

Neuroendokrinné nádory z pohľadu onkológa

doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc.

Klinika rádioterapie a onkológie, Východoslovenský onkologický ústav, a. s., Košice

Neuroendokrinné tumory (NET) predstavujú heterogénnu skupinu relatívne zriedkavých tzv. orphan nádorov. Štruktúra, histogenetická charakteristika a biologické správanie týchto nádorov sa líši od bežných epitelových nádorov. V posledných desaťročiach došlo k významnému vzostupu incidencie a prevalence. Klinická symptomatológia súvisí nielen s lokálnym pôsobením nádora, ale hlavne aj s nadprodukciami hormónov. NET nádory exprimujú somatostatínové receptory. Identifikácia jednotlivých receptorov vysvetlila neuspokojivé výsledky antineoplastického pôsobenia somatostatínových analógov, ale predstavila tiež možnosť predikovať liečebnú odpoveď. Zavedenie somatostatínových analógov do paliatívnej liečby prinieslo významný pokrok v liečbe. Zavedenie biologickej liečby tento pokrok ešte znásobilo. Diagnostika a liečba však vyžaduje veľmi intenzívnu multidisciplinárnu spoluprácu

Kľúčové slová: neuroendokrinné nádory, somatostatínové receptory, somatostatínové analógy.

Neuroendocrine tumors from oncologist's point of view

Neuroendocrine tumors (NET) are a heterogeneous group of relatively rare "orphan" tumors differ in the structure, histogenetically and biological behaviour from common epithelial tumors. Their incidence and prevalence have been increasing over the last decades. Clinical symptomatology is associated not only with the local activity of the tumor but often also with hormon overproduction. NET express somatostatin receptors. The distribution of receptors can explain and, before treatment, predict response to therapy and the antineoplastic action of somatostatin analogues that remains poorly understood biologically. The use of somatostatin analogues in palliative care was an important breakthrough in the treatment. Implementetion of biological treatment this progress even multiplies. NET diagnosis and management require a multidisciplinary team approach.

Key words: neuroendocrine tumor, somatostatin receptor, somatostatin analogue.

História liečby neuroendokrinných nádorov sa datuje od r. 1907, keď Oberdorfer prvýkrát použil termín *karcinoid*. Prelomovými sú 80. roky minulého storočia, keď sa identifikovali somatostatínové receptory a možnosti liečby somatostatínovými analógmi.

Neuroendokrinné tumory (NET) tvoria veľmi heterogénnu skupinu s rozdielnou biologickou povahou, prognózou a pestrou symptomatológiou. (2, 14)

Za posledných 30 rokov došlo k vzostupu incidencie o 500 % (5,8 % za rok) pričom sa nezmenilo prežívanie. Za dôvody stúpajúcej incidencie sa považuje nárast endoskopických vyšetrení, lepšia diagnostika (stanovená 5 – 7 rokov pred nástupom príznakov), diétne návyky a vplyv životného prostredia. Net-y sú druhé najčastejšie nádory gastrointestinálneho traktu. Incidencia endokrinných nádorov pankreasu a žalúdka začína prevyšovať incidenciu adenokarcinómov. (14)

Etiopatogenéza NET-ov je neznáma. Najčastejšie chromozomálne aberácie predstavuje translokácia 17 a 19 a delécia 18. (9) Na vznik NET-u v žalúdku má významný vplyv hypergastriémia. NET-y pankreasu a žalúdka majú rovnaké príčiny vzniku ako je nadmerné fajčenie, chronický zápal, rodinná záťaž, prípadne čerstvý záchyt diabetes mellitus.

Nehomogenita NET-ov, ktoré pochádzajú z enterochromafínych buniek lokalizovaných

v neuroendokrinnom tkanive predstavuje veľkú výzvu pre klinikov. (16)

Schopnosť produkovať hromadiť a uvoľňovať aktívne látky hormonálnej povahy ich dovoľuje zdeliť na funkčné a nefunkčné typy. (18) Patria sem:

- Gastroenteropankreatické neuroendokrinné nádory
- Nádorové bunky ostrovčekov GIT
- Pheochromocytómy / paragangliomy
- Zle diferencované malobunkové atypické pľúcne karcinoidy
- Malobunkový karcinóm pľúc
- Merkel cell karcinómy

Neuroendokrinné nádory gastroenteropankreatickej osi (GEP-NET) bývajú v čase diagnózy pokročilé.

Pretože biologické a klinické vlastnosti nádorov v týchto skupinách bývajú často odlišné,

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (4): 205–210

bola v roku 2000 zavedená WHO klasifikácia, ktorá zapracovala modifikáciu názorov na biologické správanie NET-ov, zaviedla novú terminológiu a pojem klinicko-patologických korelácií s ohľadom na veľkosť nádoru, spôsob jeho rastu a metastázovanie. V roku 2010 bola táto klasifikácia modifikovaná ENETS (*European Neuroendocrine Tumour Society*) ďalšími údajmi na podklade nových molekulárne biologických poznatkov. (18, 19, 21) WHO / ENETS klasifikácia je v tabuľke 1.

Pre NET-y gastroenteropankreatickej osi platia 3 histologické typy:

- dobre diferencovaný neuroendokrinný nádor,
- dobre diferencovaný neuroendokrinný karcinóm,
- zle diferencovaný neuroendokrinný karcinóm (malobunkový karcinóm).

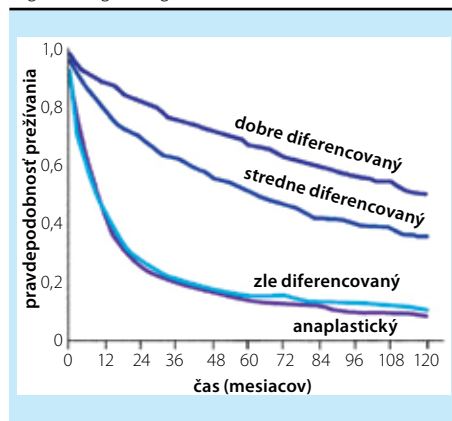
Tabuľka 1. WHO / ENETS klasifikácia.

WHO klasifikácia	Dobre diferencovaný neuroendokrinný nádor ^{1,2}	Dobre diferencovaný neuroendokrinný karcinóm ^{1,2}	Zle diferencovaný neuroendokrinný karcinóm ²
Biologické vlastnosti	Nízka malignita	Nízka malignita	Vysoká malignita
Metastázy	–	+	+
Ki-67 index (%)	< 3	3 – 20	> 20
Infiltrácia, angioinvázia	–	+	+
Veľkosť nádora	≤ 2 cm > 2 cm ^a	> 2 cm > 3 cm ^a	Všetky

¹ Strosberg JR, Nasir A, Hodul P, Kvols L. *Gastrointest Cancer Res.* 2008; 2 (3): 113-125.

² Klöppel G, Perren A, Heitz PU. *Ann NY Acad Sci.* 2004; 1014: 13-27.

Obrázok 1. Prežívanie v závislosti na histopatologickom gradingu.



Prežívanie v závislosti na histopatologickom gradingu je uvedené na obrázku 1.

Medián prežitia pacientov s metastatickými NET-mi predstavuje 33 mesiacov. Lokalizované NET-y majú dobrú prognózu, medián prežitia je 18,6 roka. U pacientov s regionálnym postihnutím lymfatických uzlín medián prežitia predstavuje 9,3 roka. Približne 27 % NET-ov je diseminovaných v čase diagnózy, a tie majú veľmi zlú prognózu. Aj malé NET-y do 0,5 mm majú metastatický potenciál. Prežívanie metastatických NET-ov je podobné ako u iných solídnych nádorov. (2)

Diagnostika GEP-NET sa opiera predovšetkým o špecifické klinické príznaky, histologické vyšetrenie, hladiny hormónov, zobrazovacie metódy nukleárnej medicíny, ale aj metódy rádiodiagnostické. Multidisciplinárny prístup je preto nevyhnutný vrátane tzv. druhého čítania patológa na špecializovanom pracovisku. Z diagnostických metód je veľmi prínosná scintigrafia somatostatínových receptorov (oktreosken), ktorý môže odhaliť aj lézie nedetekovateľné inými metódami, a tak môže prispieť k rozhodovaniu o použití somatostatínových analógov v liečbe. (14)

Z nádorových markerov sledujeme chromogranin A (CGA), ktorý predstavuje najlepšie definovaný cirkulujúci biomarker vhodný pre všetky typy NET. Ďalej sa sleduje neurón špecifická enoláza a vylučovanie metabolitu serotonínu, t. j. kyseliny 5-hydroxyindooctovej (5-HIAA) močom. Nádejnými sa zdajú aj ďalšie markery ako napríklad MA 2-protilátka proti paraneoplastickému antigénu MA2 normálne exprimovaná len v nervovom tkanive. Má vyššiu špecifitu a senzitivitu ako CGA. Jej vysoká koncentrácia je spojená s kratším celkovým a bezrelapsovým prežívaním. Zdá sa, že bude užitočná pre včasný záchyt NET tenkého čreva a jeho relapsov. Cirkulujúce nádorové bunky by mohli byť užitočné ako prediktory radiologickej odpovede alebo monitorom efektu liečby. (15, 16)

Tabuľka 2. Priame a nepriame protinádorové účinky SSTTR.

Priame pôsobenie	Nepriame pôsobenie
inhibíciou bunkového cyklu	inhibíciou angiogenézy
inhibíciou rastových faktorov	moduláciou imunosystému
indukciou apoptózy	inhibíciou rastových faktorov a niektorých hormónov

Tabuľka 3. Aktivity piatich známych podtypov SST receptorov.

Aktivita	SST1	SST2	SST3	SST4	SST5
Antisekretčná		✓	✓		✓
Antiangiogenická		✓	✓		✓
Antiproliferačná					
Inhibícia bunkového cyklu	✓	✓	✓		✓
Indukcia apoptózy	✓	✓	✓		

Somatostatínové receptory (SSTR) sú prítomné v vysokého percenta NET-ov ako súčasť klinického využitia somatostatínových analógov (SSTA). Cieľové SSTR majú priame a nepriame protinádorové účinky. (15)

Aktivácia SSTR má potenciál ovplyvnenia symptómov, biochemických parametrov a nádorovej kontroly. SST receptory patria k superrodine receptorov so siedmimi transmembránovými doménami. Doteraz bolo identifikovaných 5 podtypov špecifických membránových receptorov. Gény pre jednotlivé podtypy receptorov sú lokalizované na rôznych chromozómoch, čo naznačuje nielen individuálnu transkripčnú kontrolu, ale aj ich rozdielnu funkčnosť. (24) Tabuľka 3 uvádza aktivity všetkých 5 známych podtypov SST receptorov.

Liečebná stratégia sa opiera o histologický typ nádora, rozsah ochorenia, a tiež prítomnosť endokrínnej nadprodukcie nádorových buniek. Jedinou kuratívnu liečebnou aktivitou je chirurgická liečba, ktorá by mala byť zvažovaná úvodne. Na rozdiel od iných solídnych nádorov aj cytoreduktívny výkon prináša zlepšenie stavu a zmiernenie nadprodukcie hormónov.

U lokalizovaného ochorenia **chirurgický výkon** je metódou voľby. **Adjuvantná systémová liečba** nie je indikovaná. (2)

U metastatického ochorenia možno využiť lokálne **paliatívne výkony**, ako je cytoreduktívne zmenšenie primárneho nádora, odstránenie hepatálnych metastáz alebo mezenterálnych uzlín. **Embolizácia** alebo **chemoembolizácia** je indikovaná u pacientov s neresekabilným metastatickým postihnutím pečene. Cieľom liečby je zmenšenie nádorových mäs a zníženie nadprodukcie peptidických hormónov. Takýmto liečebným zásahom môžeme navodiť ischémiu nádorových buniek a popripade zvýšiť ich citlivosť na ďalšiu systémovú liečbu. Na embolizáciu možno použiť polymérové mikročastice alebo pridaním cytostatík vykonať tzv. chemoembolizáciu, najčastejšie s použitím doxor-

bicínu alebo cisplatiny. Kontraindikáciou tohto postupu je obštrukcia portálnej žily alebo insuficiencia funkcie pečene. Päťročné prežívanie po embolizácii sa pohybuje na úrovni 50 – 60 %, symptomatická odpoveď 40 – 80 %. Mortalita nie je vyššia ako 4 – 6 %. Aj táto liečebná stratégia má nežiaduce účinky v podobe postembolizačného syndrómu (bolesti abdomenu, teploty, nauzea). (6,7)

Inou paliatívnou možnosťou liečby metastatického ochorenia pečene je **rádiofrekvenčná ablácia**. Je indikovaná u pacientov po neúspešnej chemoembolizácii. Možno ju vykonávať perkutánne pod CT kontrolou alebo laparoskopicky. Metóda je limitovaná veľkosťou ložiska, ktoré nesmie presiahnuť 3 cm. **Kombinácia chemoembolizácie a rádiofrekvenčnej ablácie** môže zabezpečiť zmenšenie nádorových ložísk, a tým samozrejme zníženie nadprodukcie hormónov. Takýto postup významne zlepšuje liečebné výsledky. (23)

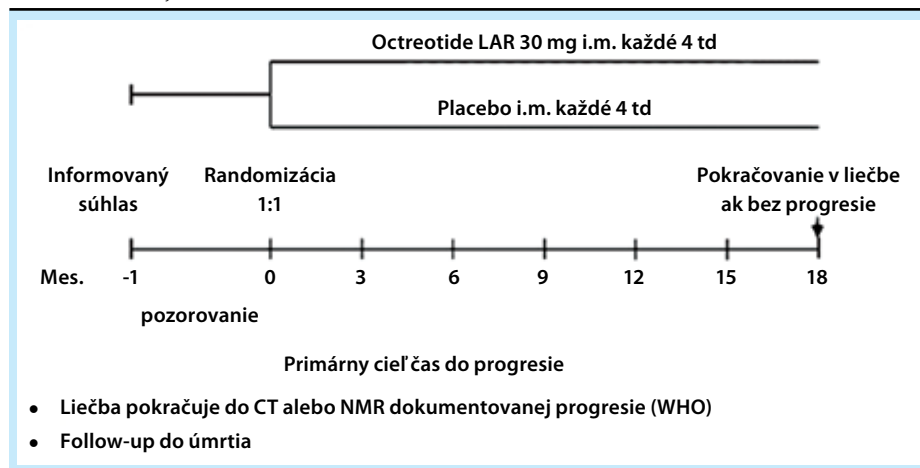
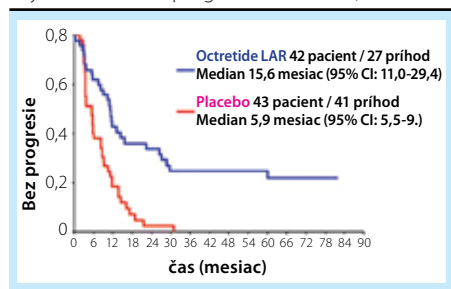
Transplantácia pečene je indikovaná výnimočne s individuálnym posudzovaním každého jednotlivého prípadu. (13)

NET-y sú väčšinou rádiorezistentné. **Rádioterapia** je indikovaná s paliatívnym cieľom analgetickej liečby u kostných metastáz, alebo k zmierneniu príznakov po vyčerpaní všetkých možností liečby. (14, 15)

Systémová liečba je používaná u primárneho nádora, ak je inoperabilný alebo u progresívnej choroby najčastejšie však u rozvinutého karcinoidového syndrómu. (18, 19, 26)

Bioterapia s použitím somatostatínových analógov je indikovaná na kontrolu symptómov nádorov s hormonálnou nadprodukciami ako je:

- karcinoidový syndrom,
 - Verner-Morrison syndróm,
 - glukagónový syndróm
- a ďalšie. Antiproliferačný efekt somatostatínových analógov, menovite Octreotidu LAR, bol dokázaný in vitro aj in vivo v klinických štúdiách. (11)

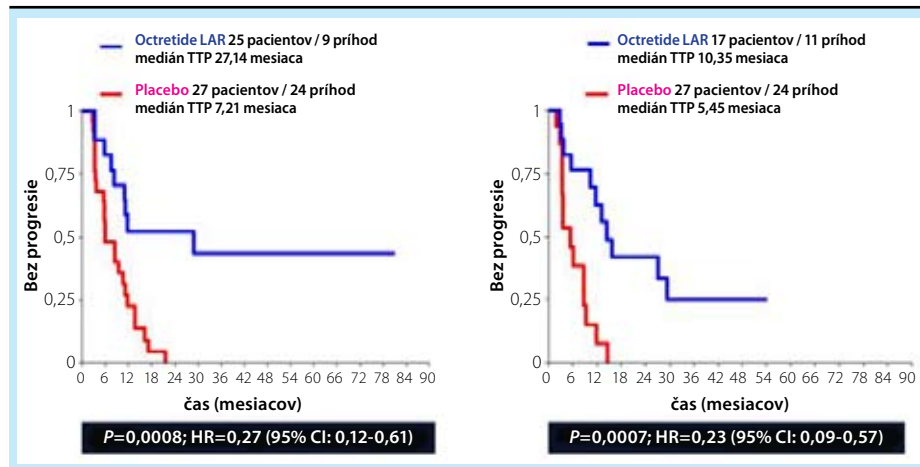
Obrázok 2. Dizajn štúdie PROMID.**Obrázok 3.** Oktreotid vs. placebo (signifikantné zvýšenie času do progresie – PROMID).

Viac ako 80 % NET-ov produkuje SSTR. Účinok somatostatínových analógov spočíva v silnej inhibícii uvoľňovania mediátorov, takže SSTR signál inhibuje sekréciu a proliferačnú aktivitu. Štúdie protinádorovej aktivity demonštrovali stabilizáciu a parciálnu regresiu v subsetoch pacientov. (27) Nevýhodou predchádzajúcich štúdií bol nedostatok placebo kontrolovaných štúdií. Navyše aj zaradovanie heterogénnej populácie pacientov rozdielneho pôvodu a biologickej povahy nedávali jednoznačnú odpoveď. Väčšina štúdií nezaradila naivných pacientov. Nezodpovedané otázky riešila klinická štúdia PROMID. Išlo o randomizovanú dvojito-slepú placebo kontrolovanú štúdiu fázy III B,

na ktorej sa zúčastnilo 18 centier v Nemecku. Primárnym cieľom štúdie bol čas do progresie a sekundárny cieľ liečebná odpoveď, prežívanie, biochemická odpoveď, kontrola symptómov kvalita života a bezpečnosť. Dizajn štúdie je na obrázku 2.

Do PROMID štúdie boli zaradení pacienti histologicky potvrdení novodiagnostikovaní a naivní, lokálne pokročilí alebo s dobre diferencovaným midgut (jejunum, ileum, appendix coekum) NET-om. Zastúpenie mali pacienti s funkčným aj nefunkčným midgut nádorom s merateľnou léziou. (22)

Z výsledkov štúdie (obrázky 3 a 4) je zjavné, že oktreotid LAR 30 mg významne zlepšuje čas do progresie u pacientov s metastatickým midgut dobre diferencovaným NET-om. Dokumentovaná bola 67 % redukcia rizika progresie bez ohľadu na funkčný stav. Celkové prežívanie ostalo naďalej v sledovaní a bude ťažké rozhodovať o výsledku nakoľko bol možný cross-over po progresii z placebo na oktreotid LAR. Ďalším dôležitým poznatkom bolo, že oktreotid LAR zvyšuje čas do progresie u pacientov s nádormi pečene s nízkym rizikom menej ako 10 % (1, 22)

Obrázok 4. Oktreotid vs. placebo (čas do progresie – PROMID).

Profil toxicity ostal nezmenený tak, ako bol známy z predchádzajúcich štúdií s oktreotidom LAR u pacientov s NET-mi. Oktreotid LAR predstavuje dnes štandardnú liečbu u pacientov s dobre diferencovaným midgut neuroendokrinným nádorom. (1)

Pred zavedením SSTA bol interferón liekom prvej voľby. V súčasnosti sa používa v ďalších líniách liečby alebo v kombinácii so somatostatínovými analógmi. (28) Symptomatická a biochemická odpoveď je asi na úrovni 50 % a významná redukcia tumoru predstavuje 10 – 15 %. Toxicita sa objavuje najčastejšie ako flu-like syndróm alebo ako autoimunne prejavy.

Z nových somatostatínových analógov si pozornosť zaslúži pasireotid, nový multireceptorový ligand, vysoko afínny k štyrom z piatich SSTR subtypov, významne rozširuje účinnosť multireceptorovým pôsobením. Unikátny väzbový profil pasireotidu prináša širší terapeutický účinok s dlhším trvaním liečebnej odpovede. (15, 16)

Možnosti systémovej liečby antineoplastickými látkami sú u pokročilých NET-ov limitované. (2)

Dáta o chemoterapii sú neuspokojivé. Najlepšia odpoveď sa dosahuje u nádorov nízko diferencovaných, ktoré nemajú somatostatínové receptory a nemajú hormonálnu nadprodukcii. Tieto nádory odpovedajú na chemoterapiu až v 70 % s celkovou dĺžkou odpovede na 8 – 10 mesiacov. Historicky, režimy streptozotocín a doxorubicin napriek toxicite boli akceptované ako štandardná liečba bez dokumentácie zlepšenia intervalu bez progresie alebo prežívania v porovnaní s najlepšou podpornou starostlivosťou (*best supportive care*). (8, 14, 21) Neexistuje odporúčanie v prípade zlyhania chemoterapie. Možnosť zabrániť progresii ochorenia po chemoterapii výrazne zaostáva za cieľmi liečby. Tieto skutočnosti dokumentuje aj prehľad režimov chemoterapie na obrázku 5.

Liečba **radioizotopmi** (*peptide receptore radioradiotherapy*) je veľmi účinná u symptomatických inoperabilných alebo generalizovaných NET-ov dobre diferencovaných s KI-67 menej ako 10 %. Pri tejto liečbe sa využíva schopnosť nádorov vylučovať rádionuklidom značený oktreotid. Používa sa ^{131}I , ^{111}In , ale najčastejšie ^{177}Lu lutecium. Táto liečba má sice pomalú odpoveď, ale až 46 % odpovedí, z toho 2 % kompletných a 28 % parciálnych remisíí. Toxicita predstavuje nízku myelotoxicitu a prakticky žiadnu nefrotoxicitu. Nádejními sa zdá byť kombinácia radioizotopovej liečby s cytostatikami a aj s inhibítormi tyrozinkináz, kde možno dosiahnuť 94 % stabilizáciu, zlepšenie kvality života a predĺženie voľného intervalu. (4, 12, 25)

Jedinečnou podskupinou NET-ou sú neuroendokrinné nádory pankreasu (pNET). Zahrňajú menej ako 10 % všetkých gastroenteropankreatických neuroendokrinných nádorov. Väčšina je dobre diferencovaná a ich medián prežívania v metastatickej fáze je 27 mesiacov. Možnosti systémovej liečby cytostatikami sú limitované. Ale práve v tejto entite sa ukázali významným prínosom nové stratégie cielej liečby. Prevencia progresie ochorenia je primárnym cieľom liečby pokročilých pNET-ov. (31) V klinických štúdiách nádejné výsledky ukázali mTOR inhibítory (everolimus), inhibítory tyrozinkináz (gefitinib, sunitinib) antiangiogénne preparáty (bevacizumab) a ďalšie. (5, 14, 18, 19, 29)

mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*) je známy ako centrálny regulátor bunecnej aktivity, regulátor syntézy proteínov, predstavuje „down stream“ prenosu signálu rastových faktorov a výživových signálov. Everolimus ako predstaviteľ mTOR inhibítora bol skúšaný v klinických štúdiách RADIANT 1, 2, 3. (30) Radiant 1 priniesol povzbudivé výsledky pre pokročilý pNET, v štúdiu fáze II sa porovnávala účinnosť kombinácie everolimu so somatostatínovým analógom Sandostatínom LAR. Štúdia potvrdila účinnosť kombinácie. Radiant 2 sa zaoberal porovnaním kombinácie SSTA s everolimom u pokročilého funkčného karcinoidu. Výsledky potvrdili opäť kombináciu. (17) Radiant 3 bola medzinárodná multicentrická dvojito-slepá klinická štúdia placebo kontrolovaná u pokročilých pNET-ov. Zahrnovala 410 pacientov progredujúcich počas 12 mesiacov pri povolenej predchádzajúcej liečbe. Primárnym cieľom bol čas do progresie hodnotený podľa RECIST kritérií 1,0. Štúdia hodnotila aj predchádzajúce a konkomitantné použitie somatostatínových analógov. (17, 27)

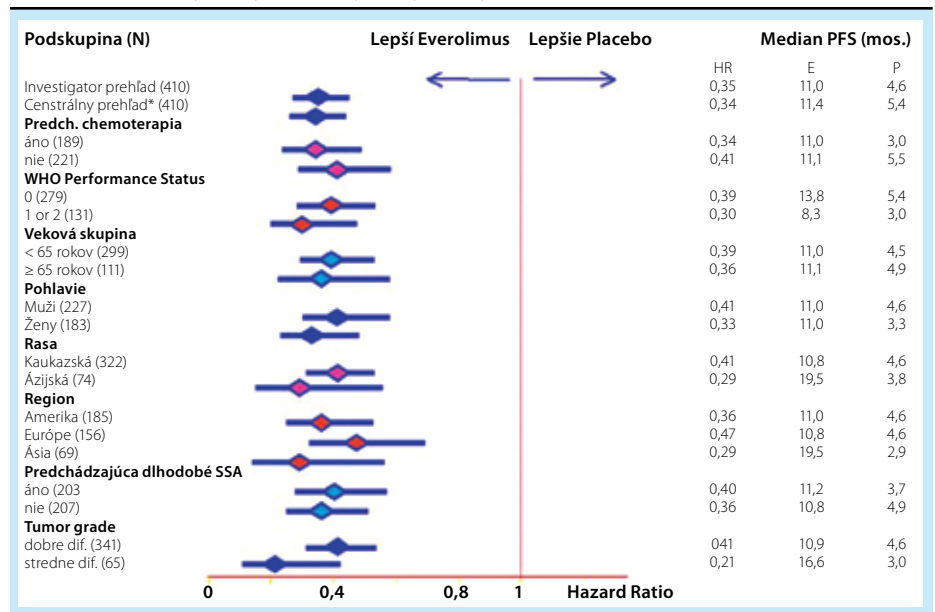
Výsledky liečby ukazuje obrázok 5, liečba everolimom signifikantne zvyšuje medián prežívania bez progresie o 6,4 mesiaca (4,6 vs. 11 mes.), redukuje riziko progresie o 65 % oproti placebo. 18 mesiacov času do progresie poukazuje na dlhodobý benefit everolimu. Bezpečnostný profil lieku je akceptovateľný. Radiant 3 je najväčší a najširšie koncipovaný randomizovaný trial pacientov s progredujúcim pokročilým pNET-om. Tieto dáta podporili zaradenie everolimu do štandardnej liečby progredujúcich pokročilých pNET-ov. Navyiac sa potvrdilo, že ani predchádzajúce ani konkomitantné užívanie somatostatínových analógov neovplyvňuje liečebné účinky everolimu. (29, 31)

Pre pokročilý dobre diferencovaný pNET máme dnes k dispozícii aj ďalšie možnosti liečby inhibítorom tyrozinkináz – sunitinibom. V dvojitej zaslepanej randomizovanej klinickej štúdií

Tabuľka 4. Prehľad režimov chemoterapie.

Autor	Typ Tumoru	Režim	Počet pact	OR (%)	Trvanie odp. (mes)	Medián preživ. (mes)
Moertel et al.	Pank.	STZ	42	36	17	16,5
		STZ + 5-FU	42	61	17	26
Eriksson et al.	Pank.	STZ + 5-FU alebo DOX	44	45	27,5	
Moertel et al.	Pank.	STZ + DOX	36	69	18	16
		STZ + 5FU	33	45	14	18
Cheng & Saltz	Pank.	STZ + DOX	16	6	18	
McCollum et al.	Pank.	STZ + DOX	16	6	3,9	20,2
Kouvaraki et al.	Pank.	STZ + DOX + 5-FU	84	39	9,3	40
Moertel et al.	Málo dif.	Cisplatin + etoposide	18	67	8	19
Mitry et al.	Málo dif.	Cisplatin + etoposide	41	42	9	15
Ffalskog et al.	Málo dif.	Cisplatin + etoposide	36	47	9	

Obrázok 5. Bezrelapsové prežívania podľa podskupín (RADIANT 3).

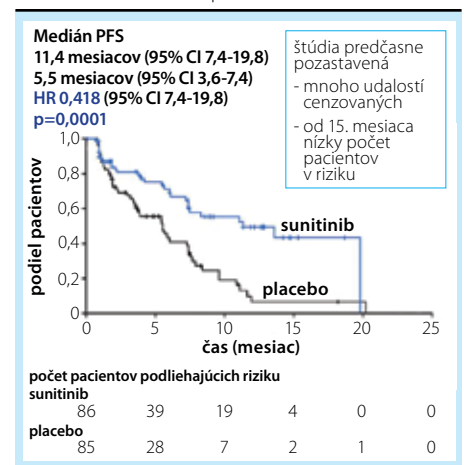


fázy III (sunitinib vs. placebo) bolo zaradených 340 pacientov. Primárnym cieľom bol čas do progresie. (10) Miera objektívnej odpovede sa hodnotila podľa RECIST kritérií a celkové prežívania dokumentuje obrázok 6.

U pacientov s progresívnym, dobre diferencovaným pankreatickým endokrinným tumorom, malo podávanie sunitinibu v dávke 37,5 mg/deň pri kontinuálnom dávkovacom režime za výsledok klinicky signifikantné zlepšenie mediánu PFS 11,4 mesiaca vs. 5,5 na placebo, (HR 0,418; p = 0.0001), zlepšenie celkového prežívania (HR 0,409, p = 0.0204) klinicky signifikantné zvýšenie celkovej liečebnej odpovede 9,3 % vs. 0 % (p = 0.0066), (10) V klinickom skúšaní sú tiež ďalšie tyrozín-kinázové inhibítory ako napríklad pazopanib alebo sorafenib, skúšané v monoterapii alebo v kombinácii s inými molekulami.

Nežiaduce účinky (NÚ) pozorované pri kontinuálnom dávkovacom režime so sunitinibom boli vo všeobecnosti tolerovateľné a manažova-

Obrázok 6. Celkové prežívania.



teľné prerušením podávania, redukciiu dávky a/alebo štandardnou konkomitantnou liečbou. Najčastejšie NÚ boli podobné tým, ktoré sa vyskytli v predchádzajúcich štúdiách so sunitinibom. Miera asténie, vracania a únavy bola podobná v oboch ramenách. (20)

Obrázok 7. Algoritmus terapie pre metastatické pNET-y.

Metastatický pNET		
CHIRT (resekcia, debulking RF, embolizácia)		
Nádory s nízkou proliferáciou (WHO 1-2) esenciálna bioterapia K167 <3%	Intermediárna skupina cytostatiká liečba alebo bioterapia alebo ich kombinácia K167 3-20%	Nádory s vysokou proliferáčnou aktivitou (WHO 3) CHT ako prvá línia liečby K167 >20%
Bioterapia	Chemoterapia	Chemoterapia
somatostatín analógy (SSTA)	STZ + 5-FU / Dox	Cis-DDP + Etoposide
α-IFN	STZ + RAD001	Temozolomide
Sunitinib	Temozolomide + capecitabine	+ capecitabine
Kombinácie	Sunitinib	+ bevacizumab
SSTA + α-IFN	SSTA + sunitinib	SSTA pre kontrolu symptómov
SSTA + everolizmus	SSTA pre kontrolu symptómov	
SSTA + bevacizumab		
SSTA + Sunitinib		

Tieto údaje podporujú klinickú účinnosť a bezpečnosť sunitinibu u pacientov s pokročilým pNET. Obrázok 7 predstavuje algoritmus terapie pre metastatické pNET-y.

Záver

Pokročilé NETy nie je možné vyliečiť, môžeme však zlepšiť kvalitu života a predĺžiť ich prežívanie. Cytostatiká majú obmedzenú účinnosť, je nutné hľadať nové režimy a nové kombinácie. Rozšírenie indikácii biologickej liečby je nielen povzbudivé, ale aj nádejné. (3) Somatostatínové analógy predstavujú dnes zlatý štandard aj pre nefunkčné NETy. Príprava nových štúdií je nevyhnutná tak, ako aj definícia štandardizovaných postupov. (19)

Možnosti zlepšenia liečebných výsledkov vyžadujú zabezpečenie včasnej diagnostiky. Diagnóza je často oddialená 5 – 7 rokov, často až do diseminácie ochorenia. Zabezpečenie viac než kontroly symptómov je nevyhnutné. Budúcnosť predstavuje cieľná liečba a kombinácia s cytostatikami. Optimalizácia špecializovaných prístupov žiada využívanie multidisciplinárnych postupov k zlepšeniu diagnostiky a liečby a využívanie konzultácie referenčných centier

Literatúra

- Arnold R, Muller H, Schade-Brittinger C, et al. 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: A report from the PROMID study group. Presented at 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco, CA, January 15-17, 2009 (abstr 121)
- Barkmanova J, Honova H. Neurokrinní nádory. Sborník témat a přednášek, XV dni prof. Vladimíra Staška, Praha, 27-28 leden 2011, s. 25-29.
- Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. J Natl Cancer; 2009, Inst 101: 1642-1649.

- Bushnell DL Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, et al. 90Y-edotretotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. J Clin Oncol; 2010, 28: 1652-1659.
- Dodd LE, Korn EL, Freidlin B, et al. Blinded independent central review of progression-free survival in phase III clinical trials: Important design element or unnecessary expense? J Clin Oncol; 2008, 26: 3791-3796.
- Gupta S, Johnson MM, Murthy R, et al. Hepatic arterial embolization and c.hemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: Variables affecting response rates and survival. Cancer; 2005, 104: 1590-1602.
- Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: Early results in 148 patients. Am J Clin Oncol; 2008, 31: 271-279.
- Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. J Clin Oncol; 2004, 22: 4762-4771.
- Kulke MH, Freed E, Chiang DY, et al. High-resolution analysis of genetic alterations in small bowel carcinoid tumors reveals areas of recurrent amplification and loss. Genes Chromosomes Cancer; 2008, 47: 591-603.
- Kulke VH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. J Clin Oncol; 2008, 26:3403- 3410.
- Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Treatment of the malignant carcinoid syndrome: Evaluation of a long-acting somatostatin analog. N Engl J Med; 1986, 315: 663-666.
- Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: Toxicity, efficacy, and survival. J Clin Oncol; 2008, 26: 2124-2130.
- Le Treut YP, Gregoire E, Beohiti J, et al. Predictors of long-term survival after liver transplantation for metastatic endocrine tumors; An 85-case French multicentric report. Am J Transplant 8; 2008: 1205-1213.
- Mandys V. Neuroendokrinní nádory zažívacieho traktu – historie a súčasnosť, Čes-slov Patol; 2009; 45: 57-63.
- Oberg K. Somatostatin analog octreotide LAR in gastro-entero-pancreatic tumors. Expert Rev Anticancer Ther; 2009; 9: 557-566.
- Oberg KE, Rheiubi JC, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy. Gastroenterology 2010, 139: 742-753.
- Pavel M, Hainsworth JD, Baudin E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial

of everolimus + octreotide LAR vs. placebo + octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) (RADIANT-2). Ann Oncol 21: viii4, 2010 (abstr).

- Plockinger U, Rindi G, Arnold R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). Neuroendocrinology; 2004; 80: 394-424.
- Plockinger U, Wiedenmann E3, de Herder WW. ENETS Consensus Guidelines for the Standard of Care in Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology; 2009; 90: 159-161.
- Raymond E, Niccoli-Sire P, Bang Y, et al. Updated results of the phase III trial of sunitinib versus placebo for treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumor (NET). Presented at 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, FL, January 22-24, 2010 (abstr 127).
- Rindi G, Kloppel G, Cowielard A, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system. Virchovvs Arch; 2007; 451: 757-762.
- Rinke A, Muller H, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol; 2009; 27: 4656-4663.
- Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. Surg Oncol Clin N Am; 2003; 12: 231-242.
- Slaby O, Sachlova M, Bednarikova M, et al. Gene expression of somatostatin receptor 4 predicts clinical outcome of patients with metastatic neuroendocrine tumors treated with somatostatin analogs. Cancer Biother Radiopharm; 2010; 25: 237-243.
- Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, de Jong M, et al: Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: Peptide receptor radionuclide therapy. Best Pract Res Clin Gastroenterol; 2005 19: 595-616.
- Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. one hundred years after „carcinoid“: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol. 2008; 26: 3063-3072.
- Yao JC, Lombard-Bonas C, Baudin E, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: A phase II trial. J Clin Oncol; 2010, 28: 69-76.
- Yao JC, Phan A, Hoff PM, et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: A random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. J Clin Oncol; 2008; 26: 1316-1323.
- Yao JC, Phan AT, Fogelman D, et al. Randomized run-in study of bevacizumab (B) and everolimus (E) in low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors (LGNETs) using perfusion CT as functional biomarker. J Clin Oncol; 2010, 28: 301s (suppl, abstr 4002).
- Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low-to intermediate-grade neuroendocrine tumors: Results of a phase II study. J Clin Oncol; 2008, 26: 4311-4318.
- Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET) (RADIANT-3). Ann Oncol 21: viii4, 2010.

doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc.

Klinika rádioterapie a onkológie
Východoslovenský onkologický
ústav, a. s.
Rastislavová 43, 041 91 Košice
wagnerova@vou.sk

