

NEUROENDOKRINNÍ TUMORY

prof. MUDr. Václav Zamrazil, DrSc.

Endokrinologický ústav, Praha

Subkatedra endokrinologie IPVZ, Praha

Neuroendokrinní systém (NES) je komplexní neuroendokrinní síť ne zcela jasného původu (buňky neurální lišty či primitivní pluripotentní buňky?) se širokým spektrem funkcí parakrinní sekrece, endokrinní sekrece, neuromodulační funkce. Význam NES a poruch jeho funkcí nebyl dosud bezpečně zhodnocen. Z NES vycházejí tumory (NETs), které secernují řadu hormonálně aktivních látek, které vyvolávají různé endokrinní syndromy. Povaha NETs je převážně maligní, stupeň malignity je obvykle nízký. Lokalizované jsou převážně v zažívacím systému. Spolehlivou diagnózu umožňuje jen morfologické vyšetření a v klinické diagnostice se užívá stanovení hormonálně aktivních látek nebo jejich metabolitů. Lokalizační diagnóza zahrnuje rtg metody (vč. CT), MR a scintigrafii značeným analogem somatostatinu (octreoscan). Ze širokého spektra NETs jsou nejdůležitější karcinoid, gastrinom, inzulinom, vzácné jsou glukagonomy, somatostatiny a vipomy. NETs mohou vyvolat klasické paraneoplastické syndromy (hyperkortikalismus, Schwartz-Bartterův syndrom, hyperkalcemie). Léčba je konzervativní a chirurgická (radikální, paliativní). I paliativní výkon obvykle vede ke zlepšení klinického obrazu a pravděpodobně k prodloužení života. Konzervativní léčba zahrnuje podávání analogů somatostatinu a interferonu, klasická onkologická léčba je obvykle málo účinná. Nověji se zkoušejí různé další léčebné postupy.

Klíčová slova: neuroendokrinní systém, neuroendokrinní tumory, karcinoid, gastrinom, inzulinom, glukagonom, somatostatinom, vipom – definice, diagnostika, léčba.

TUMORS OF THE NEUROENDOCRINE SYSTEM

Neuroendocrine system (NES) is a complex neuro-endocrine network of non well-defined origic (neural crest cells? pluripotent cells?) with various function incl. paracrine and endocrine secretion and neuromodulatory function. Clinical importance of disorders of NES is not yet well established. From cells of NES arise neuroendocrine tumors (NETs), NETs secrete many hormonally active substances that lead to various endocrine syndromes a NETs are malignant in nature, grade of malignity is usually low. There are localized predominantly in gastrointestinal system. Diagnosis can be established by morphological methods, for clinical diagnosis estimation of hormonally active substances only and for their metabolites widely used. Localization of NETs includes RTG methods (incl. CT). MR and scintigraphy with radiolabeled analog of somatostatin (octreoscan). From a broad spectrum of NETs most important is carcinoid, gastrinom, insulinom, very rare is vipom, glucagonom and somatostatinom. NETs also cause paraneoplastic syndromes incl. Cushing syndrome, Schwartz-Bartter's syndrome and paraneoplastic hypercalcemia. Treatment NETs is medical and surgical. Even non-radical (paliative) surgery can significantly improve clinical status and probably prolonge the life. Medical treatment includes application of somatostatin analogues and interferon. Antitumorous cytostatic treatment is not very effective as well as external irradiation. New therapeutic modalities are at the beginning of clinical practice.

Key words: neuroendocrine system, neuroendocrine tumors, carcinoid, gastrinom, insulinom, glucagonom, somatostatinom, vipom – definition, diagnosis, treatment.

Interní Med. 2007; 9(11): 514–519

Úvod

Jedná se o nádory vycházející z tzv. neuroendokrinního systému. Nepatří mezi časté malignity, ale jsou z klinického hlediska důležité, protože jejich diagnostika i léčba je v mnohých aspektech odlišná od klasických maligních nádorů. Stojí na pomezí onkologie, endokrinologie, gastroenterologie a dalších medicínských oborů. Zásadní úlohu v jejich diagnostice hrají morfologické přístupy, takže definitivní diagnóza je – podobně jako u všech malignit – v ruce klinického patologa. Přitom je nutno zdůraznit, že zejména posouzení biologické povahy nádorů je často velmi obtížné a vyžaduje vysoce erudovaného odborníka.

Definice neuroendokrinního systému (NES)

Klasická endokrinologie byla v podstatě orgánového charakteru. Znamená to, že se zabývala jednotlivými morfologicky definovanými endokrinními

orgány, např. štítnou žlázou, nadledvinami, hypofýzou atd. Postupně se však ukázalo, že hormonální aktivitu (tzn. schopnost secernovat hormonálně aktivní látky) můžeme prokázat v celé řadě orgánů, jejichž hlavní funkce je definována odlišně (zažívací systém, plíce atd.). Již v 19. století bylo zjištěno, že v těchto orgánech jsou přítomny buňky, které se odlišovaly způsobem barvení od okolní tkáně. Protože byly barvitelné solemi stříbra, byly označovány jako chromafinní. Později bylo zjištěno, že jsou schopny vylučovat a metabolizovat některé dusíkaté sloučeniny a podle toho byly označeny jako APUD systém (Aminoacid – Precursor – Uptake – and Decarboxylation). Tento název přetrvává v dosud užívaném označení nádorů, které z něho vycházejí, jako „apudomy“.

O embryonálním původu těchto buněk se soudilo, že pocházejí z neuroendokrinní lišty, nověji začíná převládat názor, že vznikají z uložených zárodečných pluripotentních buněk od počátku in situ.

Funkce neuroendokrinního systému je nesporně komplexní. Její fyziologický a patofyziologický význam nebyl však dosud plně objasněn. Popisují se tyto funkce:

- a) **autokrinní funkce.** Látky tvořené v těchto buňkách přímo ovlivňují jejich metabolismus.
- b) **parakrinní funkce.** Aktivní látky pronikají do tkáňové tekutiny a ovlivňují bezprostředně nejbližší tkáňové buňky. Tato funkce je pravděpodobně nejdůležitější.
- c) **endokrinní funkce.** Hormonálně aktivní látky pronikají do krevního oběhu a působí jako klasické hormony v celém organismu. Zvláštní kapitolou je přenos informací od střeva do Langerhansových ostrůvků pankreatu (tzv. enteroinzulární osa).
- d) **neuromodulační funkce.** Řada produktů mění práh citlivosti na nervových synapsích, a ovlivňují tak přenos nervového vzruchu. Toto působení je obvykle selektivní v různých oddílech

mozku, takže se uplatňuje v regulaci příjmu potravy, pocitu hladu a řady metabolických funkcí.

Zřejmě neexistují klasické hypo- nebo hyperfunkční syndromy, které by postihovaly celý NES. Poruchy činnosti NES v jednotlivých orgánech se mohou projevovat poruchami funkce těchto orgánů. Skutečný klinický význam však nebyl dosud jednoznačně zhodnocen.

Nesporný a klinicky významný je však fakt, že z buněk NES vycházejí nádory, které jsou různého stupně biologické malignity, takže se mohou (ale nemusí) projevovat obecnými známkami maligního onemocnění, mohou působit obstrukci v jednotlivých orgánech a při obvykle zachované endokrinní funkci působí celkové endokrinní syndromy.

Charakteristika nádorů vycházejících z NES

Vzhledem k charakteru nádorů je klinický obraz velice pestrý a u jednotlivých typů nádorů odlišný podle jejich lokalizace a funkční aktivity buněk, ze kterých vycházejí. Přesto však existují určité obecně platné společné rysy:

- jsou lokalizovány převážně v oblasti gastrointestinálního systému
- biologickou povahou jsou nejčastěji maligní (výjimkou je inzulinom). Biologická malignita kolísá od velmi nízkého stupně, kdy nádory po desetiletí neohrožují svého nositele, metastazují pozdě (při obvyklé lokalizaci zpravidla do jater), cytologické známky malignity jsou různě vyjádřeny včetně počtu mitóz. Prorůstání do okolí je známkou pokročilého procesu. Jejich klasifikace se v poslední době opakovaně měnila a liší se i podle lokalizace tumorů. Pro nejčastější lokalizaci GIT platnou podle WHO uvádí kritéria posuzování malignity tabulka 1.
- buňky nádorů NES si zachovávají různý stupeň hormonálně sekreční aktivity podle základní buňky, ze které vycházejí. Tyto buňky byly klasifikovány na základě obsahu hormonálně aktivních látek v sekrečních granulích velkými písmeny (od A do T klasifikace Santa Monica – tabulka 2). Protože od vytvoření této klasifikace došlo k dalšímu pokroku v objevování hormonálně aktivních látek, nejsou v současné době

pro řadu z nich k dispozici příslušná písmena. Z této klasifikace podle převažující hormonální sekrece (označovaných jako gastrinom, inzulinom, glukagonom atd.) vybočuje nejčastější nádor NES karcinoid. U něho je prokázáno celé spektrum secernovaných látek, které často nemají čistě hormonální charakter.

Nejčastější nádory NES

Karcinoid

Jde o nádory, které jsou zdaleka nejčastější, ale morfologicky i funkčně poměrně špatně definovanou skupinou tumorů NES. Histologicky jsou podobné klasickým karcinomům zažívacího systému (odtud název karcinoid), od nich se však liší biologickou povahou a sekreční aktivitou. Produkuje celou řadu látek, z nichž nejdůležitější je serotonin a látky bradykininové povahy. Mohou secernovat i různé gastrointestinální hormony. Spektrum sekrece a biologická povaha se liší podle lokalizace a morfologické charakteristiky.

Morfologie karcinoidu

Je obecně pestrá, histologicky se prokazují solidní hnízda nádorových buněk, anastomozující druhy nádorových buněk a struktury podobné acinům. Podle současně platné klasifikace WHO se dělí na (tabulka 1):

- dobře diferencované endokrinní tumory s benigním chováním
- dobře diferencované tumory s nejasným chováním
- dobře diferencované karcinomy s nízkým stupněm malignity
- špatně diferencované endokrinní karcinomy s vysokým stupněm malignity.

Epidemiologie karcinoidu

Statistika není ani celosvětově ani u nás dostatečně spolehlivá. Teprve v poslední době byla

vytvořena mezinárodní evropská organizace pro studium nádorů vycházejících z NET (European Neuroendocrine Tumor Society), která má za úkol koordinovat epidemiologii, diagnostiku a léčbu NET včetně karcinoidů. Obecně se uvádí incidence 1,5/100 000 osob/rok. V České republice bylo za 5 let 706 karcinoidů, z toho přes 80% v zažívacím systému. Pokud jde o lokalizaci, u nás je nejčastější v oblasti céka (asi třetina osob). Pětileté přežívání činilo u žen 70% a u mužů 57% (3).

Klinický obraz

Je více závislý na lokalizaci než na biologické malignitě. Karcinoid je dlouhodobě asymptomatický, při jaterních metastázách může vést k tzv. karcinoidovému syndromu, který zahrnuje:

- syndrom flushu, tj. návaly horka a zarudnutí (obvykle lividního charakteru) převážně v horní polovině těla
- úporné průjmy, obvykle s tenezmy, zpravidla časté (až několik desítek denně).

Karcinoidový syndrom se vyskytuje nejvýše u 30–50% nemocných. Není bezpečně známo, co ho vyvolává, pravděpodobně jde o kombinaci zvýšené sekrece serotoninu a bradykininů. Základní charakteristiku jednotlivých forem podle lokalizace uvádí tabulka 3.

Olišná je klinická symptomatologie karcinoidu lokalizovaného v bronchiálním kmeni (asi 10% karcinoidů). Prvními projevy jsou obvykle záněty plic za nádorovou stenózou bronchů, kašel a hemoptýza. Karcinoidový syndrom je relativně vzácný, časté je však kardiální postižení (z plicní hypertenze a změn endokardu pravého srdce), mohou být bronchospazmy a kožní změny (hyperpigmentace, hyperkeratóza). Častěji než karcinoid lokalizovaný v GIT vede ke zvýšené sekreci CRH (Corticotropin Releasing Hormone) nebo ACTH (Adrenocortin). To vede ke vzniku paraneoplastického Cushingova syndromu. Může produkovat celou řadu hormonálně aktivních

Tabulka 1. Klasifikace NET dle WHO (20)

Typ
1. dobře diferencovaný endokrinní tumor
• benigní povahy
• nejisté povahy
2. dobře diferencovaný endokrinní karcinom
3. špatně diferencovaný endokrinní karcinom
4. smíšený endokrinní tumor
5. tumorům příbuzné léze

Tabulka 2. Klasifikace neuroendokrinních buněk (Santa Monica, 1980)

Označení	Hormonální sekrece	Převažující lokalizace
A (alfa)	glukagon	pankreas, střevo, žaludek
B (beta)	inzulin, proinzulin, C peptid amylin	Langerhansovy ostrůvky
D (delta)	somatostatin S 14, S 28	ubikvitární, hl. pankreas, střevo, CNS
E, ECL	serotonin, histamin, bradykininy	pankreas, žaludek, střevo
G, IG	různé formy gastrinu	žaludek, tenké střevo
K	GIP (glucoso-independentní inzulinotropní (poly) peptid)	tenké střevo
L	glucagon-like peptid (GLP-1) a další glukagonové peptidy	střevo
Mo	motilin	tenké střevo
N	neurotensin	ileum
PP	pankreatický polypeptid	pankreas, žaludek
S	sekretin	tenké střevo

Poznámka: Nověji objevena řada hormonálně aktivních buněk neuroendokrinního systému klasifikovaných podle sekrečních granulí.

Tabulka 3. Charakteristické formy karcinoidu

Lokalizace	Morfologie biol. povaha	Hormonální aktivita	Klinický obraz
žaludek	nízká malignita, polypozní forma, součást MEN 1,2 (maligní)	gastrin hypofyz. hormony parathormon hormony GIT	klinický obraz dle secernovaných hormonů, asymptomatický
proximální střevo (duodenum)	polypozní forma i vícečetný, relativně benigní	obvykle bez endokrinní aktivity	asymptomatický, obitlace střeva, žlučových a pankreatických vývodů
střední střevo (tenké střevo, appendix)	různý stupeň malignity	sekrece serotoninu event. dalších látek	metastázy do jater
colon a rectum	maligní chování při velikosti nad 20mm	vzácně hormonální aktivita	krvácení, obstrukce metastázy do jater
plicní (bronchiální) karcinoid		často hormonální aktivita	záněty plicní tkáně kašel, hemoptýza postižení srdce bronchospazmy kožní změny
jaterní karcinoid	metastázy předchozích forem primární?	zvýšené hodnoty hydroxyindol octové kyseliny (HIAA)	karcinoidový syndrom
MEN – mnohočetná endokrinní neoplazie/adenomatóza			

látek, často ADH (adiuretin – vyvolává tzv. syndrom otravy vodou) a látky vedoucí k hyperkalcemii.

Vystupňování klinických známek karcinoidu (flushes, průjmy, prudké změny krevního tlaku až hypertenzní krize, bronchospasmus) se označuje jako tzv. karcinoidová krize. Vzniká často po působení stresových faktorů (anestezie, operace, aspirační biopsie atd.). Při známé diagnóze je proto nutné pacienta k výkonu připravit podáváním derivátů somatostatinu (asi nejlépe kontinuální infuzí octreotidu) a methylprednisolonu. Léčba již vzniklé krize je obdobná.

Diagnostika

Klinická diagnostika zahrnuje 2 základní kroky:

- a) průkaz sekreční aktivity tumoru
- b) lokalizaci nádoru.

Ve skutečnosti je dosti často nádor diagnostikován až na základě histologického vyšetření resekovaného tumoru, přičemž zákrok je prováděn pro nádor blíže nespecifikovaný. Cytologický nález je cenný při intraluminální lokalizaci. K definitivnímu potvrzení diagnózy je nezbytné histologické vyšetření erudovaným histopatologem.

ad a) Průkaz sekreční aktivity nádoru

Základem je vyšetřování hydroxyindolooctové kyseliny v moči, která je hlavním metabolitem serotoninu. Vyšetřování serotoninu se v běžné klinické praxi nepoužívá. Výsledek testu je ovlivněn řadou potravin (banán, čokoláda atd.) a léků (fenothiaziny, MAO inhibitory, salicyláty, L-DOPA atd.). Většina NET včetně karcinoidu secernuje větší množství chromograninu A, který se stanovuje v plazmě. Často prokazujeme sekreci dalších látek, zejména hormonálně aktivních.

V tumoru se kromě histologických známek malignity používá barvení na serotonin, substanci P, chromogranin A, antigen CD 57, neuron specifickou enolázu (NSE), synaptofyzin a další látky včetně hormonů jako ACTH, somatostatin, glukagon, gastrin atd.

ad b) Lokalizace

Někdy je lokalizace primárního tumoru obtížná, může být malých rozměrů i za přítomnosti metastáz. Diskutuje se o tom, zda může vymizet.

V lokalizaci intraluminálních forem se uplatňují fibroskopické techniky s možností odběrů vzorků na morfologické vyšetření.

Jinak k lokalizaci slouží klasické postupy od sonografie po běžná rtg vyšetření včetně CT. Nověji se hodnotí význam PET (pozitronová emisní tomografie). Již dobře prověřený je význam scintigrafie pomocí značeného analoga somatostatinu – octreoscanu.

Terapie

Zahrnuje léčbu konzervativní a chirurgickou. Kompletní vyléčení lze dosáhnout v současné době pouze léčbou chirurgickou. Konzervativní léčba slouží k přípravě nemocného k operaci nebo k paliativní léčbě inoperabilních forem.

Konzervativní léčba (tabulka 4)

K ověřeným postupům patří léčba deriváty somatostatinu. Užívá se depotních derivátů octreotidu (Sandostatin, LAR) nebo lanreotidu (Somatulín). Tyto léky se aplikují parenterálně ve 3–5týdenních intervalech. Obvykle výrazně zmírní přítomný karcinoidový syndrom, často zpomalí růst tumorózní tkáně (vzácně může dojít i k regresi tumoru). Dále se užívá interferon, oba léky se mohou kombinovat.

Klasická onkologická léčba nebývá obvykle příliš účinná, používá se hlavně u málo diferencovaných forem. Probíhají studie o účinnosti a toleranci různých kombinací.

Tabulka 4. Konzervativní léčba karcinoidu

Léčebné postupy	Aplikace	Účinky	Vedlejší účinky
OVĚŘENÉ POSTUPY			
analoga somatostatinu octreotid lanreotid	parenterální s.c. á 3–5 týdny	zmírnění karcinoidového syndromu vliv na růst + -	GIT potíže diabetes lok. reakce
interferon alfa beta	parenterální infuze (denně)	zmírnění karcinoidového syndromu vliv na růst + -	flu-like syndrom GIT potíže změny krevního obrazu
Poznámka: oba léky je možno kombinovat			
POSTUPY DOSUD OVĚŘOVANÉ			
embolizace jaterních metastáz (vč. obalené analogy somatostatinu značenými radionuklidy)	(perspektivní) parenterální (intraarteriální)	zpomalení růstu regrese	karcinoidová krize zhoršení jaterních funkcí
terapie radionuklidy (131 I, MIBG)	parenterálně (i. v.)	zpomalení růstu regrese	nemoc z ozáření hematol. změny
terapie značenými analogy somatostatinu (octreotid 90Y, lanreotid 90Y) Y = ytrium	parenterálně (i. v.)	zpomalení růstu regrese	nemoc z ozáření hematol. změny
nitrobenčňný transport NIS (natrium jodidový symportér umožní terapii radiojodem 131I)	parenterálně	dosud nevyzkoušeno	?
ablace tumorózní tkáně (tumor, metastázy) • radiofrekvenční • kryoterapie • laserová terapie • injekce etanolu	lokální aplikace	zpomalení růstu zmenšení tumoru zmírnění karcinoid. syndromu	karcinoidová krize lokální komplikace
užití nových analog somatostatinu (SOM 230 atd.)	parenterálně (i. v.)	dosud nevyzkoušeno	dosud neznámé

Tabulka 5. Ostatní hormonálně aktivní NES klasifikace Santa Monica (Solcia et al 1980)

Název	Označení buněk (x)	Secernované hormony	Klinický obraz
gastrinom	G, IG, TG	různé formy gastrinu	recidivující vředy žaludku + duodena, průjmy
inzulinom	B (beta)	inzulin, proinzulin C peptid, amylin	organická hypoglykemie
glukagonom	A (alfa)	glukagon	diabetes 2. typu, nekrolytický migrující exantem, pokles hmotnosti
somatostatinom	D (delta)	somatostatin S 14, S 28	diabetes 2. typu, steatorea, litiáza žluč. cest
vipom	není v klasifikaci	VIP (vazoaktivní intestinální (poly) peptid)	úporné průjmy, dehydratace, minerální rozvrat (cholera nostras)
další hormonální aktivity	(nejsou v klasifikaci)	ACTH, CRH ADH PTHrP	Cushingův syndrom otrava vodou (Schwartz Bartterův syndrom) hyperkalcemie spektrum dalších hormonů dle převažující sekrece

ACTH – adrenokortikotropin, ADH – antiuretický hormon (adiuretin),
CRH – corticotropin releasing hormon, PTHrP – parathyroid hormone related peptid

K dosud bezpečně neproověřeným metodám patří:

- embolizace jaterních metastáz, nověji i partikulami obalenými somatostatinem, na který jsou navázány různé radionuklidy
- terapie MIBG (meta jodo benzyl guanidin). Jde o prekurzor katecholaminů, který je vychytáván tumorózní tkání a vede k jejímu vnitřnímu ozáření. MIBG je značen radionuklidy jodu 131 J (pro diagnostiku i terapii) nebo 123 J (pro diagnostiku).
- aplikace značených derivátů somatostatinu (obvykle 90 Y – ytřiem)
- vpravení NIS (Natrium Iodine Symporter) do buňky, což vede k vychytávání jodu a umožní léčbu radiojodem 131 I. NIS je enzym obsažený v některých buňkách (štítná žláza, mamma, žaludeční sliznice), který umožní vychytávání a koncentraci jodidu v těchto buňkách a tím i léčbu radiojodem 131 I. Pokud se podaří vpravit tento enzym do jiných nádorových buněk, umožní to rovněž jejich léčbu radiojodem.
- pokusy o ablaci tumoru injekcemi alkoholu, terapií laserem, kryoterapií, radiofrekvenční ablací atd.

Chirurgická léčba

Cílem je radikální výkon, tj. odstranění primárního tumoru a metastáz. Pokud je výkon radikální, je prognóza dobrá, dochází k vyhojení procesu. Při intraluminální lokalizaci diferencovaného karcinoidu stačí někdy extirpace při fibroskopii. U jaterních metastáz byla již kromě resekce metastázy zkoušena i transplantace jater.

Ostatní nádory vycházející z neuroendokrinní tkáně (tabulka 5)

Jedná se o vzácné nádory lokalizované převážně v GIT, jejichž klinická symptomatologie je vyvo-

lána zvýšenou sekrecí různě hormonálně aktivních látek. I když často prokážeme zvýšenou hladinu více hormonů, v klinickém obraze převažují účinky jednoho z nich.

Gastrinom

Vychází z G buněk, secernuje gastrin, vyvolává recidivující vředovou chorobu žaludku a duodena se sklonem k penetraci vředů do okolí. Často jsou přítomny průjmy. K průkazu slouží vyšetření gastrinu (technicky náročné, vyžaduje specializovanou laboratoř). V lokalizaci se kromě běžných rtg vyšetření uplatňuje scintigrafie pomocí derivátů somatostatinu značeného indiem 111 In (octeoscan). Léčba je chirurgická. K přípravě k výkonu se používá derivátů somatostatinu a blokátorů protonové pumpy.

Vipom (nádor produkující VIP – vazoaktivní intestinální peptid)

Vychází z písmenem neoznačených buněk neuroendokrinního systému, je lokalizován převážně v zaživacím systému. Projevuje se těžkými průjmy s následnou dehydratací, hypokalemií a hyperkalcemií. Postupně se rozvíjí sekundární hyperaldosteronismus. Často bývá achlorhydrie a poruchy glukózyvé tolerance. Může se vyskytovat flush. V lokalizaci se osvědčuje octeoscan. Léčba je chirurgická, v přípravě k výkonu se používá obvykle nedepotní octreotid v infuzi. Nověji se zkouší podávání protilátek proti VIP.

Literatura

1. Andresson AT, Krauss D, Lang R. Calciovascular complication of malignant carcinoid disease. Amer Heart J 1997; 134: 693–702.
2. Artate S, et al. Treatment of metastatic neuroendocrine carcinomas based on WHO classification. Anticancer Res. 2005; 25: 4463–4470.
3. Barkmanová J. Epidemiologie karcinoidů s. 3–6 in Karcinoid, Petružalka L. (ed.), Maxdorf, Praha., 2004.
4. Campírková V, Havránek P. Karcinoid. Vnitřní lék. 2005; 51: 1011–1028.
5. Caplin M, Kools L. (eds): Handbook of neuroendocrine Tumours Their current and future management Bioscientific, Bristol 2006, s. 217.

Inzulinom

Na rozdíl od ostatních NET bývá obvykle benigní. Je lokalizovaný v pankreatu, secernuje inzulin, proinzulin a C peptid. Projevuje se hypoglykemií nalačno (glykemie nižší než 2,5 mmol/l) při normální nebo zvýšené hladině inzulinu. V lokalizační diagnóze je méně spolehlivý octeoscan, kromě běžných lokalizačních metod se cení peroperační sonografické vyšetření pankreatu speciální sondou. Léčba je chirurgická, lokalizace v pankreatu je někdy obtížná, takže je občas nutno provést totální pankreatektomii. Jako příprava k operaci nebo u neoperabilních metastatických forem se zkouší kromě pravidelného zvýšeného přívo- du glukózy podávání derivátů somatostatinu, streptozotocinu, někdy jsou účinné i glukokortikoidy.

Glukagonom

Vychází z A buněk Langerhansových ostrůvků. Má nízký biologický stupeň malignity, metastazuje do jater. Klinicky vyvolává diabetes (obvykle non-inzulin-dependentní), pokles hmotnosti (glukagon je stresový katabolický hormon) a charakteristické kožní změny – migrující nekrolytický exantém (erytém). K průkazu slouží stanovení glukagonu, k lokalizaci lze kromě běžných metod použít octeoscanu. Kauzální léčba je chirurgická, paliativně se osvědčují analoga somatostatinu.

Somatostatinom

Vychází z D buněk, které jsou v organizmu ubiquiterní, takže může být lokalizován kdekoli, obvykle ale v zaživacím traktu. Vyvolává diabetes 2. typu, steatoreu a choroby žlučových cest (zejména tvorbu konkrementů). Léčba je chirurgická.

Ostatní hormonálně aktivní NET

Buňky neuroendokrinního systému jsou častou příčinou tzv. paraneoplastické sekrece. Vyvolávají paraneoplastický hyperkortikalismus – Cushingův syndrom, syndrom otravy vodou (z nepřiměřené sekrece adiuretinu), paraneoplastickou hyperkalcemii (ze zvýšené sekrece látek příbuzných parathormonu) a vzácně celou řadu dalších endokrinních syndromů. K průkazu slouží stanovení příslušných hormonů, k lokalizaci lze použít také octeoscan.

prof. MUDr. Václav Zamrazil, DrSc.
Endokrinologický ústav, Praha
Národní 8, 116 94 Praha 1
e-mail: vzamrazil@endo.cz

6. Eriksson B, Öberg K. Carcinoid syndrome s. 3571–3584 in *Endocrinology* 4. vyd., DeGroot LJ, Jameson LJ (ed.) Elsevier Saunders, 2006.
7. Ezzdrin S, et al. Factors predicting tracer uptake in somatostatin receptor and MIBG scintigraphy of metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors *J. Nucl Med* 2006, 47: 223.
8. Fiala P. Chirurgická léčba intratorakálního karcinoidu s. 42–43 in *Karcinoid*, Petružalka L. (ed.), Maxdorf, Praha, 2004.
9. Honová H. Karcinoid – terapie s. 45–47 in *Karcinoid*, Petružalka L. (ed.), Maxdorf, Praha 2004.
10. Kířňová S, et al. Výskyt karcinoidového syndrómu u pacientov s karcinoidem. *Vnitřní lék.* 2004; 2: 126–133.
11. Lal A, Chen H. Treatment of advanced carcinoid tumors. *Curr Opin Oncol* 2006, 18: 9–15.
12. Lukáš M. Diagnostické postupy u karcinoidů v gastrointestinální lokalizaci s. 26–32 in *Karcinoid*, Petružalka L. (ed.), Maxdorf, Praha, 2004.
13. Lukáš M., Louthan O. (eds.): *Neuroendokrinní nádory trávicího traktu* Maxdorf, Praha, 2006, s. 99.
14. Mandys V. Karcinoid gastrointestinálního traktu – patologie s. 7–13 in *Karcinoid*, Petružalka L. (ed.), Maxdorf, Praha, 2004.
15. Petružalka L. (ed.): *Karcinoid*. Maxdorf, Praha, 2004, s. 56.
16. Prášek J. Radionuklidová diagnostika karcinoidu. s. 19–21 in *Karcinoid*, Petružalka L. (ed.), Maxdorf, Praha, 2004.
17. Ramage JK, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumors. *GUT* 2005; 54 (Suppl. 4 / *BMJJ Journals* 2006) jan 2006–04–06.
18. Rešl M. Plicní karcinoidy s. 14–18 in *Karcinoid*, Petružalka L. (ed.), Maxdorf, Praha, 2004.
19. Schipper ML, et al. Radioiodine treatment after sodium iodide symporter gene transfer is a lightly effective therapy in neuroendocrine tumors cells. *Canc. Rest* 2003; 3: 1333–1338.
20. Solcia E, Klöppel G, Sobhin LH. *Histological typing of endocrine tumours*. Springer-Verlag, New York, 2000.
21. Solcia, et al. *Human gastroenteropancreatic endocrine perocrine cells* Santa Monica the classification v. cellhler basis of chemical messengers in the digestive system s. 159–165 in *Grosman MI, Brazier MAB (eds.) Acad Press, New York, 1981*.
22. Tahery, et al. *Gastrointestinal hormones and tumor syndromes* s. 3551–3570 in *Endocrinology* 4. vyd. DeGroot LJ, Jameson LJ (ed.) Elsevier Saunders, 2006.
23. Vach B. Chirurgická léčba karcinoidu gastrointestinálního traktu, s. 40–41 in *Karcinoid*, Petružalka L. (ed.), Maxdorf, Praha, 2004.
24. Zamrazil V. Laboratorní diagnostika karcinoidu s. 22–24 in *Karcinoid*, Petružalka L. (ed.), Maxdorf, Praha, 2004.
25. Zamrazil V. Regulace činnosti Langerhansových ostrůvků s. 26–35 in *Časná stadia diabetu mellitu*, Zamrazil V, Vondra K, Šimečková A. Maxdorf, Praha, 1997.
26. Zamrazil V. Neuroendokrinní (difusní endokrinní) systém a nádory, které z něho vycházejí. in *Stárka L. (ed.) Aktuální endokrinologie, 2. vydání, Maxdorf, Praha, v tisku 2007*.