

Behandling af neuroendokrine gastrointestinale tumorer

Carsten Palnæs Hansen¹, Seppo Langer², Susanne Frevert³, Jann Mortensen⁴, Andreas Kjær⁴ & Ulrich Knigge¹

STATUSARTIKEL

Rigshospitalet,
1) Kirurgisk Klinik C,
2) Onkologisk Klinik,
3) Radiologisk Klinik
og Nuklearmedicinsk
Klinik, og
4) Københavns
Universitet, Det Sund-
hedsvidenskabelige
Fakultet

Blandt maligne tumorer i gastrointestinalkanalen og pancreas udgør de neuroendokrine (NET) omkring 2%. Incidensen har været stigende de seneste tre årtier, formentlig pga. større opmærksomhed omkring tumorerne og bedre diagnostik. Mere end 60% af patienterne med NET har dissemineret sygdom på diagnosetidspunktet. Tumorerne har meget varierende væksthastighed og kan ofte metastasere tidligt i forløbet (**Figur 1**). Den eksakte prognose er vanskelig at vurdere, da der er tale om en meget heterogen gruppe af tumorer. Uden metastaser er femårsoverlevelsen for patienter med tyndtarmstumorer (karcinoider) og nonfungerende pancreastumorer over 90%, mens lever- eller lymfeknudemetastaser reducerer femårsoverlevelsen til under 50%. På specialiserede centre for behandling af NET har overlevelsen hos patienter med dissemineret sygdom dog været stigende gennem det seneste tiår. Behandlingen er multimodal og afhænger af tumortype, stadie og symptomatologi [1, 2].

KIRURGISK BEHANDLING

Radikal kirurgi er aktuelt den eneste kurative behandling af maligne NET, men denne mulighed er kun til stede hos færre end 20% [3]. Trods radikal kirurgi ses recidiv hos op til 70% inden for 15 år. Der findes ikke opgørelser over recidivhyppighed i relation til de enkelte stadier.

Kriterierne for kirurgisk behandling er principielt de samme som for andre cancersygdomme. Elektiv kirurgisk intervention kan imidlertid også være indiceret, selv om det ikke sker i kurativt øjemed. Cyto-reduktiv kirurgi, hvor tumorbyrden mindskes, kan således være indiceret ved tryksymptomer, vanskeligt traktable endokrine symptomer, og i tilfælde hvor

effekten af onkologisk behandling kan optimeres som følge af en mindsket tumorbyrde. Lokalisationen af primærtumor er principielt ikke afgørende.

Særlige forhold gælder for kirurgi hos patienter med multipel endokrin neoplasi (MEN-1). Patienterne udvikler hyppigt synkron og metakron tumorer i duodenum og pancreas samt i andre endokrine organer. Tumorerne i duodenum og pancreas er ofte multiple, og muligheden for kurativ kirurgi er sjælden. Da risikoen for levermetastaser er relateret til tumorstørrelsen, bør tumorer > 3 centimeter resecceres uanset tilstedeværelsen af lymfeknudemetastaser [4], eftersom lymfeknudemetastaser ikke ned-sætter levetiden, hvad levermetastaser gør.

KIRURGISK BEHANDLING AF LEVERMETASTASER

Mere end 50% af patienter med maligne NET har levermetastaser på diagnosetidspunktet. Den prognostiske betydning heraf er væsentlig, idet femårsoverlevelsen hos disse patienter er mindre end 30-40% i forhold til en overlevelse på 70-80% hos patienter uden levermetastaser.

Kurativ eller cytoreduktiv kirurgi af levermetastaser er mulig hos færre end 20% af patienterne, hvis man ved cytoreduktiv kirurgi forstår resektion af mere end 60% af tumorbyrden. Ved cytoreduktiv kirurgi øges femårsoverlevelsen til omkring 60%, og endokrine eller lokale tryksymptomer forsvinder eller mindskes hos ca. 90% af patienterne for en medianperiode på 2-4 år [1, 5].

Ultralydsvejledt termal radiofrekvens (RF)-ablation af levermetastaser er den hyppigst benyttede ablationsteknik. Den udføres transkutant eller ved laparotomi, evt. i forbindelse med kirurgisk resektion af andre levermetastaser. Metoden kan anvendes ved metastaser, der er mindre end fem centimeter og et antal på under ti. RF-ablation mindsker de endokrine symptomer hos 70-90% af patienterne, men effekten på overlevelse er endnu uafklaret. RF-ablation er ikke et alternativ til kirurgisk R0-resektion.

Levertransplantation af patienter med levermetastaser er kontroversiel. Erfaringerne er fortsat sparsomme, og indgangskriterierne er vekslende. Symptomatisk effekt ses hos 90% med en femårsoverlevelse på ca. 70% for metastaser fra karcinoider, men recidiv forekommer hos alle, heraf 75% inden for fem år [6] (**Figur 2**).



FORKORTELSERLISTE

IFN- α = alfa-interferon
m-TOR = *mammalian target of rapamycin*
MEN-1 = multipel endokrin neoplasi
NET = neuroendokrin
PPI = protonpumpehæmmer
RF-ablation = radiofrekvensablation
SS-analoger = somatostatinanaloger
SSTR1-5 = somatostatatinreceptorer
VEGF = *vascular endothelial growth factor*

MEDICINSK BEHANDLING

Flertallet af patienterne behandles medicinsk. Formålet med behandlingen er symptomkontrol og tumorregression eller stabilisering. Behandlingen er ikke kurativ (Figur 3).

BIOTERAPI

Somatostatinanaloger

Neuroendokrine celler er karakteriseret ved ekspresion af somatostatinreceptorer (SSTR1-5). Specielt SSTR2 er opreguleret hos over 80% af NET. Receptorerne regulerer cellevækst og frisætning af bl.a. regulatoriske peptider. Somatostatinanaloger anvendes i den symptomatiske og antiproliferative behandling af NET. Octreotid (Sandostatin og Sandostatin-LAR) og lanreotid (Ipstyl-Autogel) har høj affinitet for SSTR2, men lavere affinitet for SSTR3 og SSTR5. Behandling med somatostatinanaloger halverer antallet af tilfælde med *flushing* og diarree hos 50-90% af patienterne. Hos patienter med fungerende tumorer i pancreas mindskes de endokrine symptomer hos mere end 50% [7]. Tumorreduktion ses hos under 10% og tumorstabilisering hos 35%. Resultaterne fra en nylig undersøgelse har desuden vist, at Sandostatin-LAR forlænger tiden til progression hos patienter med karcinoide tumorer [8].

Nye analoger er under afprøvning. Pasireotid (SOM 230) har høj affinitet for SSTR2, SSTR3 og SSTR5 og middelhøj affinitet for SSTR1. Dopastatin er en dopamin-somatostatin-ligand med høj affinitet for SSTR2 og dopamin D2-receptoren, som er opreguleret i en række tilfælde hos NET. Dopamin har som somatostatin en generelt hæmmende virkning på den neuroendokrine sekretion [9].

Interferon

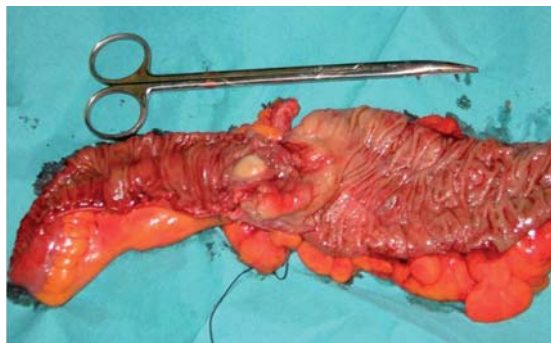
Alfa-interferon (IFN- α) er første valg i terapien af metastaserende tyndtarmskarcinoider med lavt proliferationsindeks (MIB-1 < 5-10%). IFN- α hæmmer tumorcellevækst, tumorangiogenese og stimulerer cytotoxiske T-celler. Tumorreduktion ses hos 10-20% og tumorstabilisering hos 35% af patienterne med en responsvarighed på 32 måneder. Effekt på endokrine symptomer ses hos ca. 30% [10].

KEMOTERAPI

Tostoterapi med streptozotocin og 5-fluorouracil eller doxorubicin anvendes primært til metastaserende neuroendokrine pancreastumorer, og medfører tumorreduktion hos 15-40% af patienterne med en responsvarighed på op til 1,5 år [11, 12]. Behandlingen anvendes desuden til andre NET med et proliferationsindeks mellem 10 og 20%, hvorimod der ikke er vist overbevisende effekt i behandlingen af karcino-

FIGUR 1

Terminal ileum med neuroendokrin tumor (karcinoid).



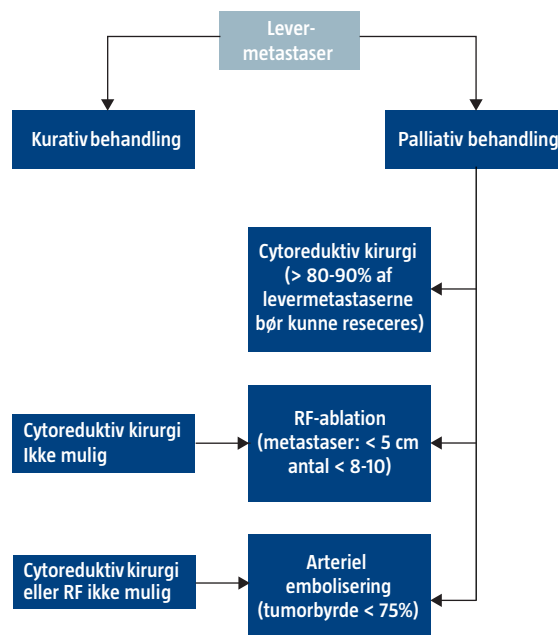
ider med lavere proliferationsindeks [13]. NET med proliferationsindeks, der er større end 20%, behandles med etoposid og cis- eller carboplatin.

Det alkylende *prodrug* temozolomid anvendes som anden eller tredje linjebehandling af metastaserende NET-tumorer med proliferationsindeks, der er større end 15%. Temozolomid synes at have bedre effekt på NET med lav ekspresion af DNA-reparationsenzymet O-6-methylguanin-DNA-methyltransferase, der inducerer tumorresistens mod alkylende cytostatika [14].

Temozolomid administreret som monoterapi eller i kombination med thalidomid er vist at have en

FIGUR 2

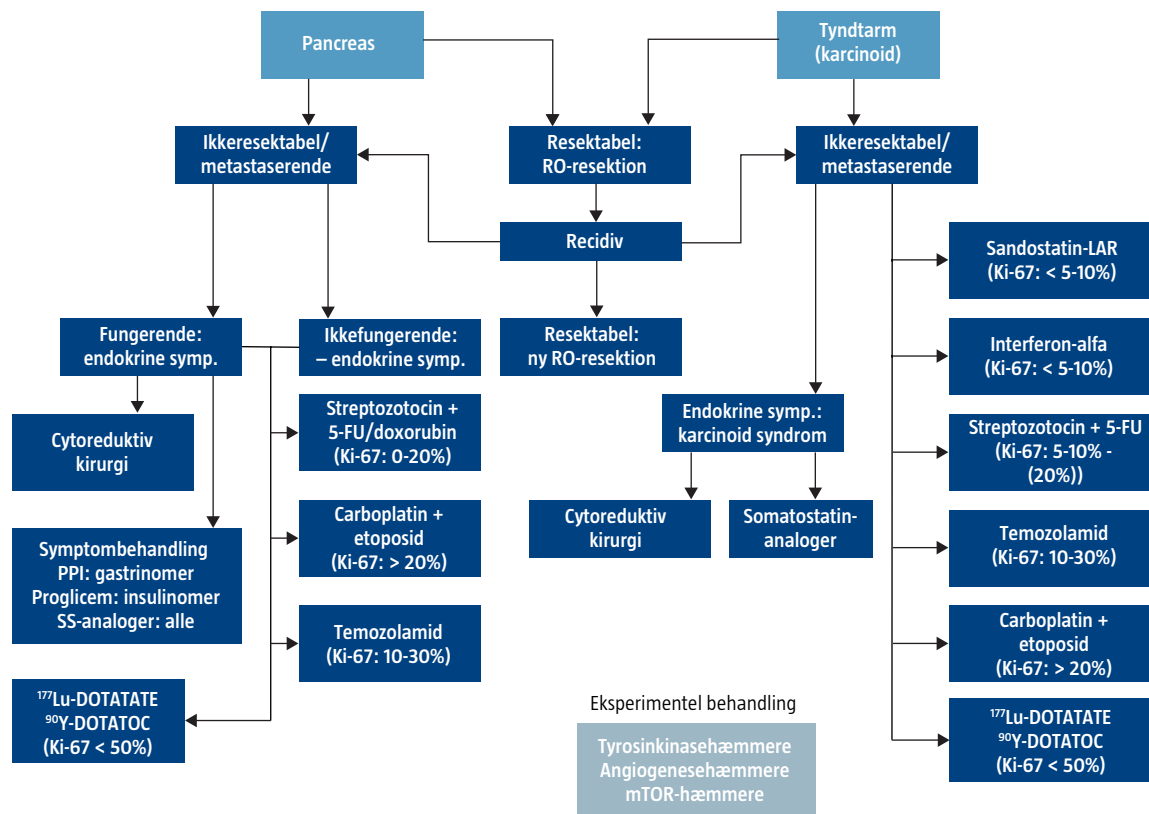
Algoritme for interventionsbehandling af neuroendokrine levermetastaser.



RF-ablation = radiofrekvensablation

FIGUR 3

Algoritme for behandling af lokaliserede og metastaserende neuroendokrine tumorer.



FU = fluorouracil
mTOR = mammalian target of rapamycin
PPI = protonpumpehæmmer
SS-analoger = somatostatinanaloger

tumorreducerende effekt på 14-25% ved progression. Den bedste effekt er observeret ved behandling af NET i pancreas, hvor temozolomid i kombination med capecitabin havde et tumorrespons på over 60% [15].

EKSTERN STRÅLETERAPI

Ekstern røntgenbestråling af neuroendokrine tumorer eller metastaser kan anvendes palliativt mod smerter eller ved medullært tværsnitssyndrom.

RADIONUKLIDBEHANDLING

De radioaktivt mærkede somatostatinanaloger



FAKTABOKS

Kurativ kirurgisk behandling er mulig hos 20%.

Cytoreduktiv kirurgi øger femårsoverlevelsen til 60%.

Medicinsk palliativ behandling omfatter bioterapi, kemoterapi og radionuklidbehandling.

⁹⁰Yttrium-DOTATOC og ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE anvendes i behandling af NET med høj ekspression af SSTR2 vurderet ved octreotidskintigrafi. For at behandlingen er effektiv, skal optagelsen af radionuklidene i tumor være højere end den fysiologiske optagelse i leveren. Tumorreduktion ses hos 20-30% og tumorstabilisering hos 50-65% med en responsvarighed op til 3-4 år [16].

INTERVENTIONS RADIOLOGI

Neuroendokrine levermetastaser får primært deres blodforsyning fra arteria hepatica. Embolisering af grene fra arterien gennem transinguinal adgang har palliativ effekt hos patienter med multiple levermetastaser, hvor kirurgi eller RF-behandling ikke er mulig. Behandlingen kan udføres som kemoembolisering forudgået intraarteriel injektion af cytostatika som streptozotocin, 5-fluorouracil og doxorubicin. Behandlingen kan gentages, men er kontraindiceret ved portal trombose og leverinsufficiens. Symptomatisk respons indtræder hos 50-90% med en varighed på 1-2 år. Metastaserreduktion ses hos 25-80%, og fem-

årsoverlevelsen er på omkring 50% [17]. De bedste resultater ses hos patienter med metastaser fra tyndtarmskarcinoider.

MÅLRETET MOLEKYLÆR TUMORTERAPI

Neuroendokrine tumorer har en øget ekspresion af proangiogenetiske molekyler, bl.a. *vascular endothelial growth factor* (VEGF) og receptorer for epidermal og insulin-like growth factor. Desuden findes en øget signaltransduktion via den intracellulære *mammalian target of rapamycin* (mTOR)-kinase, der sammen med somatostatinreceptorerne har central betydning for regulationen af cellernes proliferation. Nye behandlinger i form af målrettet molekyler terapi, der er rettet specifikt mod en række ligander, receptorer og intracellulære signalveje, er foreløbig afprøvet i fase II-studier, og fase III-studier er undervejs.

Tyrosinkinasehæmmeren sunitinib og bevacizumab, der er et antistof mod VEGF, har i kombination med octreotid vist øget et progressionsfrit interval [18, 20].

Desuden har kombination med mTOR-hæmmeren everolimus og octreotid vist en synergistisk effekt i hæmning af tumorprogression [19].

KONTROL

Metastaserende maligne NET bør følges livslangt på specialiserede centre. Også radikalt opererede NET bør følges livslangt, idet recidiv kan forekomme op til 15-20 år efter radikal operation. Den europæiske neuroendokrine tumorgruppe ENETS's krav til specialiserede centre er henvisning af mindst 60 nye patienter om året. Rigshospitalet modtager årligt mere end 120 nyhenviste patienter.

KORRESPONDANCE: Carsten Palnæs Hansen, Kirurgisk Klinik C, Rigshospitalet, 2100 København Ø. E-mail: city@oncable.dk

ANTAGET: 26. januar 2010

FØRST PÅ NETTET: 19. april 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- de Herder WW, O'Toole D, Rindi G et al. ENETS consensus guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Neuroendocrinol* 2008;87:1-63.
- de Herder WW, O'Toole D, Rindi G et al. ENETS consensus guidelines for management of patients with digestive neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinol* 2006;84:151-216.
- Ahlman H, Wängberg B, Jansson S. Interventional treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000;62(suppl 1):59-68.
- Norton JA, Fraker DL, Alexander HR. Comparison of surgical results in patients with advanced and limited disease with multiple endocrine neoplasia type I and Zollinger Ellison syndrome. *Ann Surg* 2001;234:495-506.
- Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:231-42.
- Florman S, Toure B, Kim L et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg* 2004;8:208-12.
- Plöckinger U, Wiedenmann B. Neuroendocrine tumors. *Biotherapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21:145-62.
- Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study of the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report of the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4508.
- Oberg K. Somatostatin analog octreotide LAR in gastro-entero-pancreatic tumors. *Expert Rev Anticancer Ther Expert* 2009;9:557-66.
- Oberg K, Ferone D, Kaltsas G. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Biotherapy. *Neuroendocrinol* 2009;90:209-13.
- Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:753-81.
- Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P. Fluorouracil, doxorubicin and streptozotocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2004;22:4762-71.
- Sun W, Lipsitz S, Catalano P et al. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozotocin or decarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* 2005;23:4897-4904.
- Kulke MH, Jason LH, Frauenhofer C et al. O⁶-Methylguanin DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15:338-45.
- Chan J, Kulke MH. Progress in the treatment of neuroendocrine tumors. *Curr Oncol Rep* 2009;11:193-9.
- Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analogue [117Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124-30.
- Gupta S, Yao J, Ahrar K et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: The MD Anderson experience. *Cancer J* 2003;9:261-7.
- Yao JC, Phan A, Hoff PM et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha 2b. *J Clin Oncol* 2008;26:1316-23.
- Yao JC, Phan AT, Chang DZ 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;26:4311-8.
- Kulke MH. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: a role for targeted therapies? *Endocr Relat Cancer* 2007;14:207-19.



RETTELSE

Brystkræftkirurgi i Danmark

(Ugeskr Læger 2010;172:2836-9)

Vedrørende artiklen »Brystkræftkirurgi i Danmark«, der er publiceret i Ugeskrift for Læger (2010;172:2836-9). I resultatafsnittet var sætning »Andelen af brystbevarende operationer varierer mellem de forskellige institutioner fra ca. 30% til 50% af det samlede antal operationer« forkert. Det korrekte tal er fra 50% til 70%.

Niels Kroman