

SYSTÉMOVÁ TERAPIA NEUROENDOKRINNÝCH NÁDOROV

Tomáš Šálek

Interná klinika, NOÚ, Bratislava

Gastroenteropankreatické neuroendokrinné nádory (NET-y) predstavujú heterogénnu skupinu nádorov, ktoré sú často spojené s typickými symptómami vyvolanými excesívnou a nekontrolovanou sekréciou hormónov. NET-y sú zriedkavé tumory, ktoré sú diagnostikované v rôznych štádiách s hormónmi navodenými symptómami/syndrómami alebo bez hormonálnej exkrécie. Môžu sa vyskytovať sporadicky alebo ako súčasť hereditárnych syndrémov. Tieto nádory sú veľmi často pomaly rastúce a chirurgická terapia je základným kameňom ich liečby. Ako raritné ochorenia môžu byť však aj rýchlo progredujúce, vyžadujúce agresívnu systémovú terapiu, alebo sa vyskytujú ako difúzna metastatická choroba nevhodná na chirurgickú liečbu. Väčšina pacientov musí byť v priebehu ochorenia liečená, hlavne pacienti, ktorí mali pokročilú chorobu už v čase stanovenia diagnózy. Väčšina gastroenteropankreatických neuroendokrinných nádorov má vysokú hladinu somatostatínových receptorov, na ktoré sa viaže somatostatín a jeho syntetické analógy. Somatostatínové analógy, ktorých mechanizmom pôsobenia je inhibícia vylučovania peptidov, sú už dve desaťročia základom symptomatického manažmentu liečby pacientov s NET-mi. Tieto preparáty ako i ostatné liečebné modality – interferón, chemoterapia, rádioizotopy, sa často používajú na kontrolu hormonálne vyvolaných symptémov a u určitej časti pacientov kontrolujú i rast nádoru. Poznatky o použití interferónov sú menej jasné.

Kľúčové slová: neuroendokrinný nádor, karcinoid, chemoterapia, somatostatínové analógy, oktreotid, lanreotid, interferón.

Kľúčové slová MeSH: nádory neuroendokrinné – farmakoterapia, nádor karcinoidný – farmakoterapia; terapia biologická; somatostatín – analógy a deriváty; interferóny – použitie terapeutické.

SYSTEMIC THERAPY OF NEUROENDOCRINE TUMORS

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (NET-s) constitute a heterogeneous group of neoplasms that are often associated with typical symptoms due to excessive and uncontrolled release of hormones. NET-s are rare tumours and may present at different disease stages with either hormonal or hormone related symptoms/syndromes or without hormonal excretion. They may occur either sporadically or as a part of hereditary syndromes. Because these tumors are usually slow growing, surgery is the cornerstone of treatment. However, these rare tumors can present with rapid progression that requires aggressive systemic therapy or as diffuse metastatic disease not amenable to surgical palliation. For most patients, medical approaches are necessary at some point in the course of their disease, especially since most tumors are at an advanced stage at the time of diagnosis. Most gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors express high levels of somatostatin receptors, which are bound by somatostatin or its synthetic analogues. Somatostatin analogues have been the mainstay of symptomatic management of patients with NETs for two decades with the main mechanism of action being inhibition of peptide release. These agents or the other therapies, such as interferon, chemotherapy or radioisotopes are therefore used frequently to control hormone-related symptoms and for some patients, the growth of the disease itself. Evidence base for interferon use is perhaps less clear.

Key words: Neuroendocrine tumours, carcinoid, surgery, chemotherapy, somatostatin analogues, octreotide, lanreotide, interferon.

Key words MeSH: neuroendocrine tumors – drug therapy; carcinoid tumor – drug therapy; biological therapy; somatostatin – analogs and derivatives; interferons – therapeutic use.

Onkológia (Bratisl.), 2006, roč. 1 (4): 224–226

Neuroendokrinné nádory patria medzi zriedkavo sa vyskytujúce malígne ochorenia. Ich incidencia sa udáva približne 8 – 10 prípadov na 1 milión obyvateľov ročne. Na Slovensku diagnostikujeme okolo 50 nových prípadov za rok. Vzhľadom na ich raritný výskyt sú skúsenosti s diagnostikou a terapiou pomerne malé. Súborov pacientov, ktoré sú referované v svetovej odbornej literatúre, bývajú veľkosťou rádovo niekoľko desiatok pacientov a sú to veľmi často súborov jednotlivých autorov (osobné skúsenosti), resp. súborov a skúsenosti z manažmentu jednotlivých inštitúcií – nemocníc. V prípade klinických štúdií zameraných na terapiu sú to väčšinou II. fázy klinického skúšania, prakticky úplne chýbajú dáta z III. fázy klinického skúšania.

Terapia karcinoidov

Prvýkrát zaviedol pojem karcinoid v roku 1907 Oberndorfer, ktorý tento nádor popisoval ako benígny, resp. malígny nádor s extrémne pomalou

progresiou. Karcinoidy sú nádory typicky vychádzajúce z gastrointestinálneho systému a pľúc. Až 85 % karcinoidov vychádza z tráviaceho systému, a to najmä z apendixu, tenkého čreva a rekta. Maximum výskytu je medzi 40 – 70 rokom života. Prognóza ochorenia závisí od viacerých faktorov, medzi ktoré patria: histologická štruktúra, lokalizácia, veľkosť primárneho tumoru, diseminácia ochorenia v or-

ganizme... Zatiaľ čo väčšina karcinoidov je nesekečná – hormóny neprodukujúca, časť karcinoidov (do 10 %) excesívne produkuje serotonín, histamín, prostaglandíny, kiníny a množstvo ďalších iných hormónov, ktoré spôsobujú karcinoidný syndróm. Karcinoidný syndróm sa prejavuje najmä začervenaním pacienta (flush), abdominálnymi kŕčmi, hnačkou a mnohými inými menej častými príznakmi.

Tabuľka 1. Efektivita chemoterapie pri pokročilom karcinoide – monoterapia.

Liek	počet pacientov	objektívna odpoveď (%)	autor
5 Fluorouracil	19	26	Moertel a kol.
Doxorubicín	33	21	Moertel a kol.
Doxorubicín	81	21	Engstrom a kol.
Dakarbazín	15	13	Moertel a kol.
Dakarbazín	56	16	Bukowski a kol.
Streptozotocín	6	17	Moertel a kol.
Streptozotocín	7	14	Öberg a kol.
Etopozid	17	12	Kelsen a kol.

Tabuľka 2. Efektivita chemoterapie pri pokročilom karcinóme – kombinovaná chemoterapia.

Lieková kombinácia	počet pacientov	objektívna odpoveď (%)	autor
Streptozotocín-Cyklofosfamid	47	26	Moertel a kol.
5 Fluorouracil-Streptozotocín	43	33	Moertel a kol.
	80	22	Engstrom a kol.
	24	8	Öberg a kol.
	10	0	Öberg a kol.
5 Fluorouracil-Doxorubicín-			
Cyklofosfamid	8	38	Ajani a kol.
5 Fluorouracil-Doxorubicín-			
Mitomycín C-MetylCCNU	9	22	Ajani a kol.
5 Fluorouracil-Doxorubicín-			
Cyklofosfamid-Streptozotocín	65	29	Bukowski a kol.
5 Fluorouracil-Doxorubicín-			
Cisplatina	15	14	Rougier a kol.

Tabuľka 3. Dlhodobé pôsobiace (long-acting) somatostatínové analógy pri kontrole rastu tumoru pacientov s metastatickým neuroendokrinným GEP tumorom (S. Karger AG, Basel, Švajčiarsko), z Arnold R, Simon B, Wied M. Digestion. 2000; 62 (suppl 1): 84 – 91.).

Štandardná dávka	
Saltz, et al., 1993 n = 34	Stabilizácia 2 – 27 mesiacov u 50 % pac. Nie je regresia nádoru
Arnold, et al., 1996 n = 52	Stabilizácia 3 – 60 mesiacov u 36 % pac. Nie je regresia nádoru
Di Bartolomeo, et al., 1996 n = 38	Stabilizácia 6 – 32 mesiacov u 52 % pac. Parciálna regresia u 3 % pac.
Vysoká dávka	
Erikson, et al., 1997 n = 13	Stabilizácia 6 – 32 mesiacov u 70 % pac. Parciálna regresia u 5 % pac.
Faiss, et al., 1999 n = 30	Stabilizácia po 1 roku u 36 % pac. Parciálna regresia u 3 % pac. Kompletná remisia u 3 % pac.

Tabuľka 4. Alfa-interferónová terapia pacientov s neuroendokrinnými nádormi (S. Karger AG, Basel, Švajčiarsko), z Öberg K. Digestion. 2000; 62 (suppl 1): 92–97).

Štúdia	Pacienti	Dávka	Biochemická odpoveď %	Efektivita (%)
Moertel, et al.	27	IFN-2a 24 MIU/m ² x 3/t SC	39	20
Schober, et al.	21	IFN-2b 3 MIU/m ² x 3/t SC	56	10
Hansen, et al.	19	IFN-2b 5 MIU x 8/t SC sóló* alebo s embolizáciou	40*; 86	10*, 86
Bartsch, et al.	18	IFN-2c 2 MIU/m ² x 12/t SC	44	0
Valimäki, et al.	8	IFN-alfa 3 MIU x 7/t SC	50	12.5
Öberg, et al.	37	IFN-alfa 6 MIU x 7/t IM	49	11
Öberg, et al.	21	IFN-2b 5 MIU x 3/t SC	53	0
Norheim, et al.	20	IFN-alfa 6 MIU x 7/t SC vs streptozotocín + 5FU	50 0	11 0
Öberg and Eriksson	111	IFN-alfa x 7/t SC IFN-2b 5 MIU x 3/t	42	15
Janson, et al.	22	IFN-2a 3 MIU/m ² x 3/t vs IFN-alfa-2 3 MIU/m ² x 3/t + streptozotocín + adriamycín	25 0	17 0
Biesma, et al.	11	IFN-alfa-2b 2.5 MIU x 7/t SC	60	18
Eriksson and Öberg	571	IFN-alfa-2b 5-6 MIU x 3 – 5/t SC	51	12
Dirix, et al.	11	IFN-alfa-2b 3-6 MIU x 3/t SC	71	27
celkovo	383		44	11

* Malígne endokrinné pankreatické tumory.

Karcinoidy sú rezistentné na väčšinu známych chemoterapeutík. Pri monoterapii (terapia jedným protinádorovým preparátom) sa udáva určitá efektivita, napr.: pri 5-fluorouracile, doxorubicíne, dakarbazíne, streptozotocíne, etopozide, cisplatine s dĺžkou trvania odpovede približne do 6 mesiacov. Kompletné remisie sa dosahujú raritne.

Pri použití kombinovanej chemoterapie sa dosahuje v terapii karcinoidov len veľmi mierne zlepšenie voči monoterapii, odpovede sa pohybujú medzi 25 – 35 %, dĺžka trvania odpovede do 9 mesiacov a len veľmi zriedkavo sa dosahujú kompletné remisie. Pri anaplastických a nízkodiferencovaných nádoroch je liečbou voľby kombinácia cisplatina + etopozid, ktorou možno dosiahnuť až 42 – 87 % liečebných odpovedí s mediánom trvania odpovede do 10 mesiacov.

Biologická terapia

Somatostatínové analógy

Prirodzený somatostatín je efektívny pri kontrole symptómov ochorenia, blokuje všetkých 5 podtypov receptorov (SSTR 1-5), ale vzhľadom na krátky biologický polčas pôsobenia (do 2 minút) musí byť aplikovaný vo forme kontinuálnej infúzie. Najaktívnejším syntetickým preparátom je v 80-tych rokoch minulého storočia vyvinutý somatostatínový analóg – oktapeptid – octreotidacetát.

Octreotid (cyklický syntetický oktapeptid) má polčas vylučovania 2 – 3 hodiny, preto môže byť dávkaný s. c. á 8 – 12 hodín. Inicialne sa podáva 100 – 600 ug/deň rozdelený v 2 – 4 dávkach. Blokuje 2 subtypy receptorov SSTR2 a SSTR5. Octreotid sa používa nielen v liečbe chronických ťažkostí spojených s karcinoidom, ale i v liečbe karcinoidnej krízy. Je veľmi dobre tolerovaný, pri chronickom podávaní môže spôsobovať dysfunkciu žlčníka, cholecystitídu, tukovú malabsorpciu so zvýšeným vylučovaním tuku stolicou, retenciu tekutín, nauzeu, nechutenstvo, nafukovanie a glukózovú intoleranciu. Miestne reakcie sa môžu vyskytnúť v mieste injekčného podania, ale sú zvyčajne mierne a trvajú len krátko.

Karcinoidy exprimujú v 80 – 95 % receptory (najmä typ SSTR2), ku ktorým má octreotid afinitu. Receptory v súčasnosti vieme vizualizovať scintigrafiou s rádioaktívnym izotópom (Indium 111) označeným oktapeptidom – octreotidom (Octreoscan: 111 Indium-DTPA-Octreotid sken), kde pozitívita vyšetrenia predikuje účinok octreotidu. Limitácie tejto vyšetrovacej metódy sú veľkosť nádoru pod 0,5 cm a nádory s chýbajúcimi receptormi SSTR2 a SSTR5.

Účinnosť preparátu sledujeme na úrovni:
– symptomatickej odpovede (ústup ťažkostí),

- biochemickej odpovede (pokles vylučovania kyseliny 5-hydroxyindolactoovej a chromogranínu A),
- objektívnej odpovede (objektívne zmenšenie nádoru),
- zlepšovaní kvality života liečeného pacienta.

Symptomatická odpoveď (zmiernenie príznakov ochorenia) býva vysoká 90 – 100 %. Biochemická odpoveď, ktorá je definovaná ako 50 a viac %-né zníženie vylučovania jednotlivých hormónov do séra, resp. moču, sa dosahuje u 40 – 60 % pacientov a celková objektívna odpoveď (objektívne zmenšenie nádoru o minimálne 50 %) u 5 – 10 % pacientov. Terapiou sa dosahuje pomerne vysoké percento stabilizácie ochorenia, a to 40 – 70%.

Depotné preparáty sa podávajú v týchto dávkovacích schémach:

- Lanreotid – Somatulin PR – 30 mg/2 týždne,
- Lanreotid – Somatulin autogel – 60 µg/4 týždne,
- Octreotid – Sandostarin LAR – 20 – 30 mg/4 týždne.

Interferón

Interferóny boli zavedené do liečby karcinoidov na začiatku 80-tych rokov minulého storočia. Pôsobia priamo na tumorové bunky mechanizmom blokovania bunkového cyklu v G1/S fáze, inhibíciou syntézy hormónov a proteínov a antiangiogénne blokováním angiogénnych faktorov. Sú viac toxické ako somatostatínové analógy, ale dosahujú vyššie percentá objektívnych odpovedí. Horúčka, únava, anorexia, depresie, strata na váhe, anémia, leukopénia a trombocytopenia sú bežné vedľajšie účinky. V klinických štúdiách zameraných na liečbu karcinoidov sa biochemické odpovede pohybovali od 7 – 66 %, objektívne odpovede od 7 – 25 % a symptomatické odpovede do 70 % s dĺžkou trvania odpovede do 36 mesiacov a mediánom prežívania okolo 80 mesiacov. Nie je však stanovené optimálne dávkovanie ani dĺžka podávania interferónu. Ukazuje sa, že kombinácia octreotidu a interferónu alfa pôsobí aditívne až synergicky, ale i tu sa údaje v odbornej literatúre v poslednom období rôznia.

Ostatné neuroendokrinné nádory

Somatostatínový analóg (octreotid) je veľmi užitočný pri kontrole symptómov ochorení, ktoré vychádzajú z hormonálnej hypersekrecie. Octreotid je efektívny v symptomatickej kontrole vípomov, glukagonómov a menej v terapii gastrinómov. Relatívne málo efektívny je v terapii inzulínómov. Používa sa takisto ako symptomatická liečba progredujúcich ochorení.

Selekcia pacientov pre tento typ terapie sa vykonáva pomocou octreoscanu, resp. pomocou supresívnych testov.

Islet-cell nádory sú senzitivnejšie na chemoterapiu ako karcinoidy. Medzi lieky, ktoré dosahujú efektívitu pri monoterapii, patria interferón-alfa-2a, interferón-alfa-2b, 5-fluorouracil, doxorubicín, dakarbazín, chlorozotocín a streptozotocín.

Kombinovaná chemoterapia býva častejšie efektívna ako monoterapia. Najčastejšie používané kombinácie sú 5-FU + streptozotocín, s odpoveďami cca 63 % a s mediánom prežívania 26 mesiacov a kombinácia streptozotocínu s doxorubicínom, ktorou sa dosiahlo skoro 70 % odpovedí s mediánom prežívania vyše 20 mesiacov. Táto kombinácia sa v súčasnosti považuje za liečbu voľby metastatického islet-cell karcinómu.

Ďalšou otázkou je aj stanovenie doby začatia chemoterapie, nakoľko islet-cell karcinómy sú indolentne sa správajúce malignity a nie je jasný benefit „skoro“ liečených pacientov v prežívaní. Súčasné odporúčania na začatie chemoterapie sú: začiatok

až v prípade objavenia sa symptómov ochorenia alebo v prípade jasnej progresie v perióde observácie, keď sa pacienti majú vyšetrovať v pravidelných intervaloch 3 – 6 mesiacov.

Konzervatívna liečba neuroendokrinných nádorov zaznamenala v poslednom období ústup od chemoterapie smerom k bioterapii – najmä k terapii somatostatínovými analógmi a interferónom. Vzhľadom na fakt, že v poslednom období v onkologickej praxi prudko narástol počet nových progresívnych liečebných prípravkov typu targetových terapií, s napätím očakávame príchod týchto nových efektívnych preparátov i do oblasti liečby neuroendokrinných malignít.

MUDr. Tomáš Šálek

Interná klinika, Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
e-mail: tomas.salek@nou.sk

Literatúra

1. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des dünnarms. *Frankf Z Pathol.* 1907; 1: 426–429.
2. Rindi G, Capella C, Solcia E. Pathobiology and classification of digestive endocrine tumors. In: Mignon M, Colombel JF, eds. *Recent Advances in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease and Digestive Endocrine Tumors.* Montrouge: John Libbey Eurotext; 1999: 177–191.
3. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. *Histological Typing of Endocrine Tumours.* World Health Organization International Histological Classification of Endocrine Tumors. 2nd ed. New York: Springer; 2000.
4. Bishop AE, Power RF, Polak JM. Markers of neuroendocrine differentiation. *Pathol Res Pract.* 1988; 183: 119–128.
5. Winkler H, Fischer-Colbrie B. The chromogranins A and B, the first years and future perspectives. *Neuroscience.* 1992; 49: 497–528.
6. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, et al. Carcinoid tumors. Analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol.* 1997; 8: 685–690.
7. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Baakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med.* 1993; 20: 716–731.
8. Leblati R, Cadiot G, Sarda L, et al. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Nucl Med.* 1997; 38: 853–858.
9. Gibril F, Doppman JD, Jensen RT. Comparative analysis of tumor localization techniques for neuroendocrine tumors. *Yale J Biol Med.* 1997; 70: 481–500.
10. Arnold R, Simon B, Wied M. Treatment of neuroendocrine GEP tumours with somatostatin analogues. *Digestion.* 2000 62 (suppl 1): 84–91.
11. Saltz L, Trochanowsky G, Buckley M, et al. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and non-functional neuroendocrine tumours. *Cancer.* 1993; 72: 244–248.
12. Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W, et al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Gut.* 1996; 38: 430–438.
13. Di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, et al. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Cancer.* 1996; 77: 402–408.
14. Eriksson B, Renstrup J, Iman H, et al. High-dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumors: Clinical and biological effects. *Ann Oncol.* 1997; 8: 1041–1044.
15. Faiss S, Râth U, Mansmann U, et al. Ultra high dose lanreotide treatment in patients with metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours. *Digestion.* 1999; 60: 469–476.
16. Gordon PH. NIH Conference: Somatostatin and somatostatin analogue (SMS 201-995) in the treatment of hormone-secreting tumors of the pituitary and gastrointestinal tract and nonneoplastic diseases of the gut. *Ann Intern.* 1989; 110: 35–50.
17. Öberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors. *Digestion.* 2000; 62 (suppl 1): 92–97.
18. Joensuu H, Kätkä K, Kujari H. Dramatic response of a metastatic carcinoid tumour to a combination of interferon and octreotide. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1992; 126: 184–185.
19. Janson ET, Öberg K. Long-term management of the carcinoid syndrome. Treatment with octreotide alone and in combination with alpha-interferon. *Acta Oncol.* 1993; 32: 225–229.
20. Frank M, Klose KJ, Wied M, et al. Combination therapy with octreotide and alpha-interferon: Effect of tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 1382–1387.
21. Kvols LK, Buck M. Chemotherapy of endocrine malignancies: a review. *Semin Oncol.* 1987; 14: 343–383.
22. Arnold R, Frank M. Systemic chemotherapy for endocrine tumors of the pancreas: recent advances. In: Mignon M, Jensen RT, eds. *Endocrine Tumors of the Pancreas, Frontiers of Gastrointestinal Research.* Basel: Karger; 1995; vol 23: 431–438.
23. Rougier PH, Mitry E. Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors. *Digestion.* 2000; 62 (suppl 1): 73–78.
24. Moertel CG, Lefkopoulou M, Lipsitz M. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1992; 326: 519–523.
25. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. *Cancer.* 1991; 68: 227–232.
26. Otte A, Mueller-Brand J, Dellas S, et al. Yttrium-90-labelled somatostatin-analogue for cancer treatment (letter). *Lancet.* 1998; 351: 417–418.