

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 léčebného postupu. Opakované předvedení v průběhu léčby k indikaci lokálních intervenčních metod, chirurgického řešení metastatického onemocnění, indikace PRRT.

Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory by měly být patologem zařazeny podle WHO klasifikace 2019 (Tab1.). 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
Diferenciace	Dobře diferencovaný	Dobře diferencovaný	Dobře diferencovaný	Špatně diferencovaný	Špatně diferencovaný	Kolísá
Mitotický index	< 2 mitózy/ mm ²	2–20 mitózy/mm ²	> 20 mitózy/mm ²	> 20 mitózy/mm ²	> 20 mitózy/mm ²	Kolísá
Ki 67 index	≤ 3 %	3–20 %	> 20 %	> 20 %	> 20 %	Kolísá
Stupeň malignity	Nízký	Střední	Vysoký až velmi vysoký	Vysoký až velmi vysoký	Vysoký až velmi vysoký	Kolísá (podle převažující složky)

*Mixed Neuroendocrine Non-Neuroendocrine Neoplasm

Neuroendokrinní nádor appendixu

Apendektomie je dostačující u NET menší než 2 cm, G1, G2, v apexu appendixu, s R0 resekci, infiltrací mesoappendixu pod 3 mm.

Hemikolektomie včetně vyšetření lymfatických uzlin je nutná u NET větších než 2 cm, G1, G2, G3, infiltrací mesoappendixu nad 3 mm.

Hemikolektomie včetně vyšetření lymfatických uzlin je vhodná u NET velikosti 1–2 cm s R1 resekci, v basi appendixu, s angio- či lymfangioinvasí, infiltrací mesoappendixu nad 3 mm.

Po radikální resekci náhodně zjištěných dobře diferencovaných NET appendixu velikosti < 1 cm (apendektomie), po R0 resekci není nutné další pravidelné sledování. U diferencovaných NET appendixu velikosti 1–2 cm 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).

Neuroendokrinní neoplázie žaludku

Při určování léčebného postupu 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.

Klasifikace NEN žaludku

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 – sporadický, bez jasných souvislostí.

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

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

Zásady léčby NEN žaludku (Tab.3)

Tab. 3 – Zásady terapie NEN žaludku

Typ NEN	Stádium, charakteristika	Postup 1. volby	Specifikace	Pozn.
NET typu 1, 2	T1N0, Grade 1, < 1 cm, bez angioinvaze	Observace možná ^{a)}		
	T1N0, Grade 1, 2, > 1 cm nebo sangioinvazí	Endoskopická mukozní resekce (EMR) ^{b,c)}		
	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 ^{d)}	Somatostatinová analoga* Chemoterapie Cílená léčba	
NEN typu 3	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 angioinvasze 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.
- c) 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 cílena biologická terapie (everolimus, **kabozantinib**).

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.

Léčba dobře diferencovaných NET

Neuroendokrinní tumory grade 1 a grade 2:

Radikální chirurgický výkon je metodou volby. Adjuvantní léčba se nepodává.

V přísně selektovaných případech NET s jaterní diseminací (Ki 67 < 5 %) může být zvažována transplantace jater při vyloučení extrahepatálních metastáz a resekovaném primárním nádoru.

Podrobnosti k transplantační léčbě NET viz samostatná kapitola číslo 49: Transplantace u primárních a sekundárních nádorů jater.

1. Somatostatinová analoga

1.1 Antisekreční léčba analogy somatostatinu

K léčbě hormonálně podmíněných symptomů u funkčních nádorů (karcinoidový syndrom, glukagonomový syndrom, pankreatická cholera, Zollinger-Ellisonův syndrom, 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 (zkrátit aplikační intervaly, event. přidat nedepotní oktreotid).

Při všech invazivních výkonech je nutno u nemocných s karcinoidovým syndromem dbát na prevenci vzniku karcinoidové krize prostřednictvím nitrožilního podání kontinuální infuze oktreotidu před, v průběhu a po výkonu.

1.2 Protinádorová léčba analogy somatostatinu

Analogu 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 diferenciace na G1 a G2 a také objem tumorosní nálože v játrech, což je parametr, který se v běžné praxi nepoužívá.

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.

2. Cílená léčba

2.1 Inhibitor proteinkinázy mTOR – everolimus

Pokročilé pankreatické neuroendokrinní tumory (pNET)

Everolimus je indikován a hrazen 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 byla prokázána účinnost everolimu v dávce 10 mg oproti placebu 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 předléčenost 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.

Pokročilé neuroendokrinní tumory gastrointestinálního nebo plicního původu*

Ve studii studie fáze III RADIANT-4 byla prokázána účinnost everolimu v dávce 10 mg oproti placebu v prodloužení času do progresu onemocnění 11,01 versus 3,91 měsíce [HR = 0,48 (95% CI 0,35;0,67), $p < 0,0001$] u pacientů s pokročilým dobře diferencovaným (G1 nebo G2) nefunkčním neuroendokrinním tumorem gastrointestinálního nebo plicního původu bez anamnézy a bez příznaků karcinoidového syndromu.

Došlo k 52% snížení rizika progresce 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.*

2.2 Inhibitory receptorových tyrozinových kináz

2.2.1 Kabozantinib*

Od konce července 2025 je na základě výsledků studie CABINET zaregistrován **kabozantinib** k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelnými nebo metastazujícími, dobře diferencovanými extrapancreatickými a pankreatickými neuroendokrinními nádory, u kterých došlo k progresi onemocnění po alespoň jedné předchozí systémové léčbě jiné než léčbě analogy somatostatinu. Tento lék zatím nemá v ČR úhradu z veřejného zdravotního pojištění. CABINET byla multicentrická, randomizovaná (2:1), dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3. Celkový počet v ní sledovaných pacientů byl 198 v rameni s kabozantinibem a 100 v rameni s placebem. Do studie byli zařazeni pacienti s pankreatickými a extrapancreatickými NET (zažívací trakt, plíce, thymus, jiná nebo neznámá lokalizace). Zařazení byli pacienti s neuroendokrinními tumory všech 3 stupňů, tedy G1-G3, vylučovacím kritériem pro zařazení do studie byl neuroendokrinní karcinom (NEC). Medián počtu předcházejících linií systémové léčby byl 2 (s výjimkou skupiny pankreatických NET léčených kabozantinibem, kde byl medián 3 linie předcházející systémové léčby), SSA nebyla započítána. Rozsah počtu předcházejících linií systémové léčby (bez SSA) se pohyboval od jedné do devíti. Jako předcházející systémovou léčbu dostávali pacienti everolimus, sunitinib, PRRT nebo chemoterapii, v závislosti na lokalizaci primárního nádoru. Primárním cílovým ukazatelem účinnosti bylo přežití bez progresce (PFS) v populaci ITT hodnocené zaslepenou nezávislou revizní komisí (BIRC) s použitím kritérií pro hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST) 1.1. Ve skupině pacientů s pankreatickými NET (pNET) byl medián PFS 13,8 měsíce ve skupině s kabozantinibem, oproti 4,5 měsíce ve skupině s placebem (poměr rizik (95%CI) 0,23 (0,12; 0,42). Ve skupině pacientů s extrapancreatickými NET (nejčastěji šlo o nádory vycházející z GIT nebo plic) byl medián PFS 8,5 měsíce u kabozantinibu a 4 měsíce u placeba, poměr rizik (95% CI) 0,38 (0,25; 0,58). Všechny analýzy podskupin rozdělených na základě věku, pohlaví, etnicity, výkonnostního stavu, lokalizace primárního nádoru, stupně nádoru (včetně pacientů s NET G3), předchozí léčby atd. rovněž prokázaly superioritu kabozantinibu oproti placebu.

2.2.2 Sunitinib*

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

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

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

2.3 Belzutifan*

Belzutifan* je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s von Hippelovou-Lindauovou chorobou, kteří vyžadují léčbu souvisejícího lokalizovaného karcinomu ledvin (RCC), hemangioblastomů centrálního nervového systému (CNS) nebo neuroendokrinních nádorů pankreatu (pNET) a pro které nejsou lokalizované procedury vhodné.

3. Chemoterapie v léčbě dobře diferencovaných NET

Dakarbazin, kapecitabin, temozolomid* a jejich kombinace. U NET pankreatu 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.

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.

Chemoterapie v léčbě neuroendokrinního karcinomu

NEC (velkobuněčný a malobuněčný) jsou vysoce maligní, chemoterapie je léčbou volby, kombinace cisplatina/karboplatina + etoposid, RR 67 %.

Příklady léčebných schémat

27.2.2 Příklady léčebných schémat

	dávka (mg/m ²)	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
CAPTEM* (Fine, 2014)				
kapecitabin	1500	p.o. ve 2 dávkách max 2500 mg/den	1.–14.	
temozolomid	150–200 (nižší dávka při předchozí chemoterapii nebo extenzivní radioterapii)	p.o. ve 2 dávkách	10.–14.	à 4 týdny
Etoposid + cisplatina				
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. 2026 rozhodnuto.**

Molekulární prediktivní vyšetření

Pro NEC, MiNEN, vzácně NET, je v případě progresu metastatického onemocnění vhodné stanovení NGS a posouzení možnosti cílené léčby (**BRAF inhibitory*** při mutaci BRAF V600E, **NTRK inhibitory*** při pozitivitě NTRK fúzního genu, **Seipercatinib** při pozitivitě RET fúzního genu). **Pembrolizumab** nebo **nivolumab v kombinaci s ipilimumabem** je indikován u pacientů s nádory MSI-H, dMMR, TMB-H (≥ 10mut/ Mb).

4. Peptid-receptor radionuklidová terapie (PRRT)

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.

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

Finální výsledky studie fáze III NETTER-1 prokázaly, že léčba 177Lu-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, Masarykův onkologický ústav Oddělení nukleární medicíny, Oddělení nukleární medicíny Nemocnice České Budějovice. 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 ≥ 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}I nebo jiné terapie využívající otevřených zdrojů radioaktivního záření
- jiné maligní nádory v anamnéze (pokud pacient není v remisi alespoň pět let)

27.2 Plicní neuroendokrinní nádory

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) je indikována chemoterapie.

Na základě klinické studie RADIANT-4 je indikován **everolimus*** k léčbě hormonálně nefunkčních dobře diferencovaných (grade 1,2) neresekovatelných nebo metastazujících plicních neuroendokrinní tumorů s progresí onemocnění. Nově lze indikovat **kabozantinib*** na základě výsledků studie CABINET, k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelnými nebo metastazujícími, dobře diferencovanými neuroendokrinními nádory, u kterých došlo k progresi onemocnění po alespoň jedné předchozí systémové léčbě jiné než léčbě analogy somatostatinu.

27.3 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

Antitumorózní účinnost mitotanu je nejvyšší při dosažení plazmatických koncentrací ≥ 14 mg/l, přičemž léčivo má úzké terapeutické okno. Za optimální jsou považovány plazmatické hladiny v rozmezí 14–20 mg/l. Z tohoto důvodu je nezbytné pravidelné monitorování plazmatických koncentrací mitotanu, které umožňuje optimalizovat dávkování a minimalizovat riziko toxicity. Ke sledování lze využít specializovanou platformu www.lysosafe.com, která poskytuje lékařům ucelené a přehledné výsledky měření. Cílem monitorace je umožnit co nejrychlejší a bezpečné dosažení terapeutického okna při zachování individuální tolerance pacienta (14–20 mg/L).

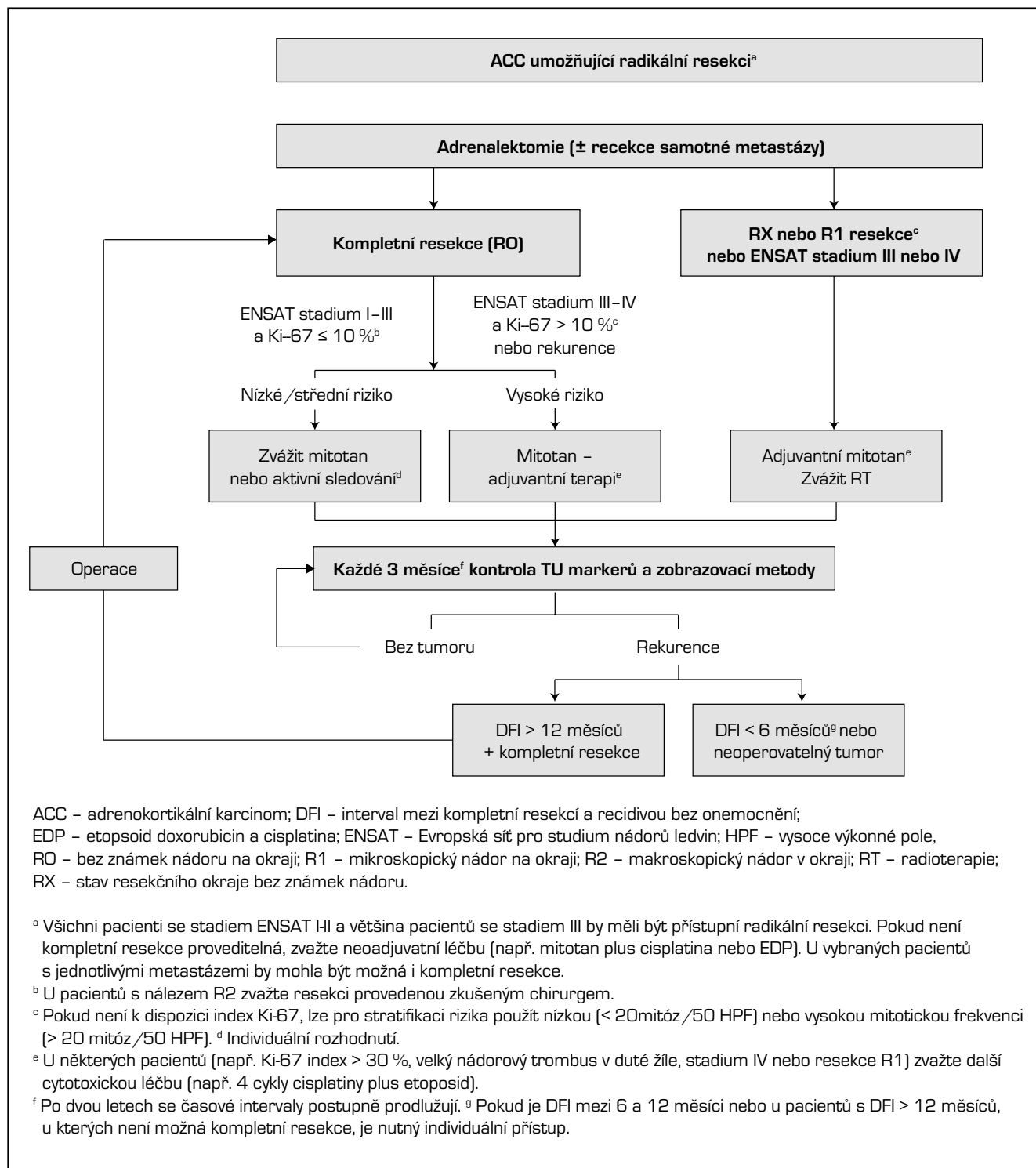
Cílové plazmatické koncentrace mitotanu je obvykle dosaženo během 3 až 5 měsíců léčby. V tomto iniciačním období, kdy dochází k postupnému zvyšování hladin mitotanu, se může objevit klinická nebo radiologická progresse onemocnění, která však nemusí nutně znamenat selhání terapie. Odběr krve ke stanovení plazmatické koncentrace mitotanu se provádí nejdříve 12 hodin po poslední podané dávce.

Léčba mitotaniem by měla být ukončena, pokud po 3 měsících léčby při optimální dávce není pozorován žádný klinický přínos. Terapie je možná i u dětských pacientů. U nemocných ve fertilním věku je před zahájením léčby vhodné doporučit odběr a kryokonzervaci pohlavních buněk.

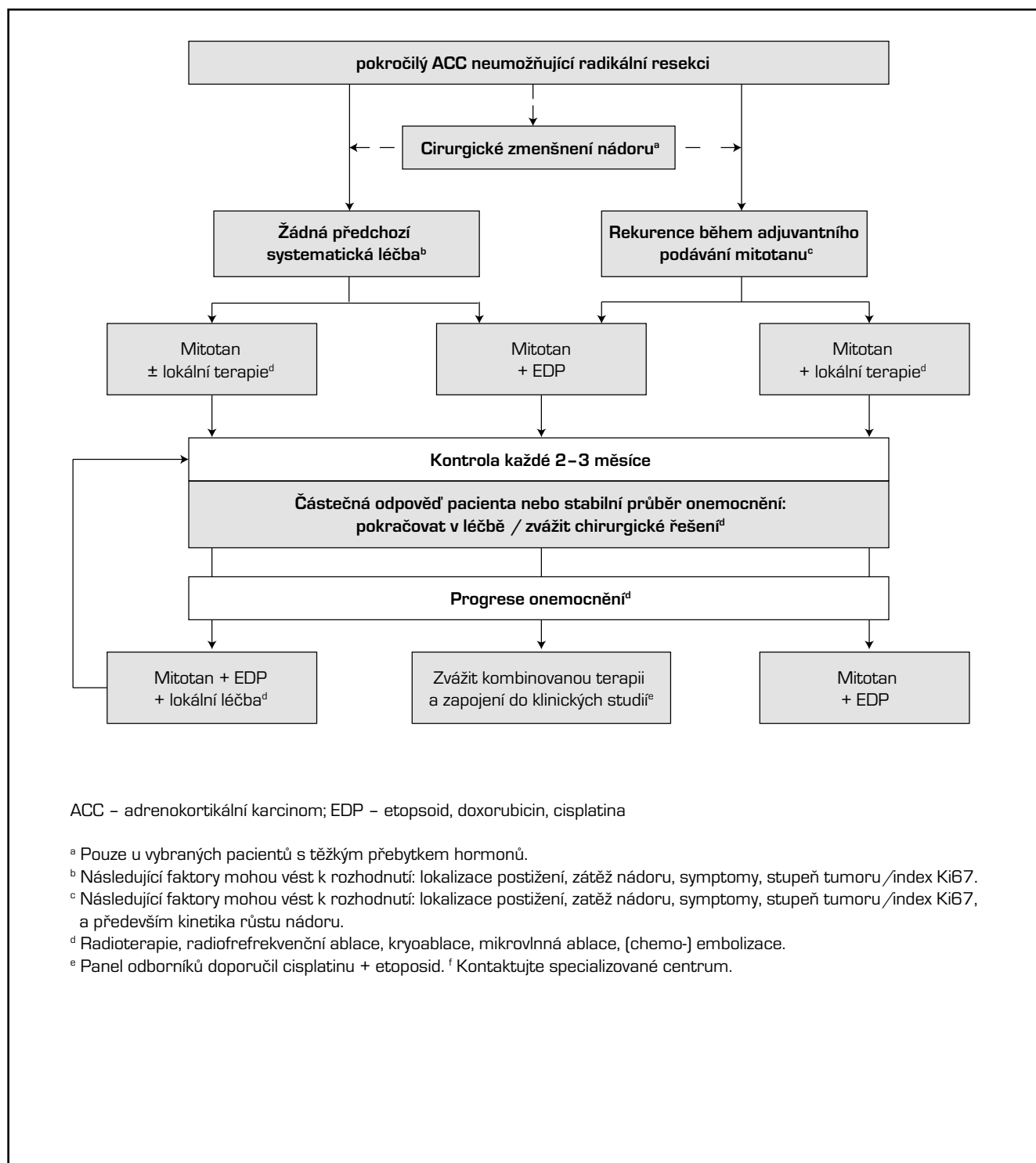
Při léčbě mitotaniem je třeba zdůraznit následující principy:

- léčbu je nutné individualizovat a nezaměřovat se striktně pouze na dosažení cílových koncentrací,
- cílem je bezpečné dávkování bez vzniku závažných nežádoucích účinků, zejména při hladinách ≥ 14 mg/l,
- léčbu není vhodné přerušovat pouze z důvodu nedosažení cílových hladin, s výjimkou situací, kdy jsou plazmatické koncentrace mitotanu dlouhodobě velmi nízké a bez trendu vzestupu.

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.

27.4. 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 (s nízkou nádorovou zátěží bez relevantních příznaků, pomalou progresí) 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 cílené léčby s ohledem na výsledek genetického vyšetření (**sunitinib***, **kabozantinib***, **belzutifan***).

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:10.1093/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