

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Neuroendokrinní tumory	STRANA PROCEDURY: 1/6	
<p>1. Epidemiologie: Neuroendokrinní nádory (NEN) patří mezi vzácnější nádorová onemocnění. V evropské populaci se incidence neuroendokrinních tumorů (NET) pohybuje kolem 3-4/100000/rok, s lepší diagnostikou roste také incidence. Většina pacientů má dobrou prognózu přežití, proto je také prevalence desetinasobná proti incidenci 35–40/100000. Podle údajů NOR tvoří NEN asi 1,6 % všech zhoubných novotvarů. Výrazně horší prognózu mají špatně diferencované neuroendokrinní karcinomy (NEC), obvykle jsou velmi agresivní.</p> <p>2. Etiologie: Výskyt je většinou sporadický, bez známé vyvolávající příčiny. Nebyly identifikovány žádné jednoznačné rizikové faktory. Menší část NEN je asociována s geneticky podmíněnými syndromy, především MEN 1 a MEN 2. Patří sem také mutace p53, neurofibromatóza typ I, komplex tuberózní sklerózy, choroba Von Hippel-Lindau.</p> <p>3. Histologie: Významné je přesné histologické zařazení, podle potřeby je vhodné druhé čtení histologie. Pro přesně zařazení je nutné hodnocení mitotické a proliferační aktivity (index Ki-67). V případě NEN trávicího ústrojí je nutné používat novou WHO klasifikaci z roku 2017, jejímiž hlavními jednotkami jsou: Neuroendokrinní tumor G1 Neuroendokrinní tumor G2 Neuroendokrinní tumor G3 Neuroendokrinní karcinom (velkobuněčný, malobuněčný) Smíšený neuroendokrinní-non-neuroendokrinní nádor – MiNEN, dříve (MANEC)</p> <p>4. Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán - ošetřující lékař</p> <p>5. Stanovení diagnózy – vyšetřovací metody: Základem je histologická verifikace. V diagnostice se uplatňuje celá paleta zobrazovacích a funkčních metod. Vzhledem k širokému spektru lokalizací a klinických obrazů je diagnostika individuální. Základní zobrazovací metody: ultrasonografie, kontrastní ultrasonografie, výpočetní tomografie, magnetická rezonance, rentgenový snímek, endosonografie především k diagnostice nádorů pankreatu. Funkční zobrazovací metody s využitím radiofarmak: octeoscan, MIBG, DOPA, nově používáme pro vyšetření NET analoga somatostatinu značené ⁶⁸Ga (DOTATOC), pro níže diferencované nádory (NEC) FDG PET. Endoskopické metody především pro nádory GIT a plicní. Laboratorní metody: nespecifické markery CgA, NSE, specifické markery: podle typu nádoru: inzulin, proinzulin, gastrin, Diagnostické metody a terapeutické možnosti jsou často široké, indikace musí být racionální. V případě pochybností stanovení postupu v rámci týmu.</p> <p>6. Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin: Jde o širokou skupinu vzácných onemocnění, základem klasifikace je přesná histologie a rozsah nemoci stanovený podle TNM.</p> <p>7. Léčba dle klinického stadia: vybrané klinické jednotky Neuroendokrinní nádor appendixu: často náhodný nález při apendektomii (APPE). Menší než 2 cm: NET G1: APPE je dostačující výkon. Větší než 2 cm nebo hluboká mesoappendikální invaze > 3 mm (ENETS T2): pravostranná hemikolektomie. NET 1–2 cm (ENETS stage 2, UICC 1b): baze appendixu, R1 resekce, invaze meso-appendixu > 3 mm, grade 2 nebo angioinvaze: pravostranná hemikolektomie Neuroendokrinní neoplázie (NEN) žaludku Při určování léčebného postupu u NEN žaludku má zásadní význam správná klasifikace onemocnění, proto je uvedena podrobněji. V terapii se uplatňuje převážně léčba endoskopická a chirurgická. Až u pokročilých onemocnění je indikace k protinádorové farmakoterapii.</p>			
Vypracoval: MUDr. J. Tomášek, Ph.D. Platnost od: 01.11.2016 Datum aktualizace: 01.11.2017, 5.10.2020 Aktualizaci provedl: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.	Schválil: MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 7.



Masarykův onkologický ústav
Standard

SEKCE:
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA
Neuroendokrinní tumory

STRANA PROCEDURY:
2/6

Klasifikace NEN žaludku, charakteristiky

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

- Typ 1 – NEN vznikající v terénu achlorhydrie a chronické atrofické gastritidy (CAG) a hypergastrinémie.
- Typ 2 – NEN vznikající v souvislosti s odpovědí na hypergastrinémii a spojené se Zollinger-Ellisonovým syndromem (ZES)
- Typ 3 – NEN sporadické, bez jasných souvislostí.

Cave:

- NEN typu 1 a 2 jsou léze grade 1 a 2 a v nomenklatuře jim přísluší označení „NET“ (resp. „NET typu 1 a 2“.)
- NEN typu 3 je téměř vždy léze grade 3, a proto označení „NET“ užit nelze.
- Klasifikace NEN podle typů je klinická. Nelze zaměnit s klasifikací NEN podle gradingu, která je patologická. Byť NET typu 1 je nejčastěji grade 1, zatímco NET typu 2 je grade 1 i 2.

Tabulka 1: Přehled hlavních charakteristik NEN žaludku (Modifikace podle ENETS)

	NEN (NET) typu 1	NEN (NET) 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 ca, NEC)
Běžný rozměr Multiplicita Vzhled	< 1-2 cm 65 % vícečetné 78 % polypoidní	< 1-2 cm Vícečetné Polypoidní	> 2 cm Solitární Polypoidní, infiltrující, exulcerované
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 %

Vypracoval: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.
Platnost od: 01.11.2016
Datum aktualizace: 01.11.2017, 5.10.2020
Aktualizaci provedl: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.

Schválil:
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

NLPP 7.



Masarykův onkologický ústav
Standard

SEKCE:
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA
Neuroendokrinní tumory

STRANA PROCEDURY:
3/6

Tabulka 2: Zásady terapie NEN žaludku

Typ NET/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.
	T4N0-1 M0-1	Systémová léčba pokročilých onemocnění ^{d)}	Somatostatinová analoga* Chemoterapie	
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 ca G3	CDDP + etoposid

Komentář k tabulce 2:

- a) U miniaturních lézí o velikosti do 1 cm bez angioinvaze a gradingu 1 (Ki-67 do 2 %) indikována endoresekce 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

Vypracoval: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.
Platnost od: 01.11.2016
Datum aktualizace: 01.11.2017, 5.10.2020
Aktualizaci provedl: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.

Schválil:
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

NLPP 7.



předpokladem antiproliferativního efektu*. V dalších řadách terapie má efekt radioizotopová cílená terapie - PRRT (Peptide Receptor Radiation Therapy) a cílena biologická terapie (everolimus).

Neuroendokrinní nádory tenkého, tlustého střeva, rekta a pankreatu

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 cytoredukci, RFA, embolizaci nebo **chemoembolizaci jaterních metastáz. V přísně selektovaných případech může být zvažována transplantace** jater při vyloučení extrahepatálních metastáz a resekovaném primárním nádoru.

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

Analoga somatostatinu: 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 kont. 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.

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:

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 gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) 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.

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

V individuálních případech lze kombinovat podání analoga somatostatinu a interferonu alfa při rezistenci na některý z těchto léků. Na základě současných poznatků není interferon alfa obvykle vhodný do 1 linie léčby pokročilých neuroendokrinních nádorů, jeho místo je až v dalších liniích systémové léčby.

Systémová chemoterapie NET G1,G2

Streptozotocin, 5 - fluorouracil, dakarbazin, doxorubicin, kapecitabin, temozolomid a jejich kombinace. T. č. streptozotocin v ČR bez registrace, capecitabin 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.

Vypracoval: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.

Platnost od: 01.11.2016

Datum aktualizace: 01.11.2017, 5.10.2020

Aktualizaci provedl: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.

Schválil:

MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

NLPP 7.



Biologická léčba

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

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

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

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

Ve studii fáze III (Yao et al.) byla prokázána účinnost everolimu v dávce 10 mg oproti placebo v prodloužení času do progresse onemocnění 11 versus 4,6 měsíce [HR=0,35 (95% CI 0,27;0,45), p < 0,0001] u dobře nebo středně diferencovaných 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 předlčení chemoterapií, imunoterapií nebo analogy somatostatinu, nebyla ani vazba na grade nádoru.

8. Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modalitě léčby u každého podílejícího se oboru:

Jednotliví členové multioborového týmu v souladu se svou specializací v oboru.

9. Chemoterapeutické režimy:

Chemoterapie má použití především v případě neuroendokrinních karcinomů, kde se používá režim etoposid + cisplatina

5FU + streptozotocin (streptozotocin nutné žádat na individuální dovoz)

V případě NET lze použít režim CAPTEM.

Alternativou je dakarbazin v monoterapii.

Rozpis režimů viz Modrá kniha ČOS.

10. Doporučení sledování:

Intervaly přezkoušení zvažovat ve vztahu ke komorbiditám, věku pacienta a schopnosti absolvovat další terapii.

Zásady sledování NEN žaludku

NET žaludku 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. Při dyspepsii sledování hladin železa a vitamínu B12 k prevenci důsledků malabsorbce.
- Zobrazovací vyšetření nejsou indikována, riziko vzdálených metastáz je nízké.

NET žaludku typu 2:

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

Vypracoval: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.
Platnost od: 01.11.2016
Datum aktualizace: 01.11.2017, 5.10.2020
Aktualizaci provedl: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.

Schválil:
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

NLPP 7.



Masarykův onkologický ústav
Standard

SEKCE:
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA
Neuroendokrinní tumory

STRANA PROCEDURY:
6/6

NEC žaludku (NEN typu 3): sledování po resekci stejné jako u adenokarcinomu žaludku

NET pankreatu (pNET)

Po radikální resekci pNET G1 kontrola 1x ročně: UZ nebo CT břicha, marker CgA

Po radikální resekci pNET G2 kontrola za 3-6 měsíců po resekci (CT nebo UZ břicha), marker CgA, pak á 6-12 měsíců

V případě lokálně pokročilého nebo metastatického pNET volíme kontroly podle dynamiky růstu a způsobu terapie, obvykle 3-6 měsíců, při dlouhodobé stabilizaci může být interval i delší, sledovat jednou metodou – většinou CT. Laboratoř: CgA, při jaterních metastázách: enzymy jaterního souboru.

NET jejunu a ilea

Po kurativní resekci NET G1,G2 kontrola á 6-12 měsíců: CgA, ke zvážení HIOK v moči, CT do 5 let, pak 1x ročně ...UZ, CT jen podle klinické potřeby

Po nekurativních výkonech (ablace, embolizace, resekce) u NET G1 kontrola á 6 měsíců do 5 let, pak 1x ročně (CT, CgA, HIOK)

Po nekurativních výkonech NET G1,G2 (ablace, embolizace, resekce) u NET G2 a kurativních výkonech u NEC kontrola á 3-4 měsíce 2 roky, pak á 4- 6 měsíců do 5 let, pak 1x ročně.

11. Stanovení odpovědné osoby za sledování: kvalifikovaný klinický onkolog, pro časná stadia také gastroenterolog.

12. Literatura:

Modrá kniha České onkologické společnosti - dostupné na www.linkos.cz

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

Sedláčková E a kol.: Neuroendokrinní nádory, 375 s, Maxdorfjessenius 2016

Vypracoval: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.
Platnost od: 01.11.2016
Datum aktualizace: 01.11.2017, 5.10.2020
Aktualizaci provedl: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.

Schválil:
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:
NLPP 7.