

## 27. NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY

Neuroendokrinní nádory (NET) mohou vznikat z neuroendokrinních tkání, jako je epifyza, příštítná tělíska, paraganglia a dřeň nadledvin. Častěji se vyskytují neuroendokrinní nádory vycházející z difúzních neuroendokrinních buněk disseminovaných v různých orgánech a systémech, jako je respirační, gastrointestinální, biliární, urogenitální trakt, pankreas, štítná žláza, kůže aj.

### 27.1 Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory

#### Indikační kritéria pro prezentaci pacienta na multioborovém týmu (MDT).

Všichni pacienti s **nově diagnostikovaným neuroendokrinním nádorem** by měli být posouzeni multidisciplinárním týmem s odbornými znalostmi a zkušenostmi v oblasti léčby NET. Jedná se o heterogenní skupinu vzácných nádorů s nutností individuálního posouzení pacienta.

Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory by měly být patologem zařazeny podle WHO klasifikace 2019 (Tab.1.). Kromě jiných změn byla posunuta arbitrární hranice mezi NET G1 a G2. NET G1 je nádor s Ki67 <3 %.

Tab.1 – WHO klasifikace 2019

|                         | Neuroendokrinní tumor G1    | Neuroendokrinní tumor G2    | Neuroendokrinní tumor G3    | Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom | Malobuněčný neuroendokrinní karcinom | *MiNEN                            |
|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>diferenciace</b>     | Dobře diferencovaný         | Dobře diferencovaný         | Dobře diferencovaný         | Špatně diferencovaný                  | Špatně diferencovaný                 | kolísá                            |
| <b>Mitotický index</b>  | < 2 mitózy/ mm <sup>2</sup> | 2–20 mitózy/mm <sup>2</sup> | > 20 mitózy/mm <sup>2</sup> | > 20 mitózy/mm <sup>2</sup>           | > 20 mitózy/mm <sup>2</sup>          | kolísá                            |
| <b>Ki 67 index</b>      | ≤ 3 %                       | 3–20 %                      | > 20 %                      | > 20 %                                | > 20 %                               | kolísá                            |
| <b>Stupeň malignity</b> | nízký                       | střední                     | vysoký až velmi vysoký      | vysoký až velmi vysoký                | vysoký až velmi vysoký               | kolísá (podle převažující složky) |

*Mixed Neuroendocrine Non-Neuroendocrine Neoplasm*

#### 27.1.1 Neuroendokrinní nádor appendixu

**Apendektomie je dostačující u:** NET menší než 2 cm, G1, G2, v distální části appendixu, s R0 resekcí, infiltrace mesoappendixu pod 3 mm.

**Hemikolektomie včetně uzlin je nutná u:** NET větší než 2 cm, G1, G2, G3, infiltrace mesoappendixu nad 3 mm.

**Hemikolektomie včetně uzlin je vhodná u:** NET 1–2 cm s R1 resekcí, v basi appendixu, s angio- či lymfangioinvasí, infiltrací mesoappendixu nad 3 mm.

Po radikální resekci náhodně zjištěných dobře diferencovaných NET appendixu velikosti < 1cm (apendektomie), po R0 resekci není nutné další pravidelné sledování. U diferencovaných NET appendixu velikosti 1–2cm po R0 resekci je vhodné zvážit další sledování. Pacienti s NET appendixu velikosti > 2 cm by měli být sledováni (2× v 1. roce po resekci, pak ročně).

#### 27.1.2 Neuroendokrinní neoplázie žaludku

Při určování léčebného postupu u NET žaludku má zásadní význam správná klasifikace onemocnění, proto je uvedena podrobněji (Tab. 2). V terapii se uplatňuje převážně léčba endoskopická a chirurgická. Až u pokročilých onemocnění je indikace k protinádorové farmakoterapii.

##### 27.1.2.1 Klasifikace, charakteristiky

U NEN žaludku má prognostický význam dělení na 3 typy podle geneze:

Typ 1 – vznikající v terénu achlorhydrie a chronické atrofické gastritidy (CAG) a hypergastrinémie.

Typ 2 – vznikající v souvislosti s odpovědí na hypergastrinémii a spojené se Zollinger-Ellisonovým syndromem (ZES)

Typ 3 – sporadické, bez jasných souvislostí.

**Tab. 2 – Přehled hlavních charakteristik NEN žaludku (Modifikace podle ENETS)**

|                                                 | NEN typu 1                                    | NEN typu 2                          | NEN typu 3                                                    |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Podíl na celkovém počtu NEN žaludku</b>      | 70–80 %                                       | 5–6 %                               | 14–25 %                                                       |
| <b>Dispozice vzniku</b>                         | Chronická atrofická gastritida                | Gastrinom, MEN-1                    | Neznámé, sporadický výskyt                                    |
| <b>Typizace/nomenklatura</b>                    | Nejčastěji NET G1                             | NET G1 nebo NET G2                  | NEN G3 (neuroendokrinní ca, NEC)                              |
| <b>Běžný rozměr<br/>Multiplicita<br/>Vzhled</b> | < 1–2 cm<br>65 % vícečetné<br>78 % polypoidní | < 1–2 cm<br>Vícečetné<br>Polypoidní | > 2 cm<br>Solitární<br>Polypoidní, infiltrující, exulcerované |
| <b>Hladiny gastrinu</b>                         | Zvýšené                                       | Zvýšené                             | Normální                                                      |
| <b>Acidita žaludeční sekrece</b>                | Snížená                                       | Zvýšená                             | Normální                                                      |
| <b>Riziko metastáz</b>                          | 2–5 %                                         | 10–30 %                             | 50–100 %                                                      |
| <b>Riziko úmrtí</b>                             | 0%                                            | < 10%                               | 25–30 %                                                       |

#### 28.1.2.2 Zásady terapie NEN žaludku (Tab.3)

**Tab. 3 – Zásady terapie NEN žaludku**

| Typ NEN              | Stádium, charakteristika                   | Postup 1. volby                                      | Specifikace                                                  | Pozn.                                                                            |
|----------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NET typu 1, 2</b> | T1N0, Grade 1, < 1 cm, bez angioinvaze     | Observace možná <sup>a)</sup>                        |                                                              |                                                                                  |
|                      | T1N0, Grade 1, 2, > 1 cm nebo sangioinvazí | Endoskopická mukozní resekce (EMR) <sup>b,c)</sup>   |                                                              |                                                                                  |
|                      | T2,T3                                      | Resekce žaludku                                      | Antrektomie, parciální resekce žaludku, totální gastrektomie | Rozsah výkonu se určuje podle lokalizace, hloubky invaze a event. lymfadenopatie |
|                      | T4N0-1 M0-1                                | Systémová léčba pokročilých onemocnění <sup>d)</sup> | Somatostatinová analoga*<br>Chemoterapie                     |                                                                                  |
| <b>NEN typu 3</b>    | T1-3 N0-1 M0                               | Resekce žaludku                                      | Totální nebo parciální gastrektomie, lymfadenektomie         | Rozsah výkonu je relevantní adenokarcinomu stejného rozsahu                      |
|                      | T4 nebo M1                                 | Chemoterapie                                         | Režim pro neuroendokrinní karcinom G3 nebo NET G3            |                                                                                  |

Komentář k tabulce 3:

- a) U miniaturních lézí o velikosti do 1 cm bez angioinvaze a gradingu 1 (Ki-67 do 2 %) indikována endoresektomie a v případě její rizikovosti endoskopické sledování.
- b) NET typu 1 lze také léčit somatostatinovými analogy\* nebo antrektomií se záměrem omezit v terénu CAG hypergastrinémii jako příčinu NET a příčinu rekurencí. U malých lézí byla po aplikaci somatostatinových analog popsána i kompletní regrese a snížení hladiny gastrinu. Podobné výsledky byly popsány i po antrektomii. Hypergastrinémie vzniká u CAG mechanismem zpětné vazby. Lze ji proto jednoduše (a levně) omezit i perorální aplikací pepsinu s HCl, tzn. kompenzací deficitu při CAG.

U G-NET typu 2 v rámci MEN-1 a vícečetných nádorových lézích v oblasti žaludku, event. duodena zvažovat chirurgickou léčbu. Pro radikální resekční výkon není dostatek podporujících dat. Jasná indikace je pouze k EMR, kromě výjimečných případů lézí gradingu 3.

d) Léčba pokročilých stádií G-NET typu 1 a 2 podléhá standardům terapie NET ostatních lokalizací – tenkého a tlustého střeva, event. pankreatu. V léčbě metastazujících onemocnění se uplatňují somatostatinová analoga s předpokladem antiproliferativního efektu\*. V dalších řadách terapie má efekt radioizotopová cílená terapie – PRRT (Peptide Receptor Radiation Therapy) a cílená biologická terapie (everolimus).

### 27.1.2.3 Zásady sledování NEN žaludku

#### NET typu 1:

- Opakovaná endoskopie. U nemocných s rekurencí je interval 12 měsíců, bez rekurence 24 měsíců.
- Endoskopie musí konsistentně revidovat žaludeční sliznici v celém rozsahu. Riziko makroskopicky neviditelného NET (mikrokarcinoid) vyžaduje i systematické biopsie z celého povrchu.
- Sledování CgA, hladin železa a vitamínu B12 k prevenci důsledků malabsorbce.
- Zobrazovací vyšetření nejsou indikována, riziko vzdálených metastáz je nízké.

#### NET typu 2:

- Interval endoskopie 1 rok.
- Sledování CgA.
- Zobrazovací vyšetření v intervalu 1 rok (riziko metastáz 10 %–30 %).

#### NEN typu 3:

- Vycházet ze zásad pro sledování po resekci adenokarcinomu.

## 27.1.3 Neuroendokrinní nádory tenkého, tlustého střeva, rekta a pankreatu

### 27.1.3.1 Neuroendokrinní tumory grade 1 a grade 2:

Radikální chirurgický výkon je metodou volby, adjuvantní léčba se nepodává. U generalizovaných metastazujících nádorů je snaha o maximální chirurgickou cytoredukcí, RFA, embolizaci nebo chemoembolizaci jaterních metastáz. V přísně selektovaných případech ( $Ki67 < 5\%$ ) může být zvažována transplantace jater při vyloučení extrahepatálních metastáz a resekovaném primárním nádoru.

**K léčbě hormonálně podmíněných symptomů u funkčních nádorů** (karcinoidový syndrom, glukagonomový syndrom, pankreatická cholera, Zollinger-Ellisonův sy, méně u insulinomu) mohou být indikována **analoga somatostatinu**: oktreotid (Sandostatin LAR) nebo lanreotid (Somatuline Autogel) v intervalu obvykle 4 týdny (interval u Somatuline Autogel 120 mg může být 4–8 týdnů). Terapii oktreotidem je vhodné zahájit nedepotním oktreotidem s.c., který je vhodný i při karcinoidové krizi v kontinuální infúzi. Při terapii lanreotidem lze léčbu zahájit přímo depotní formou lanreotidu. Dávky analog upravovat podle efektu léčby. Při nedostatečném tlumení symptomů je třeba zvýšit dávky (Sandostatin LAR z 20 na 30 mg, Somatuline Autogel z 60 na 120 mg). Po dosažení maximálních dávek, při nedostatečnosti léčby, je nutné zkrátit aplikační intervaly (ze 4 na 3 event. 2 týdny), event. přidat nedepotní oktreotid.

**Telotristat (Xermelo) je indikován k léčbě průjmu při karcinoidovém syndromu**, a to v kombinaci s léčbou analogem somatostatinu u pacientů, u kterých není léčba analogem somatostatinu dostatečná. Doporučená dávka je 250 mg třikrát denně. Pokud nedojde ke zlepšení během 12 týdnů léčby, tak zvažovat ukončení této léčby.

### Protinádorová léčba analogy somatostatinu

Analoga somatostatinu lanreotid a oktreotid LAR mají vlastní protinádorovou účinnost (antiproliferativní efekt), která byla dokumentována jak u hormonálně funkčních, tak nefunkčních neuroendokrinních nádorů. Jde o class efekt této skupiny léků. Vstupní kritéria do registračních studií u obou léků byla rozdílná a terapeutické indikace uvedené v SPC Somatuline Autogel a Sandostatin LAR z těchto studií vycházejí.

### **Indikace analog somatostatinu jako protinádorových léků, adaptováno podle SPC:**

Podle nových doporučení ENETS a SÚKLU jsou oba preparáty vzhledem ke class efektu v indikacích zaměnitelné, KSPNN doporučuje respektovat jejich odlišnou farmakokinetiku.

**Sandostatin LAR 30 mg:** Léčba pacientů s pokročilými neuroendokrinními nádory středního střeva nebo neznámou lokalizací primárního nádoru, u kterých byl vyloučen jiný původ než ve středním střevu. (Nepatří sem NET pankreatu.)

**Somatuline Autogel 120 mg:** Léčba GEP-NET stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 až do 10 %) středního střeva, pankreatu nebo s neznámou lokalizací, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním.

*Pozor, úhradová pravidla se s těmito indikacemi zcela nekryjí. Zohledňují mimo jiné dělení NET podle diferenciaci na G1 a G2 a také objem tumorosní nálože v játrech, což je parametr, který se v běžné praxi nepoužívá.*

### **Systémová chemoterapie NET G1,G2**

Streptozotocin, 5-fluorouracil, dakarbazin, doxorubicin, kapecitabin, temozolomid a jejich kombinace. Streptozotocin je v ČR bez registrace, **kapecitabin** a **temozolomid** nemají registraci pro tuto indikaci. U nádorů pankreatu NET G1, G2 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.

### **Cílená (biologická) léčba**

**Everolimus** je indikován k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících, pankreatických NET G1, G2 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 everolimu je 10 mg/den p.o. kontinuálně do progresu.

Ve studii fáze III Radiant- 3 (Yao et al.) byla prokázána účinnost everolimu v dávce 10 mg oproti placebo v prodloužení času do progresu onemocnění 11 versus 4,6 měsíce [ HR = 0,35 (95% CI 0,27;0,45), p < 0,0001] u dobře nebo středně diferencovaných pankreatických NET.

Účinnost everolimu byla prokázána jak u hormonálně funkčních, tak u hormonálně nefunkčních nádorů. Podle analýzy předem definovaných podskupin nebyla účinnost everolimu vázána na předlěčenost chemoterapií, imunoterapií nebo analogy somatostatinu, nebyla ani vazba na grade nádoru. Optimální sekvence léčebných modalit u pokročilého a metastazujícího G1a G2 neuroendokrinního nádoru pankreatu dosud nebyla stanovena na podkladě dat z klinických studií fáze III.

Ve studii Radiant -4 (Yao et al) bylo prokázáno staticky signifikantní a klinicky významné prodloužení mediánu PFS u nemocných s progredujícími, pokročilými, dobře diferencovanými, nefunkčními NET plicního a gastrointestinálního původu při podávání everolimu oproti placebo. Došlo k 52% snížení rizika progresu nebo úmrtí, rozdíl v mediánu PFS při centrálním hodnocení byl 7,1 měsíců ve prospěch everolimu, při lokálním hodnocení byl tento rozdíl 8,5 měsíce. Prodloužení PFS bylo zaznamenáno konzistentně u všech předem definovaných podskupin. Celkové přežití v obou interim analýzách vykazovalo lepší trend pro everolimus, avšak bylo statisticky nesignifikantní. Bezpečnost podávání everolimu byla v souladu s jeho známým bezpečnostním profilem.\*

**Sunitinib\*** může být indikován k léčbě dospělých pacientů s inoperabilním NET pankreatu G1, G2 lokálně pokročilým nebo metastatickým, musí být dokumentována progres nemoci (dynamika růstu).

Dávkování sunitinibu je 37,5 mg/den p.o. kontinuálně do progresu.

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

**Belzutifan** je indikován v případě pankreatického NET s germinální mutací VHL.

### **27.1.3.2 Neuroendokrinní tumor G3**

Pro méně agresivní NET G3 (Ki-67 20–55 %), s pomalým růstem jsou vhodnější režimy FOLFOX, FOLFIRI nebo CAPTEM. Režimy FOLFOX a FOLFIRI jsou uvedeny v kapitole 4. Vyšetření NGS z nádoru je důležité pro stanovení léčby po progresi

### 27.1.3.3 Neuroendokrinní karcinom (velkobuněčný a malobuněčný)

Vysoce maligní, chemoterapie je léčbou volby, kombinace cisplatina/karboplatina + etoposid, RR 67 %. Pro extrapulmonální špatně diferencované NEC a MiNEN je v případě progresse metastatického onemocnění vhodné stanovení NGS a posouzení možnosti cílené léčby (**BRAF inhibitory** při mutaci BRAF V600E, **NTRK inhibitory** při pozitivitě NTRK fúzního genu, **Selpercatinib** při pozitivitě RET fúzního genu). **Pembrolizumab** nebo **nivolumab v kombinaci s ipilimumabem** je indikován u pacientů s nádory MSI-H, dMMR, TMB-H ( $\geq 10\text{mut/Mb}$ ).

## 27.2 Plicní neuroendokrinní nádory

### 27.2.1 Typický karcinoid a atypický karcinoid

Terapie je obdobná jako u dobře diferencovaných NET zažívacího traktu. Radikální chirurgický výkon bez adjuvance u resekabilního nádoru. U karcinoidového syndromu je indikována terapie analogy somatostatinu. U rychle progredujících nádorů (více u atypického karcinoidu) chemoterapie streptozotocin, 5-fluorouracil, dakarbazin, doxorubicin, kapecitabin, temozolomid a jejich kombinace.

Na základě klinické studie RADIANT-4 je indikován **everolimus** v léčbě hormonálně nefunkčních dobře diferencovaných (grade 1,2) neresekovatelných nebo metastazujících plicních neuroendokrinní tumorů s progresí onemocnění\*. **Everolimus** je jediný protinádorový lék, u kterého byla v této indikaci prokázána účinnost studií III. fáze.

### 27.2.2 Příklady léčebných schémat

|                                                                                         | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání                        | den podání | opakování cyklu |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|------------|-----------------|
| dakarbazin                                                                              | 800                        | inf.                                 | 1.         | à 3 týdny       |
| kapecitabin                                                                             | 2500                       | p.o. ve 2 dávkách                    | 1.–14.     | à 3 týdny       |
| everolimus                                                                              | 10 mg (celková dávka)      | p.o.                                 | 1× denně   | kontinuálně     |
| *sunitinib                                                                              | 37,5 mg (celková dávka)    | p.o.                                 | 1× denně   | kontinuálně     |
| <b>CAPTEM (Fine, 2014)</b>                                                              |                            |                                      |            |                 |
| kapecitabin                                                                             | 1500                       | p.o. ve 2 dávkách<br>max 2500 mg/den | 1.–14.     |                 |
| temozolomid<br>(nižší dávka při předchozí chemoterapii<br>nebo extenzivní radioterapii) | 150–200                    | p.o. ve 2 dávkách                    | 10.–14.    | à 4 týdny       |
| <b>5FU + streptozotocin</b>                                                             |                            |                                      |            |                 |
| 5FU                                                                                     | 400                        | i.v. bolus                           | 1.–5.      | à 6 týdnů       |
| *streptozotocin                                                                         | 500                        | i.v. inf.                            | 1.–5.      |                 |
| <b>Etoposid + cisplatina</b>                                                            |                            |                                      |            |                 |
| etoposid                                                                                | 130                        | i.v.                                 | 1.–3.      | à 4 týdny       |
| cisplatina                                                                              | 45                         | i.v.                                 | 2.–3.      |                 |

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2025 rozhodnuto.**

## 27.3 Peptid-receptor radionuklidová terapie (PRRT)

Indikace pacientů pro tuto léčbu schvaluje multidisciplinární tým (MDT) onkologů a lékařů nukleární medicíny.

**Lutathera se indikuje k léčbě neresekovatelných nebo metastázujících, progredujících a dobře diferencovaných (G1 a G2) gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NET), s prokázanou zvýšenou expresí somatostatinových receptorů, u dospělých.**

Finální výsledky studie fáze III NETTER-1 prokázaly, že léčba  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATE vede ke statisticky signifikantnímu a klinicky relevantnímu zlepšení PFS (HR=0,18). Klinicky relevantní je také prodloužení OS zhruba o 1 rok. Navíc významná regrese u 18 % nemocných u ostatních způsobů systémové léčby NET G1 a G2 není obvyklá.

Pracoviště, která aktuálně mají smlouvu a vyhovující podmínky pro podávání radiofarmaka Lutathera, jsou Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF a FN Motol, Klinika nukleární medicíny FN Olomouc, Oddělení nukleární medicíny Nemocnice České Budějovice, Masarykův onkologický ústav Oddělení nukleární medicíny. Podávání této léčby probíhá v těsné spolupráci s klinickými partnery.

U midgut nádorů by do léčebného algoritmu PRRT mělo být zařazeno již od 2. linie po progresi na terapii SSA, u pankreatických G2 NET s vyšším Ki-67 ev. od 3.-4. linie po everolimu nebo chemoterapii. Nemocný by měl mít PS 0-2 (Karnofského index nad 60 %) a dostatečně dlouhou life expectancy k absolvování 4–6 cyklů terapie v intervalu 8 týdnů.

Plicní karcinoid typický a atypický, popř. NET jiné než gastroenteropankreatické lokalizace jsou mimo indikační omezení PRRT v SPC a úhrady přípravku. Aplikující pracoviště v tom případě může zkusit požádat příslušnou pojišťovnu o úhradu off-label užití podle § 16 Zák. o veřejném zdravotním pojištění. Nutná je pak individuální domluva.

### Před léčbou

- poslední aplikace depotních analog somatostatinu by měla být nejméně 30 dní před nástupem, krátkodobý Sandostatin stačí vysadit 24 h před aplikací

### Kontraindikace PRRT

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- zjištěné nebo předpokládané těhotenství nebo případy, kdy těhotenství nebylo vyloučeno.
- selhání ledvin s clearance kreatininu < 30 ml/min.

### Léčba se nedoporučuje

- předchozí radioterapie s ozařováním z externího zdroje na více než 25 % kostní dřeně
- závažné srdeční selhání (třída III nebo IV dle klasifikace NYHA)
- selhání ledvin s clearance kreatininu < 50 ml/min
- narušená hematologická funkce: Hb < 80 g/l, trombocyty <  $75 \times 10^3/\text{mm}^3$  nebo leukocyty <  $2000/\text{mm}^3$  (s výjimkou lymfopenie)
- porucha funkce jater: buď celková bilirubinémie > trojnásobek horní hranice normálu nebo albuminémie < 30 g/l a poměr protrombinového času snížený pod 70 %
- pacienti s negativním průkazem dostatečné přítomnosti somatostatinových receptorů nebo se smíšenými viscerálními lézemi (skóre záchytního tumorem < 2 dle vizuální škály) dle zobrazovacího vyšetření somatostatinových receptorů

### Pacienti s rizikovými faktory

U pacientů s dále uvedenými komplikacemi je větší riziko rozvoje nežádoucích účinků. Doporučuje se častěji sledovat během léčby. Pokud dojde k toxicitě vyžadující úpravu dávky, řídíme se SPC.

- morfologické abnormality močových cest nebo ledvin
- močová inkontinence
- mírné až středně závažné chronické onemocnění ledvin s clearance kreatininu  $\geq 50$  ml/min
- předchozí chemoterapie
- hematologická toxicita 2. a vyššího stupně (CTCAE) před léčbou (s výjimkou lymfopenie)
- metastázy v kostech
- předchozí onkologická radioterapie látkami na bázi  $^{131}\text{I}$  nebo jiné terapie využívající otevřených zdrojů radioaktivního záření
- jiné maligní nádory v anamnéze (pokud pacient není v remisi alespoň pět let)

## 27.4 Karcinom kůry nadledvin

Základem léčby je chirurgická resekce. Metastázy do spádových lymfatických uzlin se vyskytují v 10–15 % případů. Vzhledem k omezeným možnostem systémové léčby je třeba u pokročilého onemocnění zvážit i metastazektomii. U inoperabilních lézí lze zvážit stereotaktickou radioterapii. Specifickým cytostatikem pro léčbu adrenokortikálních karcinomů (ACC) je mitotan, který v klinických studiích dosahoval léčebné odpovědi u 60 % nemocných a v 85 % případů vedl k biochemické odpovědi u funkčních tumorů.

Adjuvantní mitotan se doporučuje u pacientů s vysokým rizikem recidivy (stadium III nebo resekce R1 – RX a/nebo Ki-67 > 10 %). U pacientů s nízkým rizikem recidivy (stadium I/II, R0 resekce a Ki-67 ≤ 10 %) je třeba posoudit individuálně indikaci adjuvantní terapie. Mitotan by měl být nasazen co nejdříve po chirurgickém zákroku.

Adjuvantní radioterapie se zvažuje u pacientů s R1 nebo RX resekcí; ve stadiu III by měla být léčba zářením + mitotaniem zvažována individuálně. (Obr. 1)

U pacientů s pokročilým ACC, kteří nejsou vhodní pro lokální léčbu, se doporučuje buď mitotanová monoterapie (která by měla být zahájena co nejdříve) nebo mitotan plus chemoterapie. EDP-M (etoposid, doxorubicin, cDDP, mitotan) je léčbou první volby. U vybraných pacientů (s nízkou nádorovou zátěží a/nebo indolentním onemocněním) je možná monoterapie mitotaniem. Pokud je časový interval mezi poslední operací/ lokální či regionální terapií a rekurencí kratší než 6 měsíců, doporučuje se mitotan + EDP (EDP-M) jako léčba první volby. Kromě chirurgického zákroku mají být zváženy i další lokoregionální metody. Rutinní používání operace nadledvin v případě rozšíření metastatického onemocnění se **nedoporučuje (Obr. 2)**.

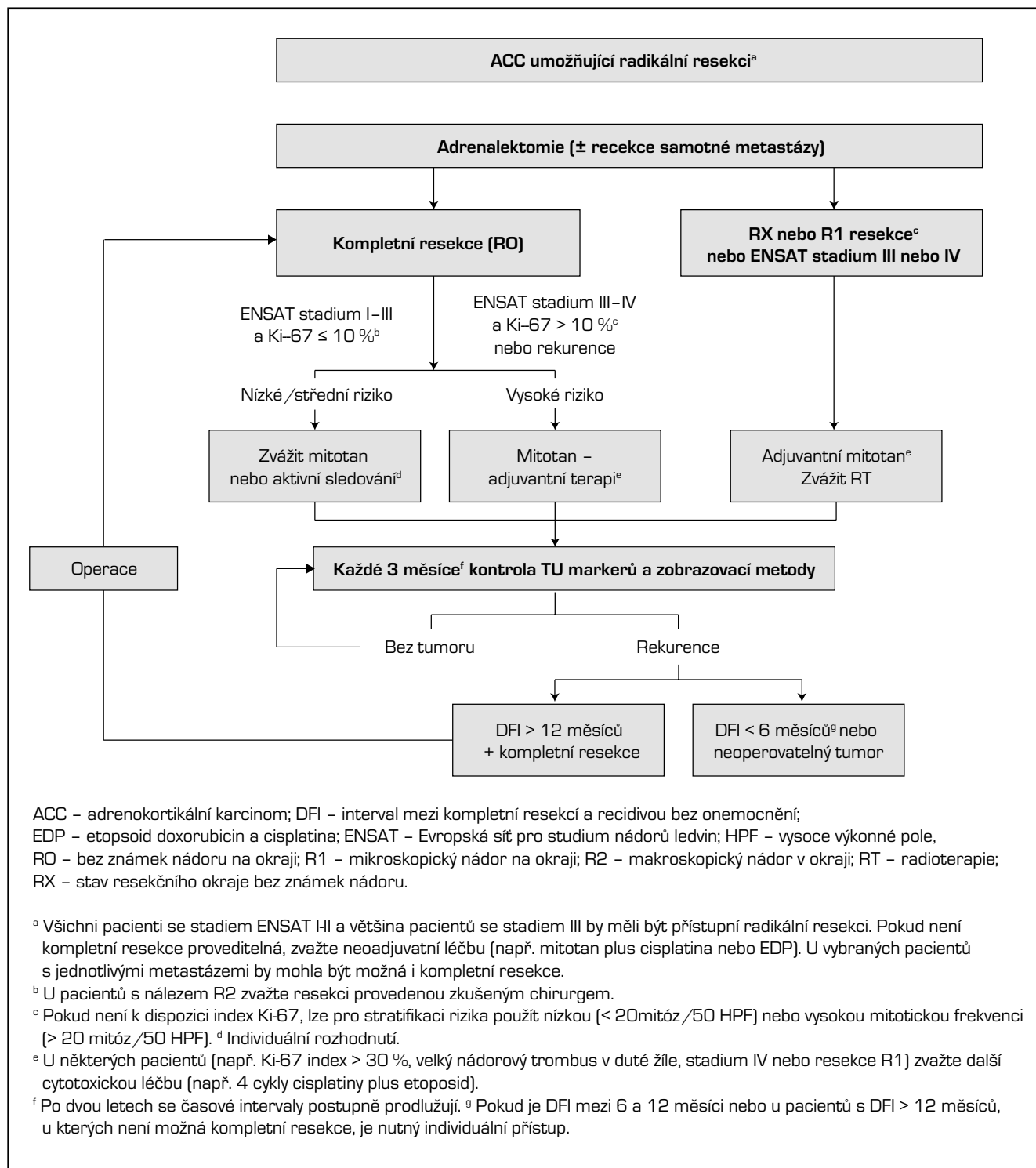
U selektovaných pacientů je vhodná kombinace chirurgické, lokoregionální a systémové léčby. Chirurgická léčba je léčbou první volby pouze v případě, že lze odstranit všechny nádorové léze. Lokální terapie (např. RT, RFA, kryoablace, mikrovlnná ablace, chemoembolizace) lze zvážit individuálně v léčbě pokročilého ACC.

Mitotan je indikován k symptomatologické léčbě pokročilého (operativně neodstranitelného, metastazujícího nebo recidivujícího) karcinomu kůry nadledvin. Mitotan má kombinovanou aktivitu na ACC:

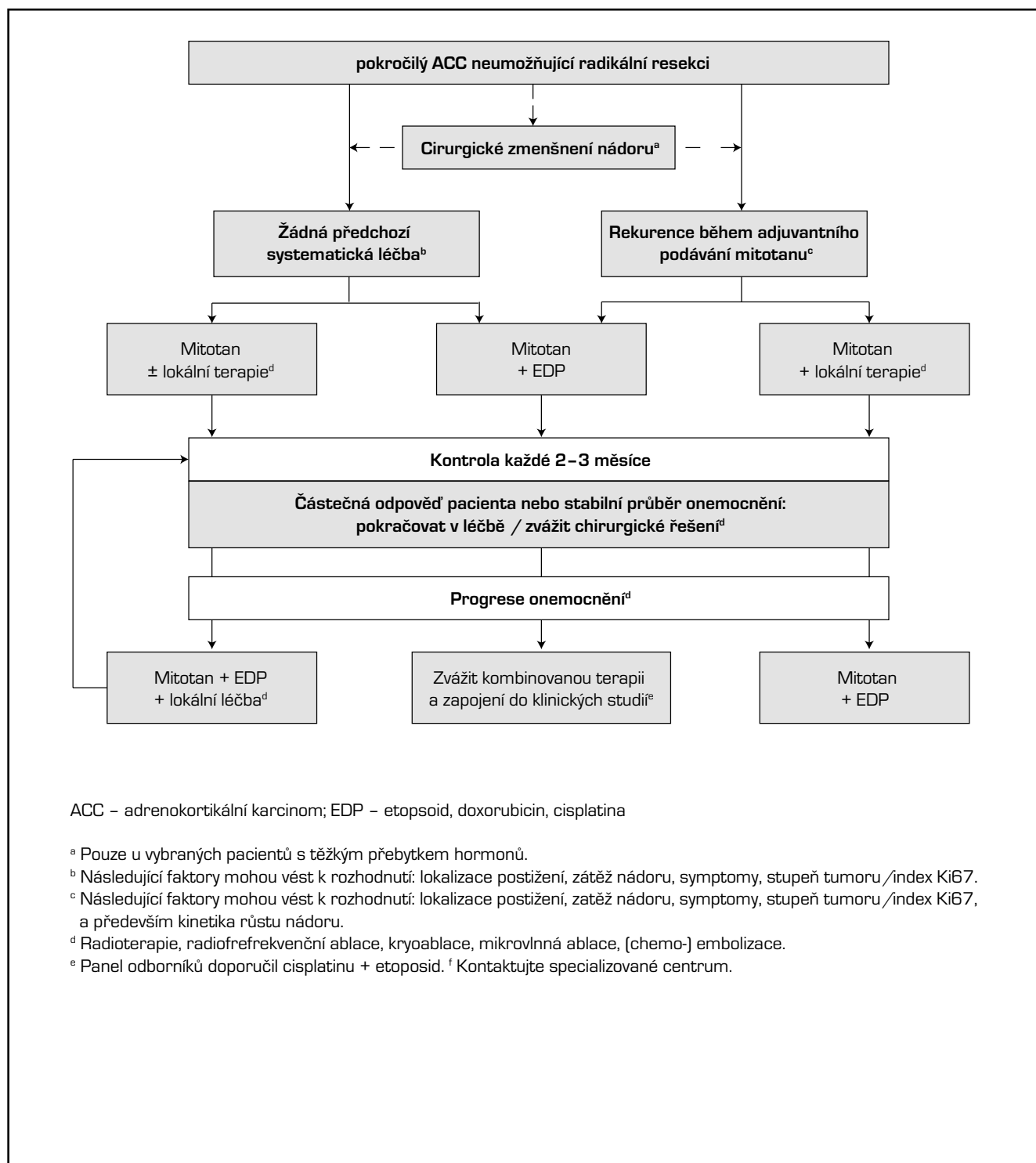
- Cytotoxický účinek na buňky nadledvin
- Snížení hladiny kortizolu

Antitumorozní účinnost mitotanu je nejvyšší při plazmatických hladinách ≥ 14 mg/l. Má úzké terapeutické okno, optimální plazmatické hladiny mitotanu jsou v rozmezí 14–20 mg/l. Plazmatické hladiny mitotanu mají být pravidelně kontrolovány. Lze využít platformu [www.lysosafe.com](http://www.lysosafe.com). Lysosafe poskytuje lékařům ucelené, kompletní přehledy výsledků. Cílem je umožnit lékařům optimalizovat účinnost mitotanu a co nejrychleji dosáhnout terapeutického okna (14–20 mg/L). Cílové plazmatické koncentrace je obvykle dosaženo během 3 až 5 měsíců. Odběr krve provádíme nejdříve po 12 hodinách po poslední podané dávce mitotanu. Léčba mitotaniem se ukončí, pokud po 3 měsících není při optimální dávce pozorován žádný klinický přínos.

**Obr.1 Léčba resektabilního ACC (podle ESMO 2020)**



**Obr. 2 Léčba neresekabilního pokročilého ACC (podle ESMO 2020).**



## Follow-up

Po kompletní resekci je vhodné zobrazovací vyšetření každé 3 měsíce po dobu 2 let, poté každých 3–6 měsíců po dobu nejméně 3 let. U pacientů bez recidivy, kteří tolerují mitotan, by měl být adjuvantní mitotan podáván nejméně 2 roky, ale ne déle než 5 let.

## 27.5. Paragangliom a feochromocytom

Feochromocytomy (FEO) a paragangliomy (PGL) jsou nádory, které vycházejí z chromafinních buněk sympatického a parasympatického nervového systému. Každý pacient se suspektním FEO nebo PGL by měl podstoupit pečlivé klinické vyšetření, laboratorní vyšetření a perioperační přípravu, a to vzhledem k riziku závažných komplikací spojených s akutním vyplavením katecholaminů při operaci.

Základem léčby je chirurgická resekce. Důležitá je předoperační příprava adrenergními alfa-blokátory, a to z důvodu rizika uvolnění velkého množství katecholaminů a život ohrožující hypertenzní krize během operace.

### 27.5.1 Pokročilé/metastatické PGL a feochromocytomy

Ačkoli neexistují žádné kurativní léčebné možnosti, lze zvážit lokoregionální terapii, léčbu radiofarmakem, systémovou chemoterapii a cílenou léčbu. U vybraných pacientů (např. s nízkou nádorovou zátěží bez relevantních příznaků) je preferována strategie "watch-and-wait". U všech pacientů s metastatickým PGL je ke zvážení debulking operace. U pacientů se symptomy, vysokou nádorovou zátěží nebo progredujícím onemocněním by měla být zvážována lokoregionální terapie, radiofarmaka (např. 123I MIBG nebo radioaktivně značené analogy somatostatinu), nebo systémová terapie. Chemoterapie v klasickém režimu CVD (cyklofosamid, vinkristin a dakarbazin), nebo podání nových léků i s ohledem na výsledek genetického vyšetření (**sunitinib**, **everolimus**).

### 27.5.2 Follow-up

Pacienti po radikálním odstranění PGL by měli být sledováni v pravidelných 6–12 měsíčních intervalech po dobu nejméně 10 let (celoživotní sledování je doporučeno u pacientů se zárodečnou mutací). Doporučuje se měření metanefrinů, případně zobrazovací vyšetření.

Sledování pacientů s inoperabilním PGL by mělo být prováděno každých 3–6 měsíců během prvního roku (zobrazování plus metanefriny) a poté by mělo být náležitě přizpůsobeno.

#### Literatura:

1. Plockinger U, Wiedenmann B.: Treatment of gastroenteropancreatic tumors. *Virchows Arch* (451 (Suppl 1): S71-S80, 2007.
2. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J.: Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*. 1991 Jul 15;68 (2):227-32.
3. Rinke A, Muller HH, 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;27:4656-63.4.
4. Öberg K, Hellman P, Ferolla P et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii120–vii123, 2012 doi:101093/an.
5. Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al.: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364 :501-13.
6. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al.: Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364 :514-523.
7. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al.: Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224-33.
8. Fine RL, Gulati AP, Tsuchida D et al.: Prospective phase II study of capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for progressive, moderately, and well-differentiated metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2014;32(suppl3):179.
9. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016;103:139–143
10. Pape UF, Niederle B, Costa F et al. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas) *Neuroendocrinology* 2016;103:144–152
11. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016;103:119–124.
12. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E et al.: ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas *Neuroendocrinology* 2016;103:186–194.
13. Pavel M, O'Toole D, Costa F et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site *Neuroendocrinology* 2016;103:172–185.
14. Yao JC, Fazio N, Singh S et al.: RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group: Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):968-77.
15. Niederle B, Pape UF, Costa F et al.: ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum *Neuroendocrinology* 2016;103:125–138.
16. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors *Neuroendocrinology* 2016;103:153–171.
17. Strosberg JJ, El-Haddad G, Wolin E et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017 Jan 12;376(2):125-135.
18. M. Fassnacht, et al: Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* volume 31 (2020) 1476-1490