



### 1. Epidemiologie:

Neuroendokrinní nádory (NEN) patří mezi vzácnější nádorová onemocnění. V evropské populaci se incidence pohybuje kolem 3-4/100000/rok, s lepší diagnostikou roste také incidence. Většina pacientů má dobrou prognózu přežití, proto je také prevalence desetinásobná proti incidenci 35–40/100000. Podle údajů NOR tvoří NEN asi 1,6 % všech zhoubných novotvarů.

### 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.

### 3. Histologie:

Významné je přesné histologické zařazení, podle potřeby je vhodné druhé čtení histologie. Pro přesné zařazení je nutné hodnocení mitotické a proliferační aktivity (index Ki-67). V případě NEN trávicího ústrojí je nutné používat WHO klasifikaci z roku 2010, jejímiž hlavními jednotkami jsou:

Neuroendokrinní tumor G1

Neuroendokrinní tumor G2

Neuroendokrinní karcinom (velkobuněčný, malobuněčný)

Smíšený adenoneuroendokrinní karcinom (MANEC)

### 4. Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán - ošetřující lékař či lékař s kompetencí.

### 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: octreoscan, MIBG, DOPA, pro nízce diferencované nádory 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.

### 6. Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:

Jde o širokou skupinu vzácných onemocnění, základem klasifikace je přesná histologie a rozsah nemoci stanovený podle TNM.

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

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

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 7**

**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 mesoappendixu > 3 mm, grade 2 nebo angioinvaze: pravostranná hemikolektomie

**Neuroendokrinní nádory žaludku, 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 cytoredukcí, 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 (Pozor: nemá stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění – podzim 2016)**

Antiproliferativní efekt analog somatostatinu byl prokázán u Sandostatinu LAR 30 mg (prodloužení TTP, dosažení SD a PR ve studii PROMID). Účinnost byla dokumentována jak u hormonálně funkčních, tak u nefunkčních nádorů.

Na základě této studie lze indikovat Sandostatin LAR 30 mg jako protinádorovou léčbu u pacientů s pokročilými neuroendokrinními nádory středního střeva (midgut) nebo neznámou lokalizací primárního nádoru, pokud je předpoklad, že origo je v oblasti midgut. Doporučená dávka přípravku Sandostatin LAR je 30 mg podávaných každé 4 týdny. Léčba přípravkem Sandostatin LAR za účelem kontroly nádoru by při absenci progresu nádoru měla pokračovat.

Antiproliferativní efekt přípravku Somatuline® Autogel® 120 mg byl prokázán v mezinárodní multicentrické studii CLARINET. Výsledky studie poukazují na signifikantní snížení rizika progresu onemocnění nebo smrti (PFS). Antiproliferativní efekt u lanreotidu byl potvrzen u pacientů s nefunkčními GEP NET grade G1, ale i G2

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

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

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 7**



(proliferační index Ki67 < 10 %), se střední ( $\leq 25$  %) a vysokou ( $> 25$  %) jaterní tumorózní náloží.

Na základě této studie lze indikovat Somatuline Autogel 120 jako protinádorovou léčbu 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 (hindgut), u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním.

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.

### 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.

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

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

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 7**



Ve studii fáze III (Yao et al.) 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.

**8. Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modality léčby u každého podílejícího se oboru:**  
Jednotlivý 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 – po schválení revizním lékařem.

Alternativou je dakarbazin v monoterapii.

Rozpis režimů viz Modrá kniha ČOS.

**10. Doporučení sledování:**

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

**NET žaludku typu 1:**

vysoké riziko lokální rekurence, medián doby do rekurence 24 měsíců.

GFS u pacientů s rekurencí á 12 měsíců

GFS u pacientů bez rekurence á 24 měsíců

Sledování CgA á 12 měsíců do 5 let

Při dyspepsii sledovat hladiny železa a vitamínu B12 k prevenci malabsorpce

**NET žaludku typu 2**

GFS á 12 měsíců

Sledování CgA á 12 měsíců

**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

Vypracoval: MUDr. J. Tomášek, Ph.D.

Platnost od: 01.11.2016

Datum aktualizace: 01.11.2017

Aktualizaci provedl:

MUDr. J. Tomášek, Ph.D.

Schválil:

MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 7**



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](http://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  
Aktualizaci provedl:  
MUDr. J. Tomášek, Ph.D.

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

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 7**