

Obsah

Předmluva	15
1 Neuroendokrinní nádory – úvod	17
1.1 K historii neuroendokrinních nádorů	17
1.2 Základní charakteristika	17
1.3 Původ neuroendokrinní tkáně	18
1.4 Nová představa o neuroendokrinním systému	18
1.5 Neuroendokrinní systém	19
1.6 Funkce difuzního neuroendokrinního systému	20
1.7 Charakteristika neuroendokrinních nádorů	20
1.8 Obecná symptomatologie	21
1.9 Výskyt	22
1.10 Nomenklatura	22
1.11 K diagnostice a léčbě NET	24
1.12 Statistické údaje	25
2 Patologie neuroendokrinních tumorů	27
2.1 Histologie	27
2.2 Lokalizace NET	29
2.3 K patologii karcinoidů	29
2.4 Neuroendokrinní markery	31
2.4.1 Cytoplazmatické markery	31
2.4.2 Markery asociované s malými sekrečními vezikulami	31
2.4.3 Granulární markery	32
2.4.4 Další markery	33
2.5 Biologické chování	33
2.6 Charakteristika neuroendokrinních tumorů GIT podle lokalizace	33
2.7 Peptidové receptory	37
3 Molekulární genetik neuroendokrinních nádorů	39
3.1 Tumory trávicího ústrojí	39
3.1.1 Žaludeční a střevní NET	39
3.1.2 Nádory pankreatu	41
3.1.3 Genetika midgut karcinoidů	42
3.1.4 Hindgut karcinoidy	42
3.2 Plicní neuroendokrinní tumory	42
3.3 Mnohočetná endokrinní neoplazie (MEN)	43
3.3.1 MEN1	43
3.3.2 MEN2	47
3.4 Vyšetřovací metody	49
3.5 Predispozice k NET v souvislosti s mutacemi u von Hippel-Lindauovy choroby, Recklinghausenovy nemoci a tuberózní sklerózy	50

3.6	Hlavní genetické regulace v iniciaci a progresi NET	51
3.7	Závěr	52
4	Regulační peptidy a hormony mající vztah k neuroendokrinním nádorům	53
4.1	Gastrin	57
4.2	Cholecystokinin	60
4.3	Sekretin	62
4.4	Žaludeční inhibiční polypeptid (GIP)	62
4.5	Vazoaktivní intestinální polypeptid (VIP)	63
4.6	Substance P	64
4.7	Enkefaliny	65
4.8	Urogastron	65
4.9	Neurotenzin	65
4.10	Motilin	66
4.11	Bombesin a gastrin-releasing peptid (GRP)	66
4.12	Pankreatický polypeptid	67
4.13	Peptid YY (peptid tyrozin tyrozin)	68
4.14	Neuropeptid Y (NPY)	68
4.15	Glukagon	68
4.16	Somatostatin	71
4.17	CGR peptidy (calcitonin gene-related peptides)	71
4.18	Kallikreiny	72
4.19	Kalcitonin (CT)	72
4.20	Ghrelin	72
4.21	Galanin	73
4.22	Další peptidy	73
5	Diagnostika neuroendokrinních nádorů – lokalizační metody	75
5.1	Přehled lokalizačních technik	77
5.1.1	Radiodiagnostická vyšetření	77
5.1.2	PET – pozitronová emisní tomografie	77
5.1.3	Hybridní PET/CT vyšetření	78
5.1.4	Ultrasonografické vyšetření	78
5.1.5	Endosonografické vyšetření (EUS)	78
5.1.6	Magnetická rezonance (MRI)	79
5.1.7	Bioptická vyšetření	79
5.1.8	Explorativní laparotomie	79
5.1.9	Endoskopické vyšetření	79
5.1.10	Selektivní žilní odběr (SVS)	80
5.1.11	Transhepatální punkce pankreatických žil, transhepatální portální žilní odběr	80
5.2	Somatostatinová receptorová scintigrafie (SRS)	80
5.3	Vyšetření pomocí ¹³¹ I-MIBG	92
5.4	Kombinace značeného MIBG a pentetretotidu	93
5.5	Další izotopové metody	93
5.6	Perspektivy	95

5.7	Taktika lokalizačních vyšetření u jednotlivých lokalizací NET	96
6	Diagnostika neuroendokrinních nádorů – funkční vyšetření	97
6.1	Laboratorní vyšetření	97
6.2	Rušivé faktory v interpretaci biochemických nálezů	97
6.3	Biochemické markery	98
6.3.1	Specifické markery	98
6.3.2	Nespecifické nádorové markery	98
6.4	Cytoplazmatické markery	100
6.5	Chromograniny a další příbuzné peptidy	103
6.5.1	Granulární markery (skupina graninů)	103
6.5.2	Chromogranin A	104
6.6	Peptidy odvozené od chromograninu A	119
6.7	Stanovení serotoninu a metabolitů	122
6.7.1	Laboratorní vyšetření serotoninu	123
6.7.2	Vyšetření kyseliny 5-hydroxyindolactové (5-HIO)	123
6.7.3	Vztah hladiny 5-HIO a velikosti nádorové masy	124
6.8	Provokační testy	127
6.9	Diagnostická taktika u NET	128
6.9.1	Přehled biochemických vyšetření při suspekci na jednotlivé NET ...	128
6.10	Závěr	129
7	Terapie neuroendokrinních tumorů – invazivní postupy a aktinoterapie	131
7.1	Chirurgická léčba	132
7.1.1	Radikální chirurgický výkon	132
7.1.2	Předoperační příprava a pooperační opatření u NET	132
7.1.3	Chirurgické řešení metastazujícího nádoru	133
7.1.4	Transplantace jater	133
7.2	Ablační techniky jaterních metastáz	134
7.2.1	Resekce	134
7.2.2	Radiofrekvenční ablace	135
7.3	Embolizace a. hepatica	135
7.4	Chemoembolizace	135
7.5	Kombinace embolie či ligace a. hepatica a systémové chemoterapie	137
7.6	Regionální chemoterapie metastáz jater	138
7.7	Kryoterapie	138
7.8	Sklerotizace metastatických ložisek absolutním alkoholem	139
7.9	Endoskopické odstranění tumoru	139
7.10	Laserová fotoablace	139
7.11	Aktinoterapie	139
7.11.1	Externí aktinoterapie	139
7.11.2	Cílená aktinoterapie značenými izotopy	139
8	Terapie neuroendokrinních nádorů – farmakoterapie	143
8.1	Somatostatin	143
8.1.1	Výskyt somatostatinu	143
8.1.2	Genetika	143

8.1.3	Účinky	144
8.1.4	Somatostatinové receptory	145
8.1.4.1	Podtypy somatostatinových receptorů	145
8.1.4.2	Exprese somatostatinových receptorů na nádorech	148
8.1.4.3	Klinický význam somatostatinových receptorů	150
8.2	Analoga somatostatinu	150
8.2.1	Mechanismus antiproliferativního účinku analogů somatostatinu na SSTR-pozitivní nádory	151
8.2.2	Souhrn protinádorových účinků somatostatinu a jeho analogů	154
8.2.3	Indikace analogů somatostatinu	155
8.2.4	Efekt somatostatinu a jeho analogů v potlačení karcinoidového syndromu	157
8.2.4.1	Experimentální zkušenosti	157
8.2.4.2	Klinické zkušenosti	158
8.2.4.3	Kontrola sekrečních průjmů	158
8.2.5	Nežádoucí účinky analogů somatostatinu	159
8.2.6	Poznámky k jednotlivým preparátům	160
8.2.6.1	Octreotid (Sandostatin)	160
8.2.6.2	Dlouhodobě působící analoga somatostatinu	163
8.2.6.3	Vapreotid, Octastatin RC 160	168
8.2.7	Kombinovaná terapie octreotidem a interferonem alfa	168
8.2.8	Responze na analoga	171
8.2.9	Další paliativní účinky analogů somatostatinu	172
8.3	Interferony	175
8.3.1	Historie	175
8.3.2	Účinky interferonů	176
8.3.3	Protinádorové účinky	178
8.3.4	Redukce fibroprodukce	180
8.3.5	Lékové formy	180
8.3.6	Aplikace interferonu alfa	181
8.3.7	Použití interferonu u neuroendokrinních nádorů	182
8.3.8	Dávkování	182
8.3.9	Responze na léčbu	182
8.3.10	Vedlejší účinky	183
8.3.11	Interferon + chemoterapie	185
8.3.12	Interferon alfa + interferon gama	185
8.3.13	Perspektivy	185
8.4	Systémová chemoterapie v léčbě NET	186
8.4.1	Chemoterapie u pokročilých diferencovaných NET	188
8.4.2	Chemoterapie u málo diferencovaných NET	189
8.4.3	Kombinace chemoembolizace, chemoterapie s analogy somatostatinu	190
9	Gastroenteropankreatické endokrinní nádory – přehled a klasifikace	191
9.1	Pankreatické endokrinní tumory	192
9.2	Velmi vzácné endokrinní nádory	192

9.3	Metastazující nádory	193
9.4	Nefunkční neuroendokrinní tumory pankreatu	196
9.5	Poznámky k léčbě	196
10	Karcinoidy	199
10.1	K historii karcinoidů	199
10.2	Příčiny vzniku karcinoidů	199
10.3	Původ karcinoidů	199
10.4	Frekvence výskytu karcinoidů	200
10.5	Rozdělení karcinoidů	200
10.6	Vlastnosti podskupin karcinoidů	201
10.6.1	Spektrum produkce hormonů	201
10.6.2	Foregut karcinoidy	202
10.6.3	Midgut karcinoidy	203
10.6.4	Hindgut karcinoidy	203
10.7	Lokalizace karcinoidů	204
10.8	Problematika karcinoidů podle lokalizace	205
10.8.1	Karcinoidy žaludku	205
10.8.2	Duodenální karcinoidy	207
10.8.3	Karcinoidy tenkého střeva	208
10.8.4	Karcinoidy apendixu	210
10.8.5	Karcinoidy tlustého střeva	211
10.8.6	Rektální karcinoidy	212
10.8.7	Karcinoidy pankreatu	212
10.8.8	Karcinoidy thymu	213
10.8.9	NET respiračního traktu	213
10.8.9.1	Bronchopulmonální karcinoidy	213
10.8.9.2	Malobuněčný karcinom plic	215
10.8.10	Karcinoidy ovariální a testikulární	215
10.9	Přehled klinických projevů karcinoidů	215
10.9.1	Systémové klinické projevy: karcinoidový syndrom	216
10.9.2	Atypický karcinoidový syndrom	218
10.9.3	Přehled projevů karcinoidového syndromu	218
10.9.4	Karcinoidová krize	221
10.9.5	Flush vyvolaný jinými příčinami než karcinoidem	221
10.9.6	Karcinoidové srdeční onemocnění	221
10.10	Prognóza karcinoidu v souhrnu	223
10.11	Kontroly a dispenzarizace	226
10.12	Léčba karcinoidů	226
10.12.1	Chirurgická léčba	227
10.12.2	Dietní opatření	230
10.12.3	Konzervativní léčba	230
10.12.4	Léčebné ovlivnění karcinoidové krize	231
10.12.5	Léčba pravostranné kardiální insuficience	231
10.12.6	Náhrada trikuspidální chlopně	233
10.12.7	Terapeutické ovlivnění bronchokonstrikce	233

10.13	Perspektivy	233
10.14	Somatostatinová receptorová cílená chemoterapie	234
11	Gastrinomy	235
11.1	Základní charakteristika	235
11.2	Incidence	235
11.3	Biologie	235
11.3.1	Růst	236
11.3.2	Maligní vlastnosti gastrinomů	237
11.3.3	Hormonální produkce	237
11.4	Patofyziologie	238
11.4.1	Gastrin a vznik karcinoidů	238
11.5	Diagnostika	238
11.5.1	Vyšetření gastrinu	239
11.5.2	Souhrn biochemických charakteristik gastrinomu	240
11.5.3	Další vyšetření	240
11.5.4	Provokační testy	241
11.6	Lokalizační metody	242
11.6.1	Transabdominální ultrasonografie	243
11.6.2	Endoskopická sonografie	243
11.6.3	Funkční lokalizace	243
11.6.4	Intraoperační detekční metody	244
11.6.5	Endoskopické vyšetření	244
11.6.6	Somatostatinová receptorová scintigrafie (SRS)	244
11.6.7	Počítačová tomografie	245
11.6.8	Magnetická rezonance	245
11.6.9	Angiografické vyšetření	245
11.6.10	Vyšetření krve z v. portae	246
11.7	Klinické příznaky	246
11.8	Léčba	247
11.8.1	Chirurgická léčba	247
11.8.2	Farmakologická antisekreční léčba	250
11.8.3	Chemoterapie	252
11.8.4	Léčba interferonem	252
11.8.5	Analoga somatostatinu	253
11.9	Prognóza	254
11.10	Závěr	254
12	Glukagonomy	255
12.1	Charakteristika	255
12.2	Historie	255
12.3	Incidence	255
12.4	Patologie	255
12.5	Diagnostika	256
12.5.1	Laboratorní změny	257
12.5.2	Lokalizační metody	258

12.6	Klinické příznaky	258
12.6.1	Migrující nekrolytický erytém	258
12.6.2	Diabetes mellitus	259
12.6.3	Hubnutí	259
12.6.4	Glositida/Stomatitida/Cheilitida	260
12.6.5	Oční obtíže	260
12.6.6	Tromboembolické projevy	260
12.6.7	Psychické poruchy	260
12.6.8	Další projevy	260
12.6.9	Metastázy a sekundární projevy	260
12.7	Stanovení diagnózy v souhrnu	260
12.8	Léčba	261
12.8.1	Radikální chirurgická léčba	261
12.8.2	Paliativní chirurgická léčba	262
12.8.3	Předoperační příprava	262
12.8.4	Embolizace větví a. hepatica	262
12.8.5	Chemoembolizace	263
12.8.6	Farmakoterapie	263
12.8.7	Analoga somatostatinu	263
12.8.8	Interferon	264
12.8.9	Chemoterapie	264
12.8.10	Cílená radioterapie	264
12.9	Prognóza metastazujícího glukagonomu	264
13	Inzulinomy (nezidiomy vycházející z β-buněk pankreatu)	265
13.1	Charakteristika	265
13.2	Incidence	265
13.3	Patologie	265
13.4	Historie	266
13.5	Genetika	266
13.6	Biologie	267
13.7	Rozdělení tumorů vyvolávajících hypoglykemií	267
13.8	Inzulin	268
13.9	Klinické příznaky	268
13.9.1	Neuroglykopenie	269
13.9.2	Katecholaminová responze	270
13.10	Vyšetření	271
13.10.1	Laboratorní vyšetření	271
13.10.2	Test hladověním	272
13.10.3	Pomocné metody	273
13.10.4	Lokalizace nádoru	274
13.10.5	Souhrn	275
13.11	Diferenciální diagnóza hypoglykemií	276
13.11.1	Poznámky k hypoglykemií u antidiabetik	276
13.12	Malígní formy inzulinomů	277
13.13	Léčba	278

13.13.1	Chirurgická léčba	278
13.13.2	Dietní a režimová opatření	279
13.13.3	Farmakologická léčba	280
13.13.4	Alfa-interferon	280
13.13.5	Analoga somatostatinu	280
13.13.6	Chemoterapie	281
13.13.7	Sekvenční embolizace a. hepatica	282
13.14	Nezidioblastóza a hyperplazie β -buněk	282
14	Somatostatiny	283
14.1	Incidence	283
14.2	Charakteristika	283
14.3	Lokalizace	283
14.4	Klinické příznaky	283
14.5	Pomocná vyšetření	284
14.5.1	Stanovení somatostatinu	284
14.5.2	Provokační testy	284
14.5.3	Lokalizace nádoru	285
14.6	Léčba	285
14.6.1	Chirurgická léčba	285
14.6.2	Analoga somatostatinu	285
14.6.3	Chemoterapie	285
14.6.4	Aktinoterapie	285
14.6.5	Další léčba	285
14.7	Prognóza	286
15	VIPomy	287
15.1	Charakteristika	287
15.2	Historie	287
15.3	Incidence	287
15.4	Patologie	288
15.5	Patofyziologie a patobiochemie	288
15.6	Klinické příznaky	290
15.7	Diagnostika	292
15.7.1	Laboratorní vyšetření	292
15.7.2	Lokalizační vyšetření	293
15.8	Diferenciální diagnostika	293
15.9	Léčba	294
15.9.1	Chirurgická léčba	294
15.9.2	Podpůrná (suportivní) léčba	295
15.9.3	Analoga somatostatinu	295
15.9.4	Další léčebné postupy	297
15.9.5	Chemoterapie	297
15.9.6	Imunoterapie	297

16 Další endokrinní nádory	299
16.1 Medulární karcinom štítné žlázy	299
16.1.1 Základní charakteristika	299
16.1.2 Genetika	299
16.1.3 Patologie	300
16.1.4 Klinické příznaky	300
16.1.5 Vyšetřovací postupy	301
16.1.6 Léčba	304
16.1.7 Prognóza MTC	305
16.2 Neuroblastické tumory	305
16.2.1 Neuroblastom	306
16.3 Syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie, typ 1 (MEN1, MEA 1)	306
16.3.1 MEN1, Wermerův syndrom	306
16.3.1.1 Onemocnění vzniklá v souvislosti s mutací v genu pro menin	307
16.3.1.2 Chirurgická léčba nádorů u MEN1	308
16.3.2 Syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie typ 2 (MEN2)	308
16.4 Karcinom prostaty	309
16.5 Nádory produkující ACTH (ACTHomy)	309
16.6 PTHrP produkující tumory	310
16.7 Tumory produkující pankreatický polypeptid (PPomy) a neurotensinomy	310
16.8 Feochromocytom	311
16.8.1 Charakteristika	311
16.8.2 Incidence	311
16.8.3 Genetika	311
16.8.4 Patologie	311
16.8.5 Biologie	312
16.8.6 Klinické příznaky	315
16.8.7 Diferenciální diagnóza	316
16.8.8 Tyramin a MAO, vliv aminů v potravě na vznik hypertenzní krize	316
16.8.9 Diagnóza feochromocytomu	317
16.8.10 Léčba	320
16.8.10.1 Chirurgická léčba	320
16.8.10.2 Léčba hypertenzní krize	321
16.8.10.3 Farmakoterapie	321
16.8.10.4 Léčba maligního feochromocytomu	321
16.8.11 Další kontroly nemocných	321
Literatura	323
Rejstřík	337