

Neuroendokrinní nádory

Eva Sedláčková

Onkologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Neuroendokrinní nádory představují heterogenní skupinu nádorů s velmi odlišnými vlastnostmi. Od správné diagnózy typu nádoru se odvíjí i specifická léčba. V současné době k armamentáriu v terapii těchto nádorů patří nejen výkony chirurgické, lokální léčba jaterních metastáz a ve vybraných případech chemoterapie, ale zaznamenáváme výrazné pokroky i v cílené biologické léčbě, včetně antiproliferativního efektu somatostatinových analogů, TKI a M-TOR inhibitorů. Značný pokrok učinila i léčba otevřenými zářiči navázanými na analoga somatostatinu.

Klíčová slova: neuroendokrinní nádory, diagnostika, terapie.

Neuroendocrine tumors

Neuroendocrine tumors are a heterogeneous group of tumors with very different properties. A correct diagnosis of tumor type leads to specific treatment. Current treatment options for these tumors include not only surgery, local therapy for hepatic metastases and, in selected cases, chemotherapy, but significant advances have been achieved in targeted biological therapy, including the antiproliferative effect of somatostatin analogs, TKIs and mTOR inhibitors. Major progress has also been made in therapy with unsealed sources coupled to somatostatin analogs.

Key words: neuroendocrine tumors, diagnosis, treatment.

Onkologie 2011; 5(6): 350–354

Úvod

Neuroendokrinní systém se společně se systémem nervovým a endokrinním podílí na udržení homeostázy organismu při změnách vnitřního i vnějšího prostředí. Je soustředěn jednak ve velkých žlázách, jako je např. zadní lalok hypofýzy, dřeň nadledvin a paraganglia, jednak je difúzní neuroendokrinní tkáň přítomna téměř ve všech orgánech. Nádory neuroendokrinních žláz jsou velmi vzácné, daleko častější jsou nádory vycházející z difúzního neuroendokrinního systému, zejména v zažívacím traktu, pankreatu, plicích, kůži, ale i v jiných systémech a orgánech (např. urogenitální trakt, prs aj.) (1).

Diagnostika neuroendokrinního nádoru může být velkým oríškem pro klinika i patologa a nezdá se, že správná diagnóza stanovená až s odstupem mnoha měsíců.

Neuroendokrinní nádory představují totiž značně heterogenní skupinu, ve které se jednotlivé typy nádorů mohou značně lišit jak svým biologickým chováním (od indolentního po velmi maligní), tak klinickými projevy, podle toho, zda jsou hormonálně funkční či zda hormonální produkce zcela chybí. Úloha patologa v jejich diagnostice je

zcela zásadní. Vzhledem k tomu, že mohou být zachyceny napříč mnoha obory (gastroenterologie, chirurgie, plicní, endokrinologie...) a odečítány na pracovištích, která s nimi nemají dostatečnou zkušenost, je vhodné provedení druhého čtení zkušeným specializovaným patologem.

Při histopatologickém vyšetření je zásadní imunohistochemický průkaz synaptofyzinu a/ nebo chromograninu, event. i hormonálního produktu v nádoru. Nezbytné je stanovení proliferativního indexu (tj. počtu buněk v buněčném cyklu), který se vyjadřuje procentuálně prostřednictvím Ki-67 nebo MIB v oblastech hot-spots nádoru a stanovení počtu mitóz na 10 HPF. Podle těchto dvou kritérií se neuroendokrinní nádory nově dělí na neuroendokrinní nádory dobře diferencované G1, neuroendokrinní nádory dobře diferencované G2 a neuroendokrinní karcinomy G3 malobuněčné nebo velkobuněčné viz tabulka 1. Toto rozdělení není akademické, ale má i zásadní význam pro kliniku s ohledem na volbu následných vyšetřovacích a terapeutických postupů.

Dobře diferencované nádory mívají somatostatinové receptory, a proto jsou dobře

zobrazitelné na somatostatinové scintigrafii-octreoscanu, avšak vzhledem k nižší proliferativní aktivitě nebývají průkazné na klasickém FDG PETu. K jejich zobrazení lze využít speciální Ga 68 DOTATOC (DOTATATE) PET, toto vyšetření však v České republice zatím není dostupné. Naproti tomu špatně diferencované nádory nemají somatostatinové receptory, ale dobře akumulují radioaktivně značenou glukózu.

Léčba špatně diferencovaných neuroendokrinních nádorů malobuněčných a velkobuněčných má těžiště v chemoterapii, která je založena na platinových derivátech, analogicky s malobuněčným plicním karcinomem. Následující text se bude týkat dobře diferencovaných neuroendokrinních nádorů G1 a G2.

Lokalizované NEN G1 a G2 se léčí primárně chirurgickým odstraněním. Dosud neexistují žádná data, která by podporovala po radikálním chirurgickém odstranění podávání adjuvantní terapie jakéhokoliv typu.

Pokročilé NEN G1 a G2 mohou být léčeny jedním z následujících způsobů. Není výjimkou, že v rámci několikaletého průběhu nádorové onemocnění je sekvencně, někdy i konkomitantně, využito více léčebných modalit.

Terapie nemocných s dominantním jaterním postižením

Ve vybraných situacích se doporučuje paliativní chirurgická resekce jaterních metastáz, která zmenší nádorovou nálož a tím sníží i intenzitu symptomů nádorem vyvolávaných.

Tabulka 1. Histologická klasifikace neuroendokrinních nádorů

Histologická klasifikace neuroendokrinních nádorů				
Diferenciace	Grade	Mitotický index	Ki-67 (%)	ENETS, WHO klasifikace
dobře diferencovaný	G1	< 2/10 HPF	< 2	neuroendokrinní nádor, grade 1
	G2	2–20/10 HPF	3–20	neuroendokrinní nádor, grade 2
špatně diferencovaný	G3	> 20/10 HPF	> 20	neuroendokrinní karcinom malobuněčný nebo velkobuněčný

U mladých nemocných s mnohočetnými jaterními metastázami bez extrahepatálního postižení lze uvažovat i o transplantaci jater (2).

U nemocných s jaterními metastázami, které nejsou vhodné pro chirurgickou resekci, se častěji používá paliativní embolizace a. hepatica.

V poslední době se zdají u nemocných s pokročilými NEN slibné výsledky radioembolizace. V retrospektivních sériích se 148 nemocnými s NEN léčebnými yttriovými mikrosférami (90 Yttrium) byla u 63% pozorována parciální či úplná odpověď nádoru (3). V prospektivní studii s yttriovými mikrosférami s 32 nemocnými bylo dosaženo 50% objektivní radiologické odpovědi (4).

Randomizované studie porovnávající efekt jednotlivých lokálních metod při terapii jaterního postižení NEN nebyly dosud prováděny.

Somatostatinová analoga

Somatostatin je endogenní inhibitor žláзовé a endokrinní sekrece. Inhibuje uvolňování pituitárních hormonů a gastrointestinálních hormonů (např. inzulinu, gastrinu, serotoninu), stejně tak uvolňování amylázy z pankreatických acinárních buněk. Mimo antisekretorického efektu preklinické studie předpokládají u somatostatinu ještě efekt antiproliferační, proapoptotický a antiangiogenní. Efekt somatostatinu je zprostředkován pomocí pěti typů somatostatinových receptorů (SSTR1–5) a je tedy tkáňově specifický. Neuroendokrinní nádory mají většinou velmi dobře vyjádřené somatostatinové receptory, i když zastoupení jednotlivých subtypů může být různé. U funkčních nádorů je pro inhibici hormonální sekrece nejdůležitější zastoupení receptorů SSTR2 a SSTR5.

Somatostatinová analoga ve většině případů dobře kontrolují karcinoidový i jiné hormonální syndromy u funkčních NEN. Jde o cílenou léčbu, vazbou na SSTR snižují uvolňování bioaktivních peptidů a aminů buňkou.

Somatostatinový analog octreotid má delší poločas než somatostatin, váže se na receptory SSTR2, 3, 5 a vyrábí se ve formě, která se uvolňuje bezprostředně a v LAR (long acting release) formě. Většinou se podává LAR forma 1x za čtyři týdny, forma s bezprostředním uvolňováním slouží jako rescue při neodstatečném efektu LAR nebo při karcinoidové krizi (5).

Další analog somatostatinu lanreotid má podobný receptorový profil a obvykle se rovněž podává 1x za čtyři týdny. V komparativní studii obě analoga prokázala podobnou účinnost při kontrole symptomů (6).

Antiproliferační efekt octreotidu v klinické studii PROMID potvrdila v roce 2009 Rilke, et al. (7). Šlo o dvojité slepou, placebem kontrolovanou

studii, kde dosud neléčeným nemocným s funkčními i nefunkčními mid gut nádory byl podáván octreotid LAR 120mg 1x za 4 týdny versus placebo. Došlo k významnému prodloužení času do progresu (14,3 versus 6 měsíců). Původně byl plánován vstup 162 nemocných, ale z etických důvodů byl vstup do studie zastaven na 85 randomizacích. Devadesát pět procent nemocných mělo Ki-67 menší než 2 a 75% mělo jaterní metastatickou nálož méně než 10% jaterního objemu. Otázkou zůstává, zda octreotid má být nasazen hned po diagnóze, nebo až při progresi choroby. Efekt u nádorů jiné lokalizace (hrudník, pankreas, rektum) není zcela jistý.

Protinádorový účinek lanreotidu je nyní zkoumán v randomizované studii fáze III Clarinet u nefunkčních karcinoidů a pankreatických nádorů. Na její výsledky si musíme ještě 2 roky počkat.

Ve vývoji je několik nových somatostatinových analog, včetně subtypspecifických, bispecifických, panreceptorových agonistů, nepeptidových analog a hybridních somatostatin/dopamin sloučenin. Pasireotid (SOM 230) je panreceptorový agonista, který se váže na SSTR 1–3 a na SSTR5, s nímž probíhají studie efektivity na funkční syndromy a plánují se studie zkoumající antiproliferační efekt.

Radioterapie cílená na peptidové receptory (PRRT)

Přítomnost somatostatinových receptorů v neuroendokrinních nádorech lze využít k cílené radioterapii. Otevřený zářič je navázán na analog somatostatinu a po podání ozáří specificky pouze nádorovou tkáň. Nejčastěji se používá ⁹⁰Y a ¹⁷⁷Lu. Tento typ léčby není u nás dostupný, nejbližší pracoviště jsou v Německu (Bad Berka) a v Holandsku. Radioizotopovou léčbou lze dosáhnout velmi pěkných paliativních efektů ve smyslu ústupu syndromů u funkčních nádorů i ve smyslu zmenšení nádorové nálože. Pokud se týká pozdních nežádoucích účinků PRRT, jsou zprávy o renální dysfunkci, pancytopenii a myelodysplazii (8, 9). Tato metoda se jeví velmi slibnou, bohužel však dosud nejsou k dispozici žádné prospektivní randomizované studie, které by zhodnotily protinádorovou aktivitu a dlouhodobé nežádoucí účinky PRRT.

Interferon alfa

Interferon alfa se používá v léčbě neuroendokrinních nádorů již několik dekád. IFN-alfa 2a a IFN-alfa 2b se vážou na specifické interferonové receptory buněk NEN a tím potenciálně mění genovou transkripci, inhibují syntézu proteinů a ovlivňují degradaci peptidových hormonů (10). V Evropě je

interferon registrován pro terapii karcinoidového syndromu u mid-gut nádorů, v USA registrován není. Monoterapie interferonem je schopna kontrolovat karcinoidový syndrom a vyvolat biochemickou odpověď (tj. snížení odpadu HIAA v moči a pokles sérové hladiny chromograninu) u 30–35% nemocných (10). Vzhledem k toxickému profilu a dlouhodobému podávání v případě NEN se interferon nehodí k podávání v první linii léčby.

Podobně jako u octreotidu se i u interferonu spekuluje o jeho protinádorovém účinku.

Role interferonu u NEN je poněkud kontroverzní, většinou se podává až po selhání somatostatinových analog.

T. č. běží v USA velká randomizovaná studie SWOG porovnávající efekt interferonu a bevacizumabu.

Cytotoxická léčba

Karcinoidy (mid. gut NEN a typický karcinoid plicní)

Efekt chemoterapie je u těchto nádorů minimální. Ve většině případů je v klinických studiích zkoušen streptozotocin (u nás nemá registraci), dakarbazin a temozolomid (pro tuto indikaci není u nás registrován). Chemoterapie má větší naději na odpověď u NEN s proliferativním indexem Ki-67 nad 10%, tedy spíše u středně diferencovaných G2 NEN.

Pankreatické NEN

Narozdí od NEN jiných lokalizací, pankreatické nádory odpovídají na chemoterapii, většinou na bázi streptozotocinu a temozolomidu. Kombinací streptozotocin, doxorubicin a fluorouracil bylo v retrospektivní analýze 84 nemocných dosaženo 39% objektivních odpovědí. Režim je však náročný a je třeba brát v úvahu nefrotoxicitu streptozotocinu (12).

Z tohoto hlediska se jeví výhodnější kombinace s perorálním temozolomidem, jehož toxický profil je příznivější. Nejlepší výsledky byly pozorovány v kombinaci capecitabine (750 mg/m² 2x denně den 1.–14.) a temozolomid (200 mg/m² denně den 10.–14.). V retrospektivním sledování 30 nemocných bylo při této kombinaci popsáno 70% objektivních odpovědí nádoru (13).

Optimální dávkování temozolomidu u pankreatických NEN bude předmětem nových klinických trialů.

Cílená molekulární léčba

Cílená terapie se zaměřuje hlavně na VEGF transdukční kaskádu a mTOR metabolickou cestu. Stejně tak jako chemoterapie je cílená molekulární léčba úspěšnější u pankreatických NEN.

Neuroendokrinní nádory jsou velmi vaskularizované se zvýšenou regulací VEGF a VGFR. VEGF exprese koreluje u low grade NEN s angiogenezí, metastazováním a kratším intervalem do progresu onemocnění.

K inhibici této metabolické cesty jsou zkoušeny tyrozinkinázové inhibitory – sorafenib, sunitinib a pazopanib a monoklonální protilátka bevacizumab.

MTOR je důležitou křižovatkou metabolických cest několika proliferčních faktorů. Navíc ovlivňuje metabolismus a angiogenezi. V této indikaci bylo provedeno několik studií všech fází s everolimem.

Po slibných výsledcích studie II. fáze RADIANT I u pankreatických neuroendokrinních nádorů byly zveřejněny výsledky mezinárodní multicentrické randomizované dvojité zaslepené studie fáze III (RADIANT III), jež porovnávala účinnost everolimu a placeba u progredujících dobře nebo středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních nádorů, zhruba v polovině případů již předléčených analogy somatostatinu nebo chemoterapií. Celkem bylo randomizováno 410 pacientů v poměru 1 : 1 buď do ramene s everolimem (n = 207), nebo do ramene s placebem (n = 203 pacientů). Primárním sledovaným ukazatelem byl čas do progresu onemocnění (PFS). Bylo dosaženo statisticky významného prodloužení času do progresu 11 měsíců vs. 4,6 měsíce ve prospěch everolimu dle výzkumníků a 13,7 měsíce vs. 5,7 měsíce ve prospěch everolimu při centrálním hodnocení. Účinnost byla prokázána u všech podskupin pacientů, včetně pacientů s předchozí systémovou léčbou i bez ní (14).

Na podkladě výsledků preklinického zkoušení a studií fáze I a II se sunitinibem byla provedena multinacionální randomizovaná dvojité slepá studie kontrolovaná placebem fáze III, jejíž výsledky publikoval Raymond, et al. Do studie bylo zařazeno 171 nemocných s dobře diferencovanými maligními pankreatickými NETy progredujícími v posledních

12 měsících. Pacienti byli randomizováni na 37,5 mg sunitinibu denně (86 nemocných) versus placebo (85). Primární cíl studie-PFS byl významně delší ve větvi se sunitinibem -11,4 měsíce oproti placebu -5,5 měsíce. PFS byl navíc podobně prodloužen ve všech podskupinách, bez ohledu na předchozí léčbu somatostatinovými analogy nebo chemoterapií. ORR byl 9 versus 0 %.

Kvalita života hodnocená z dotazníků EORTC QLQ-30 neprokázala statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami. Prodloužení celkového přežití studie neprokázala (15).

K terapii pankreatických NEN byl již na podkladě výsledků těchto klinických studií fáze III registrován everolimus a sunitinib.

Pro ostatní lokalizace NEN je biologická léčba doporučována pouze v rámci klinických studií.

Nové možnosti

Ve stadiu klinického zkoušení jsou kombinace everolimus + bevacizumab, everolimus + temozolomid, everolimus + pasireotid. Probíhají i pilotní studie s inhibitory dalších cílových struktur, jako je PI3K, AKT a TORC1.

Závěr

Neuroendokrinní nádory jsou fascinující skupinou nádorů s velmi odlišnými vlastnostmi. Současné pokroky v terapii některých z nich nelze obecně přenášet na jiné skupiny NEN. Důležitá je proto co nejdokonalejší diagnostika, která umožní správnou indikaci určitého typu léčby. Nemalou roli hraje rovněž zkušenost lékaře. Kooperativní skupina pro neuroendokrinní nádory (www.neuroendokrinni-nadory.cz) je kdykoliv připravena přispět radou i pomocí.

Literatura

1. Zamrazil V. Neuroendokrinní systém a jeho význam. Neuroendokrinní tumory. Postgraduální medicína 2010; 12: 620–626.
2. Le Treut YP, Delperio JR, Dousset B, et al. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors: a 31-case French multicentric report. Ann Surg 1997; 225: 355–364.

3. 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.

4. King J, Quinn R, Glenn DM, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. Cancer 2008; 113: 921–929.

5. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, et al. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. Aliment Pharmacol Ther 2010; 31: 169–188.

6. O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, et al. Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. Cancer 2000; 88: 770–776.

7. Rinke A, Müller 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.

8. Kwekkeboom D, de Herder W, Kam B, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0, Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival. J Clin Oncol 2008; 26: 2124–2130.

9. Bushnell DL Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, et al. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. J Clin Oncol 2010; 28: 1652–1659.

10. Oberg K. The action of interferon alpha on human carcinoid tumours. Semin Cancer Biol 1992; 3: 35–41.

11. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the jejunum, ileum, appendix, and cecum. Pancreas 2010; 39: 753–766.

12. 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.

13. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. Cancer 2010; 117: 268–275.

14. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011; 364: 514–523.

15. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011; 364: 501–513.

MUDr. Eva Sedláčková, MBA

Onkologická klinika VFN a 1. LF
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
eva.sedlackova@vfn.cz