózu a veľkosť ≤ 1 cm infiltruje submukózu a muscularis propria a veľkosť ≤ 1 cm infiltruje sliznicu alebo submukózu: T1a: veľkosť ≤ 1 cm T1b: veľkosť 1-2 cm ohraničený na pankreas a veľkosť < 2cm
T2 tumor	infiltruje muscularis propria alebo subserózu alebo veľkosť > 1 cm infiltruje muscularis propria alebo veľkosť > 1 cm ≤ 2 cm infiltruje submukózu, muscularis propria a/alebo minimálne (do 3 mm) subserózu/mezoappendix infiltruje muscularis propria alebo veľkosť > 2 cm infiltruje do pankreasu alebo do retroperitonea
T3 tumor	penetruje serózu infiltruje do pankreasu alebo retroperitonea infiltruje subserózu > 2cm a/alebo s extenzívnou (viac ako 3 mm) inváziou do subserózy/mezoappendixu infiltruje subserózu/perikolické a perirektálne tukové spojivo infiltruje do pankreasu alebo do retroperitonea
T4 tumor	infiltruje okolité štruktúry peritoneum alebo iné orgány/štruktúry a/alebo perforuje viscerálne peritoneum alebo iné orgány

Staging neuroendokrinných nádorov duodena, jejuna, ilea, appendixu, kolon a rekta sú uvedené v tabuľkách č. 5, 6, 7.

Tabuľka č. 5

Štádium ochorenia neuroendokrinných nádorov jejuna a ilea			
 ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP DIAGNOSTIKA A LIEČBA GASTROENTEROPANKREATICKÝCH NEUROENDOKRINNÝCH NÁDOROV			
Štádium choroby	T primárny tumor	N - reg. LU	M - metastázy
I	T1	N0	M0
II A	T2	N0	M0
II B	T3	N0	M0
III A	T4	N0	M0
III B	akékoľvek T	N1	M0
IV	akékoľvek T	akékoľvek N	M1

Tabuľka č. 6

Štádium ochorenia neuroendokrinných nádorov apendixu			
 ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP DIAGNOSTIKA A LIEČBA GASTROENTEROPANKREATICKÝCH NEUROENDOKRINNÝCH NÁDOROV			
Štádium choroby	T primárny tumor	N - reg. LU	M - metastázy
I	T1	N0	M0
II A	T2	N0	M0
II B	T3	N0	M0
III A	T4	N0	M0
III B	akékoľvek T	N1	M0
IV	akékoľvek T	akékoľvek N	M1

Tabuľka č. 7

Štádium ochorenia neuroendokrinných nádorov kolónu a rekta			
 ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP DIAGNOSTIKA A LIEČBA GASTROENTEROPANKREATICKÝCH NEUROENDOKRINNÝCH NÁDOROV			
Štádium choroby	T primárny tumor	N - reg. LU	M - metastázy
I A	T1a	N0	M0
I B	T1b	N0	M0
II A	T2	N0	M0
II B	T3	N0	M0
III A	T4	N0	M0
III B	akékoľvek T	N1	M0
IV	akékoľvek T	akékoľvek N	M1

Klinický obraz

Neuroendokrinné nádory tráviaceho traktu tvoria heterogénnu skupinu nádorov vychádzajúcich z rozdielnych anatomických štruktúr a preto majú rozdielne klinické prejavy a biologické charakteristiky. Klinické prejavy neuroendokrinných nádorov tráviacej trubice sú dlhodobé nešpecifické, prejavujú sa dyspeptickým syndrómom, nafukovaním, intermitentnými bolesťami, občasnými hnačkami a preto správne stanovenie diagnózy je oneskorené v priemere o 5 rokov.

Karcinoidný syndróm je prítomný u 10 - 18 % pacientov s neuroendokrinným nádorom, ktorého bunky syntetizujú a do séra pacienta vylučujú sérotonín a jemu biologicky podobné látky. Prejavy syndrómu sú vazomotorické, kardiálne a gastrointestinálne. Najčastejšie sú: flush (80 %), hnačka (76 %), kardiálne poškodenie (41 – 70 %) a bronchiálna astma alebo astma - like syndróm (25 %).

Až 60% pacientov s NEN-om produkujúcim sérotonín býva asymptomatických, pretože hormonálne aktívne látky uvoľnené z nádoru sa inaktivujú pri prvom prechode krvi pečeňou. Klinicky manifestné prejavy syndrómu sa teda objavujú v prítomnosti metastáz v pečeni, alebo ak je nádor lokalizovaný mimo gastrointestinálneho traktu a uvoľňované hormonálne látky sa vyplavujú priamo do veľkého obehu – napríklad pri nádoroch v ováriách, testes alebo pľúcach- sila dôkazov II.A.

Komplikácie NEN-ov lokalizovaných v tráviacom trakte môžu byť prvým klinickým prejavom ochorenia, patrí sem :

- krvácanie okultné, neskôr aj makroskopické,
- subileózne stavy,
- infarcerácia čreva pri postihnutí mezentéria fibrózou alebo ťahom nádora,
- pri torpídnych hnačkách malnutícia s hydrominérálnym rozvratom,
- pri karcinoidnom syndróme je vážnou komplikáciou postihnutie endokardu a chlopní pravého srdca - stenoinšuficienciou pulmonálnej chlopne a insuficienciou trikuspidálnej chlopne. Karcinoidové srdce sa prejavuje zvýšenou náplňou jugulárnych vén a prítomnosťou systolického šelestu nad pulmonálnou a trikuspidálnou chlopňou, pravostranným srdcovým zlyhávaním (venostáza v pečeni a v tráviacom trakte, ascites, edémy dolných končatín, zhoršenie renálnych funkcií).

Neuroendokrinné nádory pankreasu: Klinický obraz NE nádorov pankreasu závisí od funkcií nádoru. Medzi nešpecifické príznaky patrí:

- strata chuti do jedla,
- únavnosť,
- ikterus,
- poruchy pasáže útlakom na okolité štruktúry

1. Hormonálne inaktívne neuroendokrinné tumory pankreasu:

Vzhľadom na skutočnosť, že tieto nádory neprodukujú hormonálne aktívne látky, ktoré by viedli k nejakým klinickým symptómom, je ich diagnostika oneskorená. Nádor môže byť objavený náhodne pri CT alebo ultrasonografickom vyšetrení indikovanom z iných príčin. Alebo sa manifestuje útlakom okolitých štruktúr (ikterus).

2. Hormonálne aktívne -funkčné pankreatické nádory:

Inzulínóm:

V klinickom obraze dominujú príznaky zapríčinené hypoglykémiou. Ide o 2 skupiny príznakov:

1. príznaky z nedostatku glukózy v CNS- neuroglykopenia :
 - bolesť hlavy,
 - slabosť,
 - poruchy vízu,
 - zmätenosť,
 - agresivita,
 - prechodné príznaky imitujúce náhlu cievnu mozgovú príhodu (parézy, závraty).
2. príznaky z aktivácie sekrécie kontraregulačných hormónov:
 - úzkosť,
 - bledosť,
 - potenie,
 - tachykardia,
 - vzostup krvného tlaku.

Nemenej dôležitým symptómom je progresívny nárast hmotnosti, ktorý vyplýva z úpravy stravovacích návykov.

Gastrinóm: Predpokladá sa že, gastrinómy sú zodpovedné za 0,1% všetkých dvanástnikových vredov. Typická je prítomnosť peptických vredov s recidivujúcimi komplikáciami a rezistenciou na bežné terapeutické postupy. Vredy sa objavujú aj na atypických miestach, v ezofágu, ale aj postbulbárne.

Najčastejšími klinickými príznakmi sú:

- bolesti v oblasti epigastria,
- krvácanie,
- anemický syndróm,
- pylorostenóza,
- patognomický význam môže mať súčasný výskyt vodnatých hnačiek (vyše 40 %), ktoré sa u pacientov s bežnými peptickými vredmi nevyskytujú.

VIPóm: v klinickom obraze dominuje vodnatá, choleriformná hnačka, ktorá je v 53% prípadov intermitentná, v 47% trvalá. Prítomná je hypochlorémia, hypokaliémia a metabolická alkalóza. Tento súbor príznakov sa označuje ako Verner- Morrisonov syndróm. U časti pacientov môže byť prítomná aj porucha glukózovej tolerancie, hypokaliémia a nefropatia.

Somatostatinóm: dominujú poruchy motility v tráviacom trakte, hnačky so steatoreou alebo bez nej, cholecystolitíza. Objavuje sa diabetes mellitus. Vzhľadom na skutočnosť, že ide o veľké tumory, v klinickom obraze môžu byť prítomné aj prejavy obštrukčného ikteru.

Glukagonóm: v klinickom obraze je typický migrujúci nekrolytický erytém, niekedy sprevádzaný stomatitídou a cheilitídou. Prítomná je glukózová intolerancia prípadne diabetes mellitus, hnačky a anémia. Následkom svalového katabolizmu je v popredí výrazná svalová slabosť. Pacienti chudnú, váhový úbytok môže byť 20-30 kg. Prítomná môže byť anémia a psychické zmeny. Tromboembolická choroba vyskytujúca sa pri iných malignitách je u týchto tumorov zriedkavosťou.

Nadprodukcia kalcitonínu z neuroendokrinného nádoru pankreasu je raritná. Prejavuje sa hnačkami bez hypochlorémie a metabolickej alkalózy, malnutríciou.

Diagnostika / Postup určenia diagnózy

Pacient s klinickými príznakmi suspektnými z prítomnosti GEP-NENu by mal byť odoslaný na pracovisko so skúsenosťami v diagnostike a liečbe týchto nádorov.

Pri stanovení diagnózy NET vychádzame z anamnestických údajov pacienta, klinických prejavov, fyzikálneho vyšetrenia, laboratórnych parametrov a výsledkov zobrazovacích modalít- sila dôkazov III.A

Histologická diagnostika je základným predpokladom pri stanovení diagnózy.

(1) Inštrumentálne a zobrazovacie diagnostické metodiky.

- a) Endoskopické vyšetrenia tráviacej trubice: gastrofibroskopia, duodenoskopia, jejunoenteroskopia, kolonoskopia, rektoskopia, endoskopická ultrasonografia, kapsulová endoskopia.
- b) Rádiodiagnostické vyšetrenia: na vyšetrenie tráviacej trubice je indikované: Rtg, CT a MR enteroklýza, irigografia alebo kolonografia. CT vyšetrenie predstavuje základnú rádiologickú metódu na primárnu diagnostiku NEN, staging, sledovanie po operačnom výkone a na monitoring účinnosti liečby. CT je dostupná modalita, umožňujúca rýchle a detailné kontrastné vyšetrenie celého tela. Nevýhodou je problém, že kostné metastázy často unikajú detekcii. CT zobrazenie pankreatického NETu ako aj metastázy v pečeni a v mozgu je inferiorne v porovnaní s MR vyšetrením. Dynamické kontrastné MR vyšetrenie pečene a pankreasu je preto preferovanou metódou hlavne v iniciálnom stagingu a predoperačnej príprave. MR je rovnako preferovanou metódou na zobrazenie metastáz v mozgu a v kostiach. Ultrasonografia (USG) sa vykonáva ako iniciálna diagnostika metastáz v pečeni, a USG s kontrastom je excelentná metodika na charakterizovanie pečenných lézií porovnateľná s CT a MR. USG je rovnako metódou voľby na vykonanie cieľenej biopsie z ložísk v abdominálnej dutine na histologické vyšetrenie. CT-navigovaná biopsia je indikovaná na biopsiu ložísk v hrudníku a v kostiach. Endoskopická ultrasonografia (EUS) je najsenzitívnejšou metódou na diagnostiku pankreatického NET a tiež umožňuje cieľnú biopsiu z ložiska.

Scintigrafické zobrazovacie metódy:

Indikuje ich klinický onkológ, gastroenterológ, endokrinológ pri jednoznačnom a laboratórnom náleze svedčiacom pre GEP-NEN v rámci primodiagnostiky, neskôr v stanovených intervaloch v rámci follow up pacienta (uvedené v časti sledovanie). Somatostatinové receptorové zobrazenie s ⁶⁸Ga-DOTA-somatostatinovým analógom PET/CT má najvyššiu senzitivitu na zobrazenie väčšiny typov NET a je indikované na staging, predoperačné zobrazenie a restaging. Je schopné zobraziť aj malé črevné nádory, metastázy v lymfatických uzlinách a v kostiach. Je v súčasnosti metódou 1. voľby z diagnostických modalít nukleárnej medicíny. Somatostatinová receptorová

scintigrafia (SRS) má byť indikovaná len pokiaľ nie je PET/CT s 68-Ga DOTA somatostatínovým analógom dostupné. Je totiž podstatne menej senzitívna.

Somatostatínová receptorová scintigrafia (SRS) Octreoscan používa indiom značkovaný oktreotid – In 111 –DTPA-d-Phe-oktreotid. Lokalizácia primárneho nádoru sa darí v 60-86% prípadov, prítomnosť metastatických ložísk v 86-95%. Výnimku tvoria inzulinómy, kde je senzitivita len okolo 45-60%.

Senzitívnejším vyšetrením pre neuroendokrinné nádory je PET CT so špecifickým prekursorom: 11C-5-hydroxy-L-tryptofán 18F-FDOPA-PET.

Pozitronová emisná tomografia – PET/CT s 18-fluorodoxyglukózou nie je dostatočne senzitívnu modalitou pri dobre diferencovaných NEN G1 a G2, má naopak vysokú senzitivitu pri zle diferencovaných neuroendokrinných karcinómoch G3.

Pozitívny nález pri 18 FDG PET/CT indikuje horšiu prognózu.

- c) Biopsie: cieľná biopsia z primárneho alebo metastatického ložiska, histologizácia a následná klasifikácia nádoru, vrátane gradingu a stagingu.

Histologický nález z biopsie NE nádora musí obsahovať

Povinne:

Morfológia a diferenciácia vzorky farbenej hematoxylin-eozinom

Imunohistochemické farbenie na neuroendokrinné markery: synaptofyzín a chromogranin A

Imunohistochemické farbenie na marker proliferácie: Ki-67/MIB1

Voliteľne:

Imunohistochemické farbenie na hormóny ako inzulín, gastrín, serotonín a iné: v kontexte s hormonálnou symptomatológiou,

pečeňové metastázy pri neznámom primárnom origu alebo pri follow-up nádoru s hormonálnym syndrómom

Imunohistochemické farbenie na transkripčné faktory (TTF1, CDX2, Isl-1): v kontexte karcinómu nejasného origa

Imunohistochemické farbenie na somatostatínové receptory receptor (napr. SSTR2): ak nie je k dispozícii in vivo technika ako somatostatínová receptorová scintigrafia

Imunohistochemické farbenie na cievne markery: na potvrdenie angioinvázie

Na základe programu centralizovanej biopтической diagnostiky GEP NEN-ov v SR je potrebné po skončení primárnej diagnostiky na lokálnom pracovisku patológie zaslať bioptický materiál NEN-u na druhé čítanie a registráciu do Ústavu patologickej anatómie Jesseniovej Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Martine, ktorý je centrom uvedeného programu, alebo do Ústavu patológie Slovenskej zdravotníckej univerzity a Onkologického Ústavu Sv. Alžbety v Bratislave. Registrácia prípadu v centre prispieva k štandardizácii biopтической diagnostiky a umožňuje aj špecifické imunohistochemické vyšetrenie.

- d) Echokardiografické vyšetrenie s dopplerom zamerané na postihnutie endokardu a chlopni (najmä pulmonálnej a trikuspidálnej) a na známky pravostrannej srdcovej insuficiencie.

(2) Laboratórna diagnostika:

- a. Stanovenie hormonálnej aktivity neuroendokrinného nádoru:

Stanovenie kyseliny 5-hydroxyindolactovej v moči (5-HIOK): serotonín sa metabolizuje na kyselinu 5-hydroxyindolactovú (5-HIAA), ktorá sa vylučuje obličkami. Až 75 % pacientov s karcinoidným syndrómom vylučuje močom viac ako 50 mg 5-HIOK za 24 hodín. Špecifickosť vyšetrenia je za dodržania podmienok zberu moču prakticky stopercentná. Podmienky zberu moču: vylúčiť zo stravy banány, kofeín, orechy, avokádo, melón, slivky, kakao, syry s plesňou, z liekov paracetamol, kyselinu acetylsalicylovú, inhibítory monoaminoxidázy. Väčšina karcinoidov lokalizovaných v žalúdku sa vyznačuje chýbaním dekarboxylázy aromatických L-aminokyselín v nádorovej bunke. V tejto skupine pacientov sa odporúča stanovovať 5- hydroxytryptofán v sére. Títo pacienti môžu mať zvýšenú hladinu serotonínu v moči, nakoľko obličky obsahujú dekarboxylázu aromatických L-aminokyselín.

Inzulinóm:

Diagnóza: je klinicko – biochemická:

1. klinické príznaky hypoglykémie,
2. nález glykémie pod 2,5 mmol / l,
3. hladina imunoreaktívneho inzulinu (IRI) nad 10 uU / ml a

4. C-peptid (CP) nad 1,5 ng / ml.

Bazálne hladiny glykémie a hormónov však nemusia byť dostatočne preukázateľné pre jednoznačnú diagnózu inzulinómu. Preto je často potrebné doplniť dynamické testy. Hladový 72-hodinový test sa všeobecne pokladá za zlatý štandard na potvrdenie endogénneho hyperinzulinizmu. Ukončuje sa pri manifestných príznakoch hypoglykémie, ev. pri dosiahnutí hypoglykémie (muži pod 2,7 mmol/l, ženy pod 2,2 mmol/l).

Gastrinóm:

Diagnostika: je založená na laboratórnom potvrdení vysokých hodnôt bazálneho sérového gastrínu (BSG) pri súčasnej hypersekrécii kyseliny chlorovodíkovej HCl (rovnako vysoké hodnoty BSG zisťujeme aj pri achlorhydričných stavoch). Za jednoznačne pozitívne sa považujú hodnoty BSG nad 1000 pg/ml, avšak podozrenie na ZES máme už pri hodnotách nad 100 pg/ml. V prípade hraničných hodnôt (100-150 až do 500 pg/ml) treba robiť provokačné diagnostické testy (sekretínový, glukagónový, kalciový, proteínový). Selektívny intraarteriálny sekretínový test (SIASST) s odbermi krvi z hepatálnych vén na stanovenie koncentrácie peptidových hormónov. Sekretínový test však nie je v SR dostupný.

VIPóm:

Diagnostika: zvýšenie hladiny vazoaktívneho intestinálneho peptidu v sére (v SR nedostupné), prítomná hypochlorémia, hypokaliémia.

Somatostatinóm

Diagnostika: zvýšená hladina somatostatínu v sére (v SR t. č. nedostupné).

Glukagonóm :

Diagnostika: zvýšená hladina glukagónu v sére.

Ostatné raritné funkčné nádory pankreasu: môžu produkovať ACTH, kortizol, rastový hormón (STH), PTH, kalcitonín. Stanovujeme ich hladinu v sére.

Karcinoidové srdce (CHD): indikované je vyšetrenie hladiny - N-terminal pro-brain natriuretického peptidu (NT-pro-BNP), má vysokú senzitivitu a špecifickosť (87 až 80%) v predikcii CHD u pacientov s NET a koreluje s prežívaním pacientov IIIB.

b) Nádorové markery:

Dnes je markerom I.volby stanovenie hladiny chromogranínu A. Je samostatným prognostickým faktorom nakoľko jeho vzostup hovorí o recidíve alebo progresii ochorenia. V rámci diferenciálnej diagnostiky je nutné si uvedomiť, že k zvýšeniu hladiny CGA vedie aj užívanie blokátorov protónovej pumpy, chronická atrofická gastritída, nešpecifické zápaly čreva, gravidita, renálna insuficiencia či myastenia gravis. III. A. Hladina neurón špecifickej enolázy (NSE) býva vyššia u pacientov s malígnymi formami neuroendokrinných nádorov. V prípade Goblet cell karcinoidu apendixu sa stanovovanie CGA neodporúča. Ako nádorové markery sa v tomto prípade stanovujú hladiny CEA, CA-19-9 a CA-125.

Liečba

Liečba NEN-ov sa delí na liečbu

- základného ochorenia,
- symptomatickú.

Európska asociácia neuroendokrinných tumorov (ENETS) odporúča liečbu neuroendokrinných nádorov indikovať nielen podľa klasifikácie TNM, ale aj podľa štádia ochorenia.

(1) Chirurgická liečba

Na prvom mieste je resekcia nádoru a resekcia metastáz.

a) Gastroduodenálna lokalizácia – podľa lokalizácie a veľkosti nádoru sa vykoná

- endoskopické odstránenie u nádorov menších ako 1 cm,
- resekcia s regionálnou lymfadenotómiou u väčších, viacpočetných alebo rekurentných nádorov,
- totálna gastrektómia u sporadického karcinoidu žalúdka s prítomnými metastázami,
- resekcia s regionálnou lymfadenotómiou pri lokalizácii nádoru v duodene, prípadne endoskopický výkon formou polypektómie, laparoskopickej resekcie alebo lokálnej transduodenálnej resekcie.

- b) NET -karcinoid tenkého čreva
 - resekcia hlboko do zdravého tkaniva, odstránenie regionálnych lymfatických uzlín, intraabdominálna debulkizácia pre sklon k metastázovaniu,
 - rozsiahle resekcie tenkého čreva sa neodporúčajú pre riziko vzniku syndrómu krátkeho čreva- II.A.
- c) Karcinoid apendixu
 - apendektómia pri nádoroch menších ako 1 cm,
 - pravostranná hemikolektómia pri nádoroch väčších ako 2 cm lokalizovaných na báze so šírením do ciev, perineurálnym šírením,
 - radikálnejší výkon pri postihnutí mezoapendixu a lymfatických uzlín hlavne v mladšom veku,
 - Goblet Cell karcinoidu - hemikolektómia a u žien aj bilaterálna salpingo ovarektómia.
- d) Neuroendokrinný nádor hrubého čreva
 - endoskopická polypektómia u nádorov menších ako 1 cm bez prerastania do hlbšej vrstvy steny čreva,
 - pri väčších nádoroch indikovaná je resekcia postihnutého úseku čreva a resekcia metastáz.
- e) Neuroendokrinný nádor rekta
 - endoskopická polypektómia u nádorov menších ako 1 cm bez prerastania do hlbšej vrstvy steny čreva,
 - excízia u nádorov menších ako 1 cm,
 - radikálna nízka resekcia alebo abdominoperineálna resekcia u nádorov väčších ako 2 cm v štádiu T3,T4 s gradingom G3 lebo pri nádoroch s infiltráciou okoregionálnych lymfatických uzlín- II.A.
- f) Pankreatické NENy
 - resekcia nádoru je jedinou kuratívnou liečbou. Typ operácie – Whippleho resekcia, distálna pankreatektómia, enukleácia nádora spojená s resekciou, závisí od lokalizácie tumoru III.A.

Gastrinóm:

Optimálna liečba - úplné chirurgické odstránenie nádoru. Časté zlyhanie lokalizačnej diagnostiky - probatórna laparotómia s pokusom lokalizovať nádor peroperačne. Pri všetkých podozrivých léziách treba vykonať biopsiu a rýchle histologické vyšetrenie. Za pomoci intraoperačnej USG možno detekovať aj ložiská v hĺbke pankreasu. V prípade ložiska (alebo viacerých ložísk) v hĺbke parenchýmu v oblasti tela a chvostu pankreasu sa robí distálna pankreatektómia. Pri hlbokých léziách v hlave pankreasu a mnohopočetných duodenálnych léziách sa odporúča duodenopankreatektómia. V prípade nedostatočnej účinnosti konzervatívnej (antisekrečnej) liečby sa v záujme ochrany pacienta pred komplikáciami vredovej choroby odporúča urobiť totálnu gastrektómiu, ktorá má aj napriek pokroku konzervatívnej liečby stále svoje opodstatnenie.

Inzulínóm:

Pankreatické NENy nefunkčné

Chirurgická liečba – malé, lokalizované dobre diferencované nádory (pod 2 cm) - nutné zvážiť pomer chirurgické riziko/benefit.

Profylaktická resekcia pankreasu u pacientov so syndrómom MEN-1 s viacpočetnými nádormi pankreasu má za cieľ: zabrániť vzniku malígnej diferenciácie v budúcnosti.

Chirurgický debulking neresekovateľného nádoru pankreasu sa neodporúča, s výnimkou pacientov, kde je snaha predísť komplikáciám z rastu nádoru – III.B.

Karcinoidové srdce: Postihnutie chlopní pravého srdca pri karcinoidnom syndróme - indikovaná je náhrada postihnutej chlopne.

g) Metastázy v pečeni

- chirurgické riešenie: podľa lokalizácie segmentálna resekcia, lobektómia alebo parciálna hepatektómia. Resekcia pečenných metastáz je indikovaná len ak sa dá redukovať nádorová masa najmenej o 90 % (cca 10 % pacientov). Chirurgický výkon by mal byť realizovaný na pracoviskách so skúsenosťami, s mortalitou pod 5 % a morbiditou pod 30 %.
- laparoskopická termálna ablácia alebo rádiofrekvenčná ablácia – III.A,
- TACE - transarteriálna chemoembolizácia,
- TAE - transarteriálna embolizácia.

(2) Systémová liečba NEN pozostáva z biologickej liečby, cielenej liečby a chemoterapie.

A. Biologická liečba zahŕňa liečbu somatostatínovými analógmi (SSA) a interferónom alfa.

SSA sú indikované na liečbu symptómov spôsobených nadprodukciou hormonálne aktívnych látok nádormi akými sú karcinoidový syndróm a syndrómy patriace k duodenálnemu alebo pankreatickému funkčnému NET (napr. gastrinóm, inzulinóm, glukagonóm,...).

Malígný inzulinóm s pozitívitou SSR typu 2 môže odpovedať na SSA, treba však byť opatrný, pretože paradoxne môže dôjsť k prehĺbeniu hypoglykémie potlačením sekrécie glukagónu. SSA sú indikované aj pre svoje antiproliferačné účinky na nádorovú bunku, ktoré boli potvrdené štúdiami:

- antiproliferačný účinok liečby oktreotidom LAR pri pokročilých nefunkčných NEN-och podľa PROMID (Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective Randomized Study of the Effect of Octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors) - II.A.
- antiproliferačná liečba pokročilých, resp. metastatických funkčných aj nefunkčných G1 a G2 NEN-ov. použitím oktreotidu LAR a lanreotidu podľa CLARINET (randomizovaná, 2-slepá, placebom kontrolovaná štúdia Lanreotidom navodená antiproliferačná odpoveď u pacientov s enteropankreatickými tumormi) - II.A.

Oktreotid LAR je registrovaný na midgut NETy a NETy neznámej primárnej lokalizácie, lanreotide autogel je registrovaný na intestinálne, pankreatické NETy a NETy neznámeho origa.

Oktreotid a lanreotid sú registrované v Európe na liečbu NETov. Oktreotid je dostupný ako krátko účinkujúca subkutánna forma a ako dlhodobo účinkujúca injekcia na i. m. podanie (octreotide LAR 10, 20, a 30 mg).

Lanreotid je dostupný len vo forme dlhodobo účinkujúcej injekcie podávanej hlboko subkutánne. Na Slovensku sú dostupné 60 a 120 mg injekcie. Podávanie SSA je dlhodobé. Podávanie SSA nie je indikované u neuroendokrinných karcinómov NEC G3 -III.B.

V prípadoch refraktérneho karcinoidového syndrómu alebo nekontrolovaných iných špecifických symptómov (hnačka,...) môžu byť SSA podávané v dávke vyššej ako doporučená dávka alebo skrátením intervalu podávania zo 4- týždňového na 3 alebo 2 týždne alebo navýšením dávky. Alternatívne ak potrebujeme okamžitý efekt "rescue", môžeme podať oktreotid 100–200 µg s. c.

Prípravky somatostatínu a jeho analógov sú uvedené v Tabuľke č. 8.

Tabuľka č. 8

Analógy somatostatínu		
 ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP DIAGNOSTIKA A LIEČBA GASTROENTEROPANKREATICKÝCH NEUROENDOKRINNÝCH NÁDOROV		
Superaktívne analógy somatostatínu		Dávkovanie
nedepotizované	Oktreotid	50 -100 ug kontinuálne infúzie, 2-4x/d s.c.
depotné	Lanreotid	60 alebo 120 mg 1x á 28 dní s.c.
	Oktreotid LAR	10, 20, alebo 30 mg 1x á 28 dní i.m.

Liečba interferónom

-IFN-α 2b je v Európe registrovaný na liečbu NET-ov asociovaných s karcinoidovým syndrómom, funkčných pankreatických NETov (napr. VIPom, glukagonóm, alebo inzulinóm) na zlepšenie syndrómov z nadprodukcie amínov a peptidov. Vo všeobecnosti sa používa ako pridaná liečba u refraktérneho karcinoidového syndrómu alebo ak SSA nie sú preferovanou voľbou alebo sa zle tolerujú. IFN v súčasnosti nie je registrovaný ako liek s antiproliferačným účinkom.

Štandardne sa podáva IFN-α 2b s.c. trikrát týždenne v dávke 3-5 MU; štandardná dávka IFN-α 2a je 3–4.5 MU 3x týždenne, pegylovaná forma PEG IFN-α 1x týždenne v dávke 0.5 µg/kg hmotnosti pacienta. Začína sa dávkou 50 µg/týždenne s.c., dávka sa zvyšuje v 4-týždňovom intervale až do dávky 150 µg/týždeň (závisí od hmotnosti a tolerability).

Podávanie IFN-α musí byť prerušené 3–4 týždne pred chirurgickým výkonom alebo TACE/TAE, pred PRRT a 2-4 týždne po výkone.

B. Cílená liečba

Nové cieľené liečivá ako inhibítor m- tor (mammalian target of rapamycin inhibitor) everolimus a inhibítor tyrozín kinázy sunitinib sú registrované na liečbu pokročilých NET-ov.

Everolimus je registrovaný na liečbu pokročilého, progresívneho pNET-u a pre pokročilý progresívny grade 1/grade 2 nefunkčný NET tráviaceho traktu alebo pľúc. Everolimus zlepšuje symptómy z endokrínnej nadprodukcie; zvlášť u pacientov s metastatickým malígnym inzulinómom. Podáva sa v dávke 10 mg/denne p. o. -sila dôkazov I.A.

Nežiaduce účinky môžu viesť k prerušeniu liečby u 17–25% pacientov a k redukcii dávky u 60% pacientov na 5 mg/denne alebo 5 mg ob deň. Liečba musí byť prerušená 2 týždne pred chirurgickým výkonom, ideálne je 3 až 4 týždne a 2 týždne po výkone.

Everolimus sa podáva v monoterapii alebo v kombinácii s analógom somatostatínu - u pacientov s pokročilým/metastatickým ochorením (štúdia RADIANT-2)– I.A.

Sunitinib je p. o. inhibítor tyrozínkinázy receptorov pre vaskulárny endoteliálny rastový faktor, .

Je indikovaný na liečbu pacientov s progresívnym neresekovateľným dobre diferencovaným pNET-om lokálne pokročilým alebo metastazujúcim.

Dávkovanie: odporučená dávka je 37.5 mg denne p. o. kontinuálne.

Dávka môže byť redukovaná na 25 mg/deň alebo 12.5mg/deň v závislosti od tolerability. Sunitinib má byť prerušený 3–4 týždne pred a minimálne 2 týždne po chirurgickom výkone pre potenciálne riziko krvácania a vplyv na hojenie rany.- I.A.

C. Systémová chemoterapia

Efektivita systémovej chemoterapie u dobre diferencovaných NETov (G1) je nízka, s klinickými odpoveďami menej ako 15%. Preto je indikovaná na liečbu metastatických NET-ov G2 a NEC-ov G3 akejkolvek lokalizácie.

- Streptozotocin a 5-FU alebo doxorubicín sa používajú pri nádoroch s nízkym proliferáčnym indexom ($Ki67 < 20\%$),
- Protinádorové lieky (kapecitabín, dakarbazín, 5-fluorouracil a temozolomid) ako monoterapia alebo v kombinácii - využitie u pacientov pri progresii ochorenia (G1 a G2) po vyčerpaní iných možností liečby. Nepreukázali významné zlepšenie prežívania bez progresie alebo celkového prežívania.
- Chemoterapeutické režimy s oxaliplatinou - zvažovať u dobre diferencovaných NETov ako záchranná liečba.
- Systémová chemoterapia (kombinácia streptozotocín a fluorouracil/doxorubicín alebo temozolomid v monoterapii alebo v kombinácii s kapecitabínom) - indikovaná u pacientov s inoperabilnými progredujúcimi hepatálnymi metastázami G1a G2 NET-ov - III.B.
- Histologicky anaplastické a málo diferencované nádory (NEC G3) - kombinácia etopozid a cisplatina.

Doteraz nie je k dispozícii druholíniová chemoterapia málo diferencovaných neuroendokrinných nádorov. Temozolomid v monoterapii alebo v kombinácii s kapecitabínom (bevacizumabom) vykazuje sľubnú aktivitu v tejto indikácii. Taktiež 5-fluorouracil alebo kapecitabín v kombinácii s irinotekanom alebo oxaliplatinou môžu byť efektívnou alternatívou.

(3) Rádionuklidová terapia PRRT (peptid receptor radionuclide therapy)

- Indikovaná po zlyhaní medikamentózneho liečby.
- Používa sa 90Y-DOTA-oktreotid, 177 Lu-DOTA- octreotate.
- Rádiofarmakum sa vychytáva cieľene v mieste nádoru.
- Podmienkou na indikáciu je :
 - histopatologicky potvrdený NEN, WHO grading G1/G2 alebo Ki 67 pod 20%,
 - vysoká hustota somatostatínových receptorov imunohistochemicky alebo dostatočná hustota somatostatínových receptorov 2. typu pri somatostatínovej receptorovej scintigrafii a Ga68 DOTATOC PET/CT,
 - Karnowski index nad 60% .
- Liečba vedie k symptomatickému zlepšeniu u pacientov s pokročilým ochorením. Zmiernenie symptómov je v 80-100%, objektívna odpoveď -regresia nádoru je medzi 20-40% III.A.

- Lepšia odpoveď je u pankreatických NETov v porovnaní s nádormi čreva - III.A. Liečba sa na Slovensku neposkytuje, poskytuje ju niekoľko pracoviškov v Európe.

(4) Symptomatická liečba karcinoidového syndrómu.

- a. Flush- kortikoidy. Inhibujú účinok kalikreínu a bránia tvorbe bradykinínu. Dávkovanie: 2 – 40 mg prednizónu denne.
- b. Zvýšená sekrécia histamínu - H2 blokátory.
- c. Hnačky - podávanie antagonistov sérotonínu napr. cyproheptadín, lisurid, metylsergid, antagonistov serotonínových receptorov (5HT 3) alosetron, telotristar etiprate.

(5) Liečba karcinoidového srdca

Pacienti so zriedkavou diagnózou karcinoidového srdca vyžadujú liečbu v špecializovaných centrách a multidisciplinárnym tímom zahŕňajúcim endokrinológa, onkológa, kardiológa a chirurga so skúsenosťami v liečbe tejto komplexnej choroby. Bez správne načasovanej intervencie dôjde u NET pacientov s CHD k vzniku progresívneho pravostranného srdcového zlyhania s paralelne s poklesom prežívania.

Medikamentózna liečba spočíva v podávaní somatostatínových analógov. Spolu s technikami znižujúcimi nádorovú masu môže zlepšiť symptómy ochorenia a oddialiť vznik srdcového zlyhania.

Profylaxia bakteriálnej endokarditídy nie je u pacientov s CHD indikovaná.

Pri pravostrannom srdcovom zlyhaní je indikovaná diéta s obmedzením nátrvia, kľúčkové diuretiká, bandáž dolných končatín.

Pacienti s CHD zomierajú skôr na pravostranné srdcové zlyhanie ako na karcinomatózu. Preto je vyriešenie postihnutých chlopní dôležité.

U pacientov, ktorých zdravotný stav neumožňuje chirurgickú náhradu chlopní je indikovaná balónová valvuloplastika na liečbu pulmonálnej a trikuspidálnej stenózy. Dochádza však k rýchlemu relapsu po výkone.

Chirurgická náhrada chlopne je v súčasnosti indikovaná v skoršom štádiu ochorenia z dôvodu nižšej mortality a morbidita súvisiacej s výkonom. Medián prežívania pacientov po náhrade chlopne sa udáva medzi 6 až 11 rokov. Použitie biologickej alebo mechanickej chlopňovej náhrady je t. č. kontroverzné. U biologickej náhrady je riziko včasného zlyhania v dôsledku vysokej hladiny vazoaktívnych látok u pacienta s NETom. Použitie mechanickej náhrady nesie v dôsledku nutnej antikoagulačnej liečby so sebou riziko zvýšeného krvácania u pacientov s hepatálnou dysfunkciou ako aj zvýšené riziko trombózy na chlopni. Výber typu chlopňovej náhrady by mal byť zvažovaný u každého pacienta individuálne.

Špecifická liečba funkčných pankreatických NEN-ov:

- a) Inzulínóm: Konzervatívna liečba - indikovaná v predoperačnej fáze a v prípade kontraindikácií chirurgickej liečby. Pozostáva z režimových opatrení (úprava diéty a fyzickej aktivity) a medikamentózne liečby. Cieľ medikamentózne liečby - znížiť sekréciu inzulínu. Mierny antisekrečný efekt majú Ca-blokátory (Verapamil, Nifedipín) a neselektívne B-blokátory. Silný antisekrečný účinok má derivát tiazidu – diazoxid (nie je dostupný v SR). Významný inhibičný efekt na sekréciu inzulínu má aj somatostatín a jeho analógy. V porovnaní s ostatnými endokrinnými nádormi je však menej účinný, lebo receptory pre somatostatín sú prítomné len asi v 50 % inzulínómov. Pri malígnom inzulínóme paradoxne môže prehĺbiť hypoglykémiu.
- b) Gastrinóm: Medikamentózna liečba - antisekrečná liečba. V prípade neschopnosti lokalizovať nádor, resp. odmietania operačného riešenia, treba liečiť pacienta paliatívne tak, aby sme zabránili komplikáciám vredovej choroby. Používajú sa inhibítory protónovej pumpy (PPI) - omeprazol, lansoprazol, pantoprazol alebo rabeprazol v dávkach 2 – 6-násobne vyšších ako pri liečbe jednoduchej peptickej vredovej choroby. Intenzívnou antisekrečnou liečbou pripravujeme pacienta aj na operačný výkon. Aj počas operácie tlmíme sekréciu HCl intravenóznymi preparátmi omeprazolu a sekréciu gastrínu pomocou somatostatínu.

- Liečba familiárneho gastrinómu spojeného s MEN I syndrómom – 1.odstránenie hyperparatyreózy - operácia prištítnych teliesok. Paratyreodektómia je dôležitá pre stabilizáciu hladiny kalcia, čo je dôležitý činiteľ v sekrécii gastrínu a HCl. Problémom bývajú mnohopočetné drobné nádory.

Biologická liečba - analógmi somatostatínu alebo v 2. línii interferón alfa.

- c) VIPóm: Symptomatická - úprava hydrominérálneho rozvratu. Medikamentózna: podávanie analógov somatostatínu, ktoré účinne inhibujú sekréciu VIP-u z nádorových buniek, ako aj jeho účinok na periférii.

Príprava na operačný výkon u pacientov s karcinoidovým syndrómom:

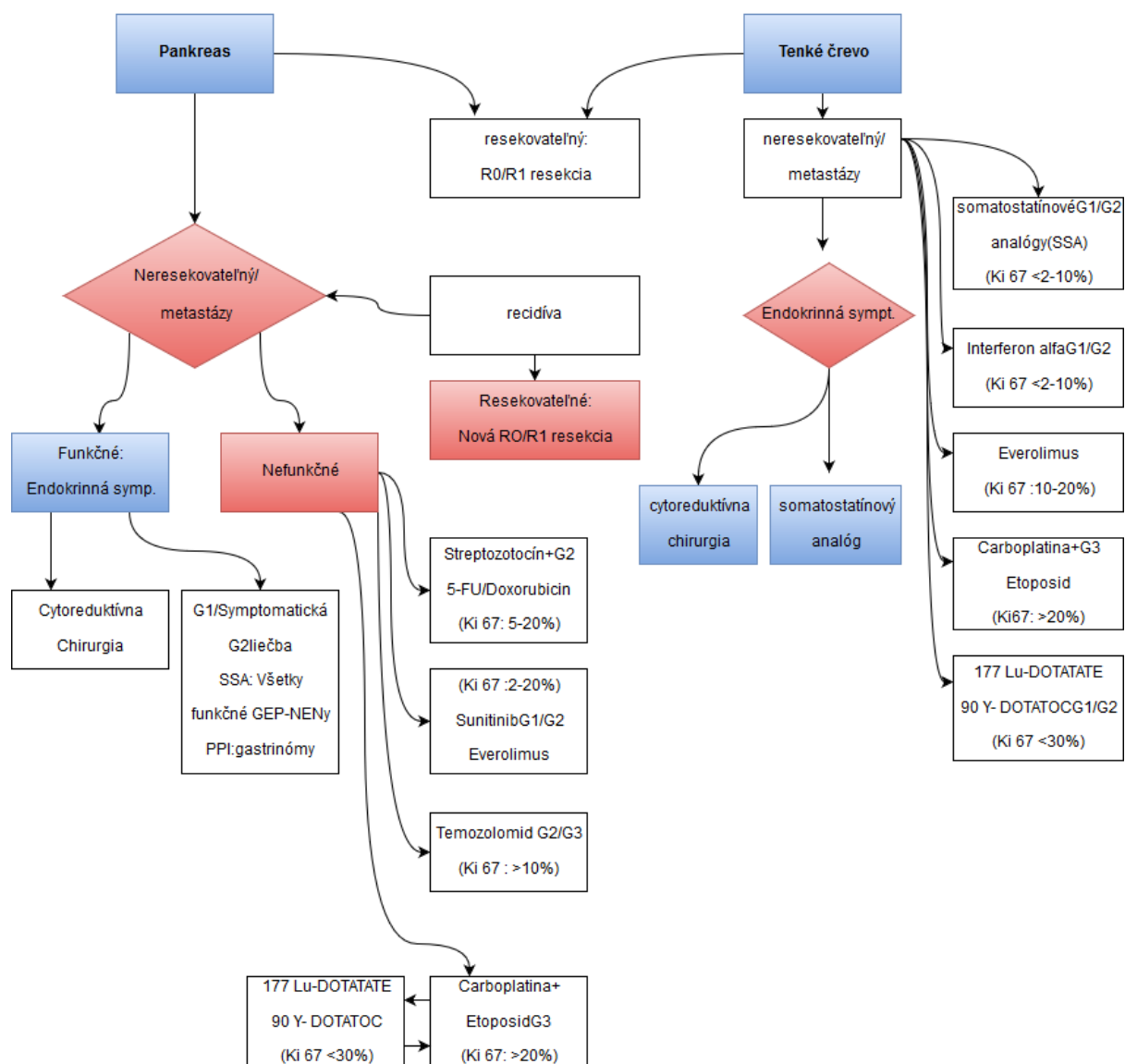
V perioperačnej príprave je nutné podávať kontinuálne somatostatínový analóg oktreotid v infúzii (50–100 µg/h, alebo viac), začína sa minimálne 2 hodiny pred operáciou a pokračuje nasledujúcich 48 hodín s pomalou redukciou dávky pred vysadením. Infúzia s oktreotidom redukuje uvoľňovanie serotonínu čím redukuje perioperačné komplikácie ako hypotenzia, karcinoidová kríza a smrť pacienta.

Antihistaminiká sa podávajú ako prevencia vzniku flushu a bronchospazmu, kortikoidy redukujú produkciu bradykinínu. Počas operácie sa odporúča minimalizovať podávanie liečiv (opioidy, dopamine, adrenalin, noradrenalin, myorelaxans atracurium), ktoré môžu viesť k uvoľneniu vazoaktívnych látok nádorom a zvýšiť riziko vzniku karcinoidovej krízy.

Algoritmus č. 1: Terapeutický algoritmus GEP NENOV

Diagram diagnostického postupu

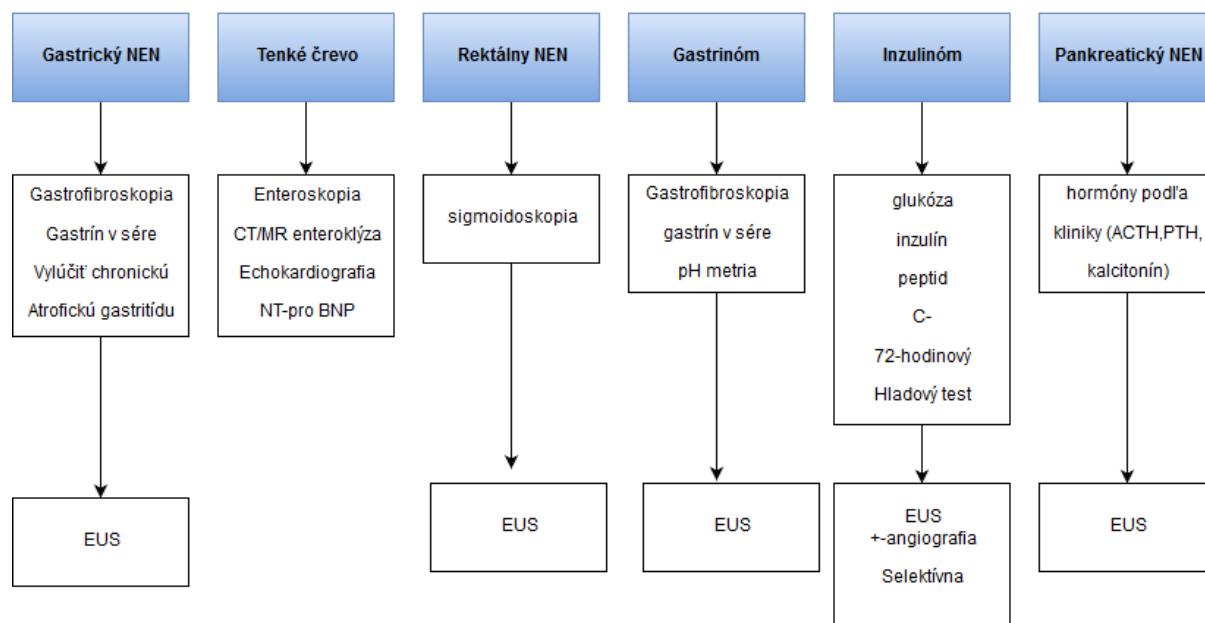
Terapeutický algoritmus GEP NENOV



Zdroj: autori štandardu.

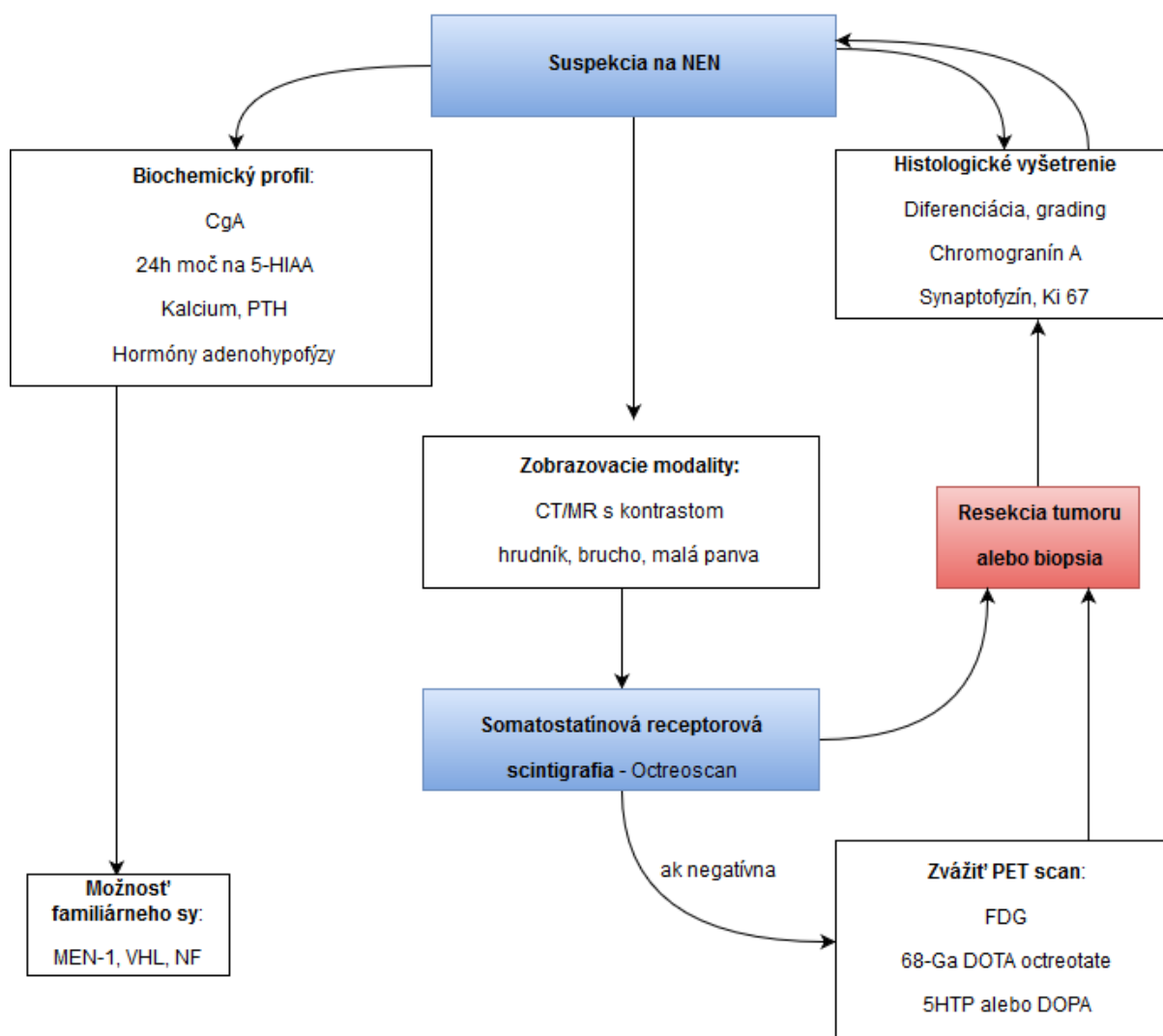
Algoritmus č. 2: Ďalšie vyšetrenia pre špecifické typy NEN

Ďalšie vyšetrenia pre špecifické typy NEN



Zdroj: autori štandardu.

Diagnostika a liečba **gastroenteropankreatických neuroendokrinných nádorov**



Zdroj: autori štandardu.

Prognóza

NEN-y patria medzi pomaly rastúce nádory, vo všeobecnosti s dobrým 5-ročným prežívaním pacientov.

1. NEN tráviacej trubice

- 5-ročné prežívanie bez ohľadu na primárnu lokalizáciu je 67,2 %.
- 5-ročné prežívanie pri solitárnom nádore bez metastáz je 71 % pri lokalizácii v apendixe, 84 - 90,8 % v rekte, 60 % pri nádore lokalizovanom v tenkom čreve II.A..
- V čase stanovenia diagnózy má 36 - 39 % pacientov metastázy v regionálnych lymfatických uzlinách a 64,1 % pacientov má vzdialené metastázy.
- Na základe SEER registra je 5-ročné prežívanie pri lokalizovanom nádore tenkého čreva 65 - 75 % , pri regionálnej chorobe je to 64 - 73 % , pri nelokalizovaných nádoroch 50 % , pri metastázach v pečeni 18 - 32 %.

2. Funkčné pankreatické NENy:

a) Inzulínóm: benígna forma má po chirurgickom odstránení prognózu veľmi dobrú. Maligne formy napriek podávanej liečbe majú vysokú mortalitu.

b) Gastrinóm: Asi ¼ pacientov so ZES má agresívny typ gastrinómu a agresívny rast sa vyskytuje aj u ¼ pacientov s metastázami v pečeni. V čase stanovenia diagnózy má 5 – 10 % pacientov s duodenálnym gastrinómom a 20 – 25 % s nádorom lokalizovaným v pankrease prítomné pečňové metastázy. Pečňové metastázy sú významným prognostickým faktorom, 10-ročné prežívanie je u 90 – 100 % pacientov bez metastáz v pečeni, ale len 10 – 20 % v prípade prítomnosti pečňových metastáz. Zlým prognostickým faktorom ďalej sú: nedostatočná kontrola gastrickej hyperacidity, kontrola metastáz v lymfatických uzlinách ($p = 0,03$); ženské pohlavie ($p < 0,001$); absencia syndrómu MEN 1 ($p < 0,001$); krátke trvanie ochorenia po stanovení diagnózy ($p < 0,001$); významné zvýšenie hladiny gastrínu nalačno ($p < 0,001$); prítomnosť veľkého primárneho nádoru (> 3 cm) ($p < 0,001$); primárny pankreatický gastrinóm ($p < 0,001$); vývoj ektopického Cushingovho syndrómu alebo kostných metastáz ($p < 0,001$); zvýšenie expresie receptorov pre epidermálny rastový faktor (EGF) alebo IGF1 (insulin-like growth factor), resp. histologické znaky angioinvázie a perineurálnej invázie, > 2 mitóz na 20 HPF, Ki-67 index > 2 .

c) VIPóm: Prognóza. Závisí od histologickej charakteristiky nádoru, jeho resekovateľnosti a účinnosti liečby.

d) Glukagonóm: prognóza je nepriaznivá.

e) Somatostatinóm: 5-ročné prežívanie je 60 %, pri metastázach v pečeni 40 %. U pacientov po resekcii nádoru a bez prítomnosti metastáz je 5-ročné prežívanie 100 %.

3. Nefunkčné pankreatické NENy:

Väčšina neuroendokrinných nádorov pankreasu sú dobre diferencované karcinómy. 5-ročné prežívanie je 30 – 63%, s mediánom prežitia 72 mesiacov od stanovenia diagnózy. 5- a 10-ročné prežívanie po diagnostikovaní pečňových metastáz je 46 a 38 %.II.A.

Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízna činnosť, PZS a pod.)

Posudková činnosť: doba práceneschopnosť pacientov s gastroenteropankreatickými nádormi závisí od typu, gradingu a štádia ochorenia. Pacienti s pokročilým ochorením môžu spĺňať kritéria pre invalidný dôchodok.

Pacienti sú sledovaní a manažovaní tímom špecialistov, ktorí indikujú diagnostické výkony aj liečbu s preskripčným obmedzením.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Inštitucionálne poskytovanie zdravotnej starostlivosti ambulantnou formou ako aj pobytom na lôžku.

Inštitúcia: endokrinologická ambulancia, gastroenterologická ambulancia, ambulancia klinickej onkológie, ambulancia nukleárnej medicíny, interné lôžkové oddelenie, chirurgia, klinického onkológia, oddelenie nukleárnej medicíny, rádiologické oddelenie, oddelenie rádioterapie, oddelenie, patologickej anatómie oddelenie alebo ambulancia paliatívnej medicíny

Odborný personál: lekár – endokrinológ, gastroenterológ- pri dobre diferencovaných GEP NET, klinický onkológ- pri neuroendokrinných karcinómoch, chirurg, rádiológ, patológ, lekárske genetika, špecialista v nukleárnej medicíne, špecialista v paliatívnej medicíne, klinický psychológ
ostatní zdravotnícki pracovníci, zdravotnícky laborant, rádiologický technik

Technické predpoklady: endoskopické pracovisko, rádiologické pracovisko - CT, MR, spolupráca s Klinikou nukleárnej medicíny – vyšetrenie Octreoscanu, PET/CT s 68 Gárium DOTATOC, 18 FDG PET/CT, F-DOPA PET/CT, spolupráca s biochemickým laboratóriom (stanovovanie chromogranínu A, 5-HIAA, gastrín, inzulín, serotonín, kortizol...)

- a. 1. typ gastrického karcinoidu - endoskopické sledovanie každých 12 mesiacov. Ak nedošlo k recidíve - kontrolné endoskopické vyšetrenie raz za 24 mesiacov. Ak sa pri sledovaní pacienta objaví nové ložisko, treba ho odstrániť endoskopicky. Klinické vyšetrenie, stanovenie hladiny železa a vitamínu B 12 – paralelne s endoskopickými kontrolami.
- b. 2. typ gastrického karcinoidu - endoskopické vyšetrenie každých 12 mesiacov.
- c. 3. typ po gastrektómii – sledovanie ako pri gastrickom adenokarcinóme.
- d. Nefunkčné duodenálne NEN-y - ak bol tumor kompletne endoskopicky odstránený - endoskopická kontrola, abdominálna ultrasonografia alebo CT abdomenu, stanovenie hladiny chromogranínu A v 6., 24. a 36. mesiaci. Ak bol tumor chirurgicky resekovaný - CT abdomenu, vyšetrenie hladiny chromogranínu A a SRS PET/CT, oktreosken v 6. a 12. mesiaci, potom ročne počas 3 rokov. Neresekovateľné pokročilé metastatické ochorenie, bez terapie, ktoré nepregreduje a pacienti sú asymptomatickí - vyšetrovať v 3- až 6-mesačných intervaloch.
- e. U pacientov s NEN-om apendixu, kde sa nádor náhodne diagnostikoval pri apendektómii, s veľkosťou pod 1 cm a vykonala sa resekcia - nie je indikované sledovanie. S veľkosťou 1-2 cm - nie je jednoznačný konsenzus, či sa pacienti majú sledovať. U pacientov s angioinváziou a infiltráciou mesoapendixu je indikované CT vyšetrenie a SRS na vylúčenie reziduálneho ochorenia. Všetci ostatní pacienti s nádorom väčšieho rozmeru, s metastázami alebo iným rizikovým faktorom (R1 resekcia, nádor s priemerom nad 12cm) sa majú sledovať po 6 a 12 mesiacoch, neskôr raz ročne.
- f. NEN-y kolónu si vyžadujú kolonoskopické kontroly a CT vyšetrenie abdomenu, pacienti s NEN-om rekta endoskopickú ultrasonografiu (EUS), kolonoskopiu, MR a stanovenie chromogranínu A v sére raz ročne počas 10 rokov, ak nedošlo k recidíve.
- g. Dobre diferencovaný NEN tenkého čreva, po kompletnej resekcii, bez metastáz, s nízkou proliferatčnou aktivitou - sledovať spočiatku v 3-mesačných intervaloch, neskôr á 6 mesiacov. U pacientov s metastázami a s karcinoidným syndrómom - stanovenie odpadu 5-HIAA močom, hladiny chromogranínu A. USG abdomenu, rtg hrudníka sa vykonáva raz za 3 mesiace, CT hrudníka, abdomenu, SRS, PET/CT sa indikuje individuálne.
- h. Pankreatické neuroendokrinné nádory a funkčné vyžadujú stanovovanie hladiny CgA, funkčné nádory aj stanovenie hladiny príslušného hormónu v 3 mesačnom intervale. Dobre diferencované pankreatické nádory CT kontroly v 6-12 mesačných intervaloch, málo diferencované v 3 mesačnom intervale. Somatostatínová receptorová scintigrafia a PET/CT s 18 FDG, 68 galium DOTATOC, F-DOPA sa indikujú pri stanovení diagnózy, počas sledovanie pacienta individuálne.
- i. U všetkých pacientov je nevyhnutná multidisciplinárna spolupráca internistov, endokrinológov, onkológov, gastroenterológov, patológov, rádiológov, ako aj špecialistov z nukleárnej medicíny, klinických psychológov, špecialistov v odbore paliatívnej medicíny, lebo len spolupráca všetkých uvedených špecialistov zabezpečí komplexnú liečbu pacienta s NEN-om.

Doplňkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán

Pacient vyžaduje multidisciplinárny prístup zdravotníckych odborníkov.

Vzhľadom na špecifickosť ochorenia je vhodné konzultovať pracoviská so skúsenosťami s diagnostikou a liečbou.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Štandard revidovať raz za 2-3 roky.

Literatúra

1. Pavel, M., Valle, J.W., Eriksson, B. et al: The ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy - Biotherapy and Novel Targeted Agents. Neuroendocrinology 2017;105:266–280
2. Glasberg, S.M., Grossman, A.B., Gross, D.J.: Carcinoid Heart Disease - From Pathophysiology to Treatment. "Something in the Way it moves". Neuroendocrinology 2015;101:263–273
3. Falconi, M., Eriksson, B., Bartsch, D.K. et al: ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology 2016;103:153–171
4. Sundin, A., Arnold, B., Baudin, E. et al: ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors : Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Methods. Neuroendocrinology 2017;105:212–244
5. Scharf, M., Petry, V., Daniel, H., et al: Bone Metastases in Patients with Neuroendocrine Neoplasms: Frequency and Clinical, Therapeutic and Prognostic Relevance. Neuroendocrinology 2018;106:30–37
6. Perren, A., Couvelard, A., Scoazec, J.Y. et al: ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors : Pathology-Diagnosis and Prognostic Stratification. Neuroendocrinology 2017;105:196–200
7. Garcia Carbonero, R., Rinke, A., Valle, J.W. et al: ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy - Chemotherapy Neuroendocrinology 2017;105:281–294
8. Knigge, U., Capdevila, J., Bartsch, D.K. et al: ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow up and Documentation. Neuroendocrinology 2017;105:310–319
9. Oberg, K., Couvelard, A., Delle Fave, G. et al: ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. Neuroendocrinology 2017;105:201–211

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília. Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť 1. mája 2020.

Peter Pellegrini, v. r.
predseda vlády
poverený riadením Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky