

## 25. NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY

Neuroendokrinní nádory mohou vznikat v neuroendokrinních žlázách, jako je epifyza, příštitná tělíska, paraganglia a dřeň nadledvin. Tyto nádory jsou extrémně vzácné a tudíž prakticky neexistují randomizované klinické studie stran jejich terapie. Častěji se vyskytují neuroendokrinní nádory vycházející z difúzních neuroendokrinních buněk disseminovaných v různých orgánech a systémech, jako je respirační, gastrointestinální, biliární a urogenitální trakt, pankreas, štítná žláza, kůže aj.

Bližší informace na [www.neuroendokrinni-nadory.cz](http://www.neuroendokrinni-nadory.cz), kde jsou i kontakty na specializovaná pracoviště.

### 25.1 Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory

#### 25.1.1 Neuroendokrinní nádor appendixu: často náhodný nález při apendektomii (APPE).

**Menší než 2 cm:** dobře diferencovaný neuroendokrinní nádor („benigní“ karcinoid): APPE je dostačující výkon.

**Větší než 2 cm nebo hluboká mesoappendikální invaze:** pravostranná hemikolektomie.

#### 25.1.2 Neuroendokrinní nádory žaludku, tenkého, tlustého střeva, rekta a pankreatu

##### 25.1.2.1 Dobře diferencované neuroendokrinní karcinomy:

Radikální chirurgický výkon je metodou volby, adjuvantní léčba se nepodává. U generalizovaných metastazujících nádorů je snaha o maximální chirurgickou cytoredukci, RFA nebo chemoembolizaci jaterních metastáz. V přísně selektovaných případech může být zvažována transplantace jater při vyloučení extrahepatálních metastáz a resekovaném primárním nádoru.

U funkčních nádorů (karcinoidový syndrom, glukagonomový syndrom, pankreatická cholera, Zollinger-Ellisonův sy, méně u insulinomu) je nutná bioterapie:

**Analoga somatostatinu:** oktreetid (Sandostatin LAR) nebo lanreotid (Somatuline Autogel) v intervalu obvykle 4 týdny (interval u Somatuline Autogel 120 mg může být 4–8 týdnů). Terapii je vhodné zahájit nedepotním oktreetidem s.c., který je vhodný i při karcinoidové krizi v kont. infúzi. Dávky dle efektu.

Při nedostatečném tlumení symptomů je třeba zvýšit dávky (Sandostatin LAR z 20 na 30 mg, Somatuline Autogel z 60 na 90 a 120 mg). Po dosažení maximálních dávek, při nedostatečnosti léčby, je nutné zkrátit aplikační intervaly (ze 4 na 3 event. 2 týdny), event. přidat nedepotní oktreetid.

Antiproliferativní efekt analog somatostatinu byl prokázán u Sandostatinu LAR 30 mg (prodloužení TTP, dosažení SD a PR ve studii PROMID). Účinnost byla dokumentována jak u hormonálně funkčních, tak u nefunkčních nádorů.

Na základě této studie lze indikovat Sandostatin LAR 30 mg jako protinádorovou léčbu u pacientů s dobře diferencovanými pokročilými neuroendokrinními nádory středního střeva (midgut) nebo neznámou lokalizací primárního nádoru, pokud je předpoklad, že origo je v oblasti midgut\*.

**Interferon alfa 2a, 2b\*\*:** obvykle 5 mil. jednotek 3x týdně s.c., rovněž tlumí dobře hypersekreční syndromy, antiproliferativní efekt až po delším podávání.

V individuálních případech lze kombinovat podání analoga somatostatinu a interferonu alfa při rezistenci na některý z těchto léků.

**Systémová chemoterapie**

Streptozotocin, 5-fluorouracil, dacarbazin, doxorubicin, capecitabin, temozolomid a jejich kombinace. T.č. streptozotocin a dacarbazin v ČR bez registrace, capecitabin a temozolomid nemají registraci pro tuto indikaci.

U nádorů pankreatu dobrá odpověď, RR 20–30 % (v některých souborech i více), medián OS 2 roky. U nádorů tenkého střeva horší výsledky, medián OS 11 měsíců. Chemoterapii rezervovat pouze pro rychle progredující nádory. Asymptomatické nádory často dlouhodobě stabilní i bez terapie.

**Biologická léčba**

Sunitinib\* může být indikován k léčbě dospělých pacientů s inoperabilním dobře diferencovaným NET pankreatu lokálně pokročilým nebo metastatickým, musí být dokumentována progresse nemoci (dynamika růstu).

Dávkování: sunitinib 37,5 mg/den p.o. kontinuálně do progresse

Raymondova studie fáze III prokázala efekt sunitinibu v dávce 37,5 mg kontinuálně versus placebo v prodloužení času do progresse 11,4 versus 5,5 měsíce [HR=0,418 (95% CI 0,263, 0,662) p=0,0001] u dobře diferencovaných progredujících pankreatických NET předlčených analogy somatostatinu a chemoterapií při akceptabilní toxicitě léčby.

Everolimus\* je indikován k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických NET u dospělých pacientů s progresí onemocnění.

(Progresí se rozumí radiologicky dokumentovaná dynamika růstu nádoru nezávisle na předchozí léčbě, tedy i u dosud neléčených pacientů)

Dávkování: everolimus (Afinitor) v dávce 10 mg/den p.o.

Ve studii fáze III (Yao et al.) byla prokázána účinnost everolimu v dávce 10 mg oproti placebo v prodloužení času do progresse onemocnění 11 versus 4,6 měsíce [ HR=0,35 (95% CI 0,27;0,45), p < 0,0001] u dobře nebo středně diferencovaných NET předlčených i nepředlčených analogy somatostatinu a chemoterapií při dobré snášenlivosti léčby.

**Terapie radioizotopy**

T.č. není v ČR dostupná, pouze na zahraničních pracovištích (Holandsko, Německo).

**25.1.2.2 Špatně diferencované neuroendokrinní karcinomy:**

Vysoce maligní, chemoterapie léčbou volby, kombinace cisplatina + etoposid, RR 67%.

**25.2 Plicní neuroendokrinní nádory****25.2.1 Typický karcinoid a atypický karcinoid**

Terapie je obdobná jako u dobře diferencovaných neuroendokrinních karcinomů zažívacího traktu: radikální chirurgický výkon bez adjuvance, paliativní cytoredukční výkony včetně RFA a embolizace.

U karcinoidového syndromu bioterapie analogy somatostatinu a interferonem alfa.

U rychle progredujících nádorů (více u atypického karcinoidu) chemoterapie streptozotocin, 5-fluorouracil, dacarbazin, doxorubicin, capecitabin, temozolomid a jejich kombinace.

**25.2.2 Špatně diferencovaný neuroendokrinní karcinom (velkobuněčný a malobuněčný)**

chemoterapie metodou volby: cisplatina + etoposid

**Příklady léčebných schémat**

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den podání	opakování cyklu
dacarbazin	800	inf.	1.	à 3 týdny
*kapecitabin	2500	p.o. ve 2 dávkách	1.-14.	à 3 týdny

**FED**

5FU	500	i.v.	1.-3.	à 3 týdny
epirubicin	0	inf.	1.-3.	
dacarbazin	200	inf.	1.-3.	

**5FU + streptozotocin**

5FU	400	i.v. bolus	1.-5.	à 6 týdnů
*streptozotocin	500	i.v. inf.	1.-5.	

**Etoposid + cisplatina**

etoposid	130	i.v.	1.-3.	à 4 týdny
cisplatina	45	i.v.	2.-3.	

Literatura:

1. Plockinger U., Wiedenmann B.: Treatment of gastroenteropancreatic tumors. *Virchows Arch (451 (Suppl 1): S71-S80, , 2007.*
2. Righi L., Volante M., Rapa I., Scagliotti G.V., Papotti M.: Neuroendocrine tumours of the lung. A review of relevant pathological and molecular data. *Virchows Arch 451 (Suppl 1): S51-S59, 2007.*
3. Arnold R., Rinke A. et al.: Placebo-controlled, double-blind, prospective, Randomized study on the effect of Octreotid LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine MIDgut tumors: a report from the PROMID Study Group, ENETS Conference, Granada 2009.
4. ENETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumors, *Neuroendocrinology 87(1) 1-64 (2008).*
5. Oberg K, Akerström G, Rindi G, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group: HYPERLINK „<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/20555086>” Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v223-7.*
6. Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med. 2011 Feb 10; 364 (6): 501-13.*
7. Yao JC, Manisha HS, Tetsuhide I. et al: Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med. 2011 Feb 10; 364 (3). 514-523.*

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto, nutno žádat RL.**

**\*\* V ČR je registrován a také hrazen v této indikaci pouze interferon alfa 2b (IntronA).**