

Nevroendokrini tumorji prebavil

Maja Ebert Moltara in Janja Ocvirk

IZVLEČEK

Nevroendokrini tumorji (NET) so redki tumorji, vendar njihova incidenca narašča. Obravnava in zdravljenje se razlikujeta glede na lokalizacijo primarnega tumorja. NET prebavil (GEP NET) so praviloma počasi rastoči, vendar jih večinoma odkrijemo šele v napredovanih fazah. V njihovem sistemskem zdravljenju uporabljamo predvsem analoge somatostatina, glede ostalega sistemskega zdravljenja pa se odločamo na podlagi biološkega potenciala tumorja, klinične slike in razsežnosti bolezni.

UVOD

Nevroendokrini tumorji (NET) se razvijejo iz celic nevroendokrinega sistema, ki so prisotne v številnih organih človeškega telesa. 64 % NET najdemo v prebavilih, 28 % v dihalih, preostalih 8 % pa pripada NET ščitnice (medularni karcinom), kože (karcinom Merkllovih celic), nadledvičnice (nevroblastom), živčnih celic (paragangliom) in drugim še redkejšim lokalizacijam.

Incidenca NET v zadnjih letih narašča. Ugotavljamo porast zgodnjih stadijev bolezni, kar lahko deloma pripišemo boljši diagnostiki in večji dostopnosti slikovnih preiskav, deloma pa gre vzrok iskati v drugih, še neopredeljenih dejavnikih razvoja NET. Naraščanje števila bolnikov z napredovalo obliko bolezni opažamo pri NET pljuč, danke in tankega črevesa. Obravnava in s tem preživetje bolnikov z NET sta odvisna od lokalizacije primarnega tumorja, vendar v zadnjem obdobju na splošno ugotavljamo, da je preživetje bolnikov boljše in daljše. Z vstopom najnovejših zdravil lahko na tem področju pričakujemo še nadaljnji napredek.

EPIDEMIOLOGIJA

Groba incidenčna stopnja NET prebavil (GEP NET) znaša 5,25/100.000/leto (tabela 1). Glede na incidenco jih pogosto uvrščajo med redke tumorje, vendar jih prevalenca 35/100.000/leto uvršča pred rak želodca in trebušne slinavke, takoj za rakom debelega črevesa in danke na drugo mesto v skupini tumorjev prebavil.

Tabela 1. Incidenca, razširjenost ob diagnozi ter preživetje pri GEP NET.

Lokacija	Incidenca (na 100.000/leto)	Razširjenost ob diagnozi (%)			Srednje preživetje (mesece)	5-letno preživetje
		lok.	reg.	odd.		
Želodec	0,30	76	9	15	124	73–25 %
Dvanajstnik	0,19	81	10	9	99	68–46 %
tanko črevo	0,67	29	41	30	88	65–54 %

Slepič	0,15	60	28	12	-	88–25 %
Črevo	0,20	45	23	32	121	85–14 %
Danka	0,86	92	4	5	240	90–24 %
trebušna slinavka	0,32	14	22	64	42	79–27 %
Jetra	0,04	45	27	28	23	43–26 %

GEP NET se lahko pojavijo v vseh življenjskih obdobjih, največja incidenca pa je po 50. letu. Izjema je karcinoid slepiča, ki se navadno pojavlja v četrtem desetletju. Neko-liko pogostejši je pri moških kot pri ženskah. Pri bolnikih s sindromom MEN 1 (Multiple Endocrine Neoplasia type 1) in vHL (von Hippel-Lindau's disease) se NET pojavijo 15 let prej kot pri bolnikih s sporadičnimi oblikami bolezni.

DIAGNOSTIKA

A. Klinična slika

Bolnike z GEP NET glede na hormonsko aktivnost oz. neaktivnost tumorja delimo v 2 skupini (tabela 2). Klasični primer je karcinoid, ki predstavlja dve tretjini vseh tumorjev. V 30 % sprošča serotonin (lahko tudi histamin, tahikinin), v preostalih 60 % pa ne. Klinična slika karcinoidov je zato v tretjini primerov klasična, s simptomi karcinoidnega sindroma (oblivanje z vročico, driska, krči v trebuhu, potenje, bronhospazem, palpitanje, pozneje tudi zapleti na srčni mišici).

Tabela 2. Hormonsko aktivni oz. neaktivni tumorji.

		Hormon	
Intestinalni NET – karcinoid (66 % GEP NET)			
❖ brez karcinoidnega sindroma (60 %)		-	
❖ s karcinoidnim sindrom (30 %)		serotonin histamin tahikinin	
NET trebušne slinavke (33 % GEP NET)			
❖ brez sproščanja hormonov (45–60 %)		-	
❖ s sproščanjem hormonov (40–55 %)			
gastrinoma	γ-celice	gastrin	sindrom Zollinger-Ellison: ponavljajoči se ulkusi želodca, driska/steatoreja
inzulinoma	β-celice	inzulin	hipoglikemija
glukagoma	α-celice	glukagon	sladkorna bolezen, nekrolitični migratorni eritem

VIPoma	δ-celice	VIP*	driska, hipokaliemija, aklorhidrija (sindrom WDHA)
somatostatinoma	δ-celice	somatostatin	sladkorna bolezen, driska/steatoreja
PPomas	PP-celice	PP**	hepatomegalija, bolečine v trebuhu

* VIP – vazoaktivni intestinalni peptid, ** PP – pankreatični polipeptid

Pri bolnikih s karcinoidnim sindromom lahko pride do obsežnega sproščanja bioaktivnih produktov tumorja, kar vodi v smrtno nevarno stanje – karcinoidno krizo. Ta se lahko razvije spontano, vendar je večinoma v ozadju sprožilni dejavnik, npr. stres, anestezija, kemoterapija ali operacija. Simptomi, ki so pri bolniku v blažji obliki že prisotni, se ob karcinoidni krizi stopnjujejo, razvije se intenzivna rdečica, obilnavje z bronhospazmom ali brez njega, tahikardija in hipo- ali hipertenzija (slika 1).

PRIPRAVA BOLNIKA S KARCINOIDOM NA OPERACIJO
Kontinuirana infuzija kratkodelujočega oktreotida 50 µg/h i.v. 12 ur pred operacijo, med operacijo in 48 ur po operaciji

Slika 1. Priprava bolnika s karcinoidom na operativni poseg.

Dolgotrajna prisotnost karcinoidnega sindroma vodi v razvoj t. i. karcinoidnega srca (v 10 %), za katero sta značilna fibrozna zadebelitev endokarda (navadno desnega srca) ter stenoza trikuspidalne in/ali pulmonalne zaklopke.

Praviloma so GEP NET (z izjemo inzulinoma, ki je navadno benigne narave) maligni in se lahko širijo v lokoregionalne bezgavke ter metastazirajo, najpogosteje v jetra. Kljub metastatskem potencialu pa imajo velikokrat majhno mitotsko aktivnost in rastejo počasi. Zato je v 60 %, kadar gre za hormonsko neaktivne oblike tumorja, klinična slika nespecifična in tumor postane klinično prepoznaven šele ob dolgotrajni, lahko tudi večletni rasti in pritisku na okolico (bolečine, izguba teže, krvavitve).

B. Laboratorijske preiskave

V diagnostiki in zdravljenju uporabljamo kromogranin (CgA) in 5-hidroksiindolocetno kislino (5-HIAA) (tabela 3).

Tabela 3. Občutljivost in specifičnost laboratorijskih preiskav v diagnostiki NET.

	Vzorec	Uporaba	Občutljivost	Specifičnost	Vpliv na rezultat
kromogranin A (CgA)	serum	– funkcionalni – nefunkcionalni	68 %	86 %	zaviralci protonskih črpalk, jetrna in ledvična odpoved

5-HIDROKSI-INDOLO-CETNA KISLINA (5-HIAA)	24-urni urin	– funkcionalni	35 %	100 %	avokado, banana, paradižnik, ananas, orehi, kivi, paracetamol, kofein, alkohol, acetil salicilna kislina, L-dopa
NEURON SPECIFIČNA ENOLAZA (NSE)	serum	– funkcionalni – nefunkcionalni	33 %	100 %	hemoliza, zaviralci protonskih črpalk, jetrna in ledvična odpoved, epileptični napadi, poškodba možganov, encefalitis, možganska kap, progresivna demenca

Kromogranin A (CgA) je beljakovina, ki jo nevroendokrini celici potrebuje za gradnjo in sproščanje sekretornih granul. V serumu bolnikov ga odkrijemo ne glede na hormonsko aktivnost tumorja. Vrednost kromogranina narašča s tumorskim bremenom, zato je CgA pri metastatskih boleznih NET zelo občutljiv. Ob zdravljenju pade ali več kot 30-odstotno zmanjšanje izhodišče vrednosti nakazuje daljše preživetje.

5-hidroksiindolocetna kislina (5-HIAA) je presnovni produkt serotonina in jo uporabljamo v diagnostiki tumorjev, ki izločajo serotonin. Na meritev 5-HIAA vplivajo številni dejavniki, med njimi tudi nekatera zdravila in hrana.

Pri NET trebušne slinavke določamo tudi gastrin, glukagon, inzulin/proinzulin, VIP.

C. Slikovne preiskave

Pri obravnavi bolnika, pri katerem sumimo, da imajo GEP NET, je slikovna preiskava izbora CT ali MRI v kombinaciji s scintigrafijo z oktreotidom (Octreoscan®). Zadnja v diagnostiki karcinoidov je kot samostojna slikovna preiskava najbolj občutljivejša (tabela 4), njen pozitiven rezultat pa napoveduje učinek somatostatinskega zdravljenja.

Tabela 4. Občutljivost slikovnih tehnik v diagnostiki NET.

	Karcinoid, primarni tumor	Karcinoid, jetrne metastaze
UZ	46	83
CT	64	88
MRI	56	85
SRS*	80	90
EUZ**	80 (želodec)	

* somatostatin receptorska scintigrafija ** endoskopski ultrazvok

Galij-68-DOTATOC je slikovna metoda prihodnosti, ki je že na voljo v nekaterih večjih onkoloških centrih. Njene prednosti pred klasično scintigrafijo z oktreotidom so boljša občutljivost in 3D-prikaz tumorja.

KLASIFIKACIJA

Zaradi svoje raznolikosti so bili NET deležni številnih klasifikacij. V literaturi jih prvič zasledimo leta 1867 in le nekaj let pozneje jih najdemo uvrščene med karcinome. Leta 1907 jih je Siegfried Oberndorfer zaradi benigne narave sprva poimenoval karcinoidi (cancer-like), vendar je pozneje od tega poimenovanja odstopil zaradi spoznanja o njihovem malignem potencialu. Leta 1963 je sledila klasifikacija glede na embrionalni izvor, vendar zaradi neuporabnosti v klinični praksi ni zažvela. Leta 1980 je SZO objavil prvo izdajo klasifikacije GEP NET, v letih 2000 do 2004 pa so sledila dopolnila in popravki (tabela 5). Evropska klasifikacija TNM je izšla v letih 2006 in 2007, leta 2009 pa zbirko klasifikacij dopolnila še ameriška, v okviru zadnje, 7. izdaje klasifikacije AJCC TNM. Vsaka klasifikacija ima svoje značilnosti in le čas bo pokazal, katera bo dejansko najuporabnejša in zato najpogosteje uporabljena.

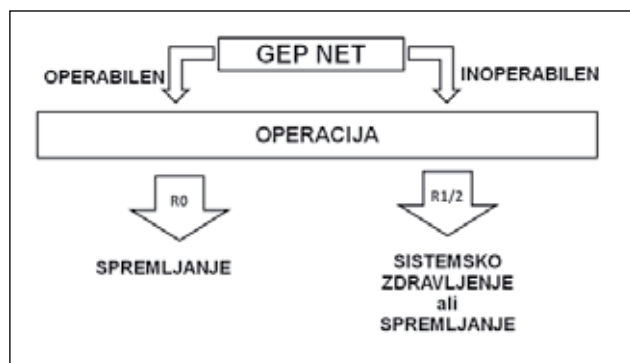
Tabela 5. Klasifikacija NET Svetovne zdravstvene organizacije (WHO).

	WHO 1	WHO 2	WHO3
	dobro diferenciran neuroendokrini tumor	dobro diferenciran neuroendokrini karcinom	slabo diferenciran neuroendokrini karcinom
biološki potencial	benigen malo malignen	malo malignen	močno malignen
metastaze	-	-/+	+
Ki-67, %	< 2	> 2	> 30
histološka diferenciacija	dobro	dobro	slabo
infiltracija/angioinvazija	-	+	+
velikost (cm)	≤ 2 ^a ; > 2 ^b	> 2 ^a ; > 3 ^b	vse velikosti

^a GEP NET, ^b NET trebušne slinavke

ZDRAVLJENJE

KIRURGIJA (slika 2)



Slika 2. Algoritem zdravljenja GEP NET.

Operativni poseg ima pomembno vlogo v omejeni in razširjeni obliki NET.

Omejena/operabilna bolezen: pri resekciji R0 operativni poseg predstavlja možnost popolne ozdravitve. 5-letno preživetje je 80- do 100-odstotno.

Metastatska/inoperabilna bolezen: kirurška resekcija v smislu popolne ozdravitve ni izvedljiva, vendar je kirurški poseg, ki odstrani čim več tumorske mase, navadno priporočljiv zaradi boljše kontrole simptomov in s tem boljše kakovosti življenja obolelih.

RADIOTERAPIJA

GEP NET so slabo občutljivi za klasično obsevanje, zato je vloga radioterapije omejena na paliativno, protibolečinsko zdravljenje kostnih metastaz.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE (tabela 6)

ANALOGI SOMATOSTATINA

Tabela 6. Sistemsko zdravljenje.

	Sistemsko zdravljenje		Drugo
WHO 1 Ki-67 < 2 %	tarčno zdravljenje	<ul style="list-style-type: none"> • SMS* • SMS + everolimus** • SMS + sunitinib** • α-interferon • SMS + α-interferon • SMS + bevacizumab 	• PRRT
WHO 2 Ki-67 3–20 %	SMS + kemoterapija	<ul style="list-style-type: none"> • STZ + 5FU/Dox • STZ + everolimus • temozolamid + kapecitabin 	
WHO3 Ki-67 > 20 %	SMS + kemoterapija	<ul style="list-style-type: none"> • cisplatin + etopozid • temozolamid + kapecitabin + bevacizumab 	

SMS = analogi somatostatina, STZ = streptozocin, PRRT = zdravljenje z na peptid vezanimi radionukleotidi (peptide receptor radioteraphy)

* EMEA je zdravljenje odobrila za NET.

** EMEA je zdravljenje odobrila za pNET.

Somatostatin je endogeni zaviralec izločanja številnih hormonov: serotonina, inzulina, glukagona, gastrina. Mehanizem delovanja je vezava somatostatina na somatostatinske receptorje sst1-5, ki so na sekretornih endokrinih celicah. Pri zaviranju izločanja hormonov pri NET sta najpomembnejša sst2 in sst5, ki naj bi bila zaradi svojega širokega spektra delovanja tudi razlog za antiangiogeno in antiproliferativno aktivnost analogov somatostatina.

Naravni somatostatin ima kratko razpolovno dobo (3 minute), zato klinično nima večje uporabnosti. Razpolovni čas prvega komercialno dostopnega analoga somatostatina oktreetida je daljši (2 uri), vendar bolniki za ustrezen učinek potrebujejo vsakodnevne aplikacije. Šele z razvojem dolgodelujočih (LAR) oblik analogov somatostatina, ki omogočajo aplikacijo enkrat na mesec, je zdravljenje postalo preprostejše in dostopnejše.

Zdravljenje z oktreetidom vpliva na:

- simptome (42 % manj drisk, 84 % manj obilnavj),
- laboratorijske vrednosti (50 % znižanje 5-HIAA) in
- čas do napredovanja bolezni (podaljšanje).

V dvojno slepi, prospektivni klinični raziskavi faze III (PRO-MID), v katero so vključili bolnike z dobro diferenciranim GEP NET, so prikazali, da so imeli bolniki, zdravljeni z

oktreotidom LAR po 30 mg/mesec, več kot dvakrat daljši čas do napredovanja bolezni kot bolniki, ki so prejeli placebo (14,3 vs. 6 mesecev). Po 6 mesecih je imelo v skupini bolnikov z oktreotidom LAR 66,7 % bolnikov stabilno bolezen, v skupini s placebom pa 37,2 %. Korist je bila neodvisna od hormonske aktivnosti tumorja, ravni izhodiščnega kromogranina, stanja zmogljivosti ali starosti. Na podlagi omenjene raziskave je oktreotid LAR postal standardno zdravljenje za bolnike s ponovitvijo bolezni oz. inoperabilnim tumorjem ne glede na hormonsko aktivnost.

NOVOSTI – ANALOGI SOMATOSTATINA

Najnovejši analog somatostatina pasireotid (SOM230), klinična faza III je v teku, je multireceptorski analog somatostatina, ki se z veliko afiniteto veže na 4 somatostatinske receptorje (sst1-3, sst5).

KEMOTERAPIJA

GEP NET z majhno proliferativno aktivnostjo se slabo odzivajo na zdravljenje s kemoterapijo (10–15 %), pri NET trebušne slinavke pa je kemoterapija standardno zdravljenje (RR 30–50 %). Kot kemoterapevtik lahko uporabljamo streptozocin skupaj s 5-FU ali doksorubicinom (RR 30 %), temozolamid v monoterapiji ali v kombinaciji s kapecitabinom (RR 35–40 %). Slabo diferencirane tumorje (WHO 3) zdravimo s kombinacijo cisplatina, oksaliplatina in etopozida (RR 40–60 %, vendar so odgovori kratki).

TARČNA ZDRAVILA

a) Zaviralci angiogeneze

NET so močno prekrvljeni tumorji, zato je pri njihovem zdravljenju smiselna uporaba zaviralcev angiogeneze (bevacizumab, sunitinib, sorafenib). Končano klinično raziskavo faze III ima za zdaj le sunitinib.

Sunitinib (Sutent®), multitirozinski zaviralec kinaz, deluje prek zaviranja receptorja VEGF (VEGFR 2 in VEGFR 3), PDGFR (α in β) in c-kit, s čimer zavira rast malignih celic. Na podlagi rezultatov dvojno slepe, randomizirane raziskave faze III, ki je prikazala daljši mPFS v skupini bolnikov s pNET, zdravljenih s sunitinibom po 37,5 mg/dan, kot v skupini s placebom (11,1 vs. 5,5 meseca), je EMEA decembra 2010 sunitinib odobrila za zdravljenje inoperabilnih oz. metastatskih dobro diferenciranih NET trebušne slinavke.

b) Zaviralci mTOR

mTOR (mammalian target of rapamycin) je znotrajcelična serin-treoninska kinaza in uravnava številne signalne poti, ki nadzorujejo rast in delitev celice. Bolniki z napredovalim pNET, zdravljeni s everolimusom (RAD001, Afinitor®), zaviralcem mTOR, so imeli v klinični raziskavi faze III (RADIANT 3) bistveno podaljšanje mPFS kot bolniki, zdravljeni s placebom (11,0 vs. 4,6 meseca). V raziskavi faze III (RADIANT 2), kjer so bolniki z napredovalim karcinoidom prejeli oktreotid v kombinaciji z everolimusom ali brez njega, je bil PFS za 5,1 meseca daljši v prvi skupini (16,4 vs. 11,3 meseca). Everolimus je EMEA odobrila septembra 2011, in sicer za bolnike z dobro oz. srednje dobro diferenciranim metastatskim oz. inoperabilnim pNET.

DRUGI PRISTOPI K ZDRAVLJENJU

PRRT (peptide receptor radionukleotid therapy) je postopek,

pri katerem se v telo vbrizga radionukleotid (Lu177 ali Y90), vezan na analog somatostatina, ki se veže na somatostatinske receptorje tumorske celice NET. Radionukleotid s svojim sevanjem tumorsko celico poškoduje in jo uniči. Rezultatov kliničnih raziskav faze III še nimamo, je pa PRRT v okviru kliničnih raziskav dostopna v nekaterih večjih evropskih centrih in tudi pri nas. Iz raziskav faz I in II lahko sklepamo, da je primeren zlasti za bolnike z močno izraženimi somatostatinskimi receptorji, in sicer z metastatsko oz. inoperabilno boleznijo. Pri uporabi najnovejšega somatostatinskega analoga, [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰, Tyr³] oktreotata, z največjo afiniteto do somatostatinskih receptorjev, so opisovali odgovore (CR in PR) v 30 %. Neželjeni učinki zdravljenja, ki so jih ob tem ugotovljali, so bili ledvična odpoved, mielosupresija, pri bolniku z difuznimi jetrnimi metastazami tudi jetrna odpoved.

ALGORITEM ZDRAVLJENJA

Zdravljenje NET se začne z operacijo (slika 2). Če je tumor v celoti odstranjen, bolnik ne potrebuje dodatnega zdravljenja, ampak le redne kontrole. Žal pa te tumorje večinoma odkrijemo že v lokalno napredovalem stadiju oz. z oddaljenimi zasevki, zato z operacijo v teh primerih dosežemo zmanjšanje tumorske mase in s tem zmanjšanje kliničnih znakov in simptomov. Pooperativno naj bi bolnik prejel analoge somatostatinskih receptorjev, katerih cilj je zmanjšati simptome hormonsko aktivnih tumorjev, hkrati pa upočasniti rast tumorja. Dodatno zdravljenje je odvisno od biološkega potenciala tumorja (tabela 6).

SKLEP

NET so večinoma počasi rastoči in napredujoči, vendar jih navadno odkrijemo šele v napredovanih, metastatskih oblikah bolezni. Zdravimo jih kirurško in sistemsko, zdravljenje pa prilagajamo biološkemu potencialu tumorja. Na področju sistemskega zdravljenja je bilo v zadnjih letih končanih več kliničnih raziskav faze III, na podlagi katerih je prišlo do odobritve zdravljenja pNET z everolimusom in sunitinibom.

LITERATURA

1. Yao JC, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008 Jun 20; 26 (18): 3063–72.
2. Ramage JK, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut.* 2005 Jun; 54 Suppl 4: iv1–16.
3. Oberg K. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Oncol.* 2010; 21 (Suppl 7): vii72–vii80.
4. Oberg K, et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol.* 2010; 21 (suppl 5): v223–v227.
5. NCCN clinical practice guidelines in Oncology - v.2.2010. Neuroendocrine tumors.
6. Rinke A, et al. Placebo-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 Oct 1; 27 (28): 4656–6.
7. Kwekkeboom DJ, et al. Radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰, Tyr³]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 20; 23 (12): 2754–62.

8. Kwekkeboom DJ, et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med.* 2005 Jan; 46 Suppl 1: 62S–65.
9. Yao JC, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 10; 26 (26): 4311–8.
10. Yao JC, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 1; 28 (1): 69–76.
11. Dimou AT, et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas: what's new. Highlights from the "2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium". Orlando, FL, USA. January 22-24, 2010. *JOP.* 2010 Mar 5; 11 (2): 135–8.
12. Yao JC, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors, *N Engl J Med* 2011; 364: 514–523, February 10, 2011.
13. Raymond E, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors, *N Engl J Med* 2011; 364: 501–513, February 10, 2011.
14. Jensen RT, et al. Promising Advances in the Treatment of Malignant Pancreatic Endocrine Tumors, *N Engl J Med* 2011; 364: 564–565, February 10, 2011.