

A neuroendokrin tumorok gyógyszeres kezelése

Tóth Miklós dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A szerző áttekinti a neuroendokrin daganatoknak az utóbbi években jelentősen kibővült gyógyszeres kezelési lehetőségeit. Tárgyalja azokat a legfontosabb szempontokat, amelyeket a gyógyszeres kezelési terv kialakításakor figyelembe kell venni. Gyógyszeres kezelést rendszerint az előrehaladott stádiumú daganatoknál, valamint a hormontútermeléssel járó esetekben alkalmaznak. A szomatostatinanalogokkal 25 éve kezelik a hormontútermelő daganatos, köztük a carcinoid szindrómás betegeket. Egyre több bizonyíték van arra is, hogy a szomatostatinanalogok daganatellenes hatással is bírnak, különösen a vékonybél-eredetű, valamint feltételezhetően a pancreaskiindulású jól differenciált (G1/G2) daganatok esetében. Csaknem azonos az indikációs területe az interferonoknak. Jól meghatározható esetekben a citosztatikus kemoterápiának változatlanul helye van ezeknek a daganatoknak a kezelésében. A G1/G2 fokozatú, progresszív pancreas neuroendokrin daganatok esetében streptozotocin- és újabban temozolomid alapú kemoterápia alkalmazható. A G3 neuroendokrin carcinomákban ciszplatin-etopozid kombináció javasolt. A közel-múltban két új célzott gyógyszert, az emlős rapamycin célpont everolimust és a kombinált tirozinkináz-gátló sunitinibet törzskönyvezték a G1/G2 pancreas neuroendokrin daganatok kezelésére. A szerző összegzi a legújabb gyógyszeres kezelési ajánlásokat és algoritmusokat. Röviden bemutatja azokat a fejlesztés alatt álló molekulákat, amelyek további reményt nyújtanak a neuroendokrin daganatok kezelésében. *Orv. Hetil.*, 2013, *154*, 1556–1564.

Kulcsszavak: neuroendokrin daganatok, szomatostatinanalogok, célzott kezelés, gyógyszerterápia megválasztása

Medical treatment of neuroendocrine tumours

The author aims to review the established medical treatment options of neuroendocrine tumours, which have expanded greatly in recent years and present the most important aspects to be considered in planning patients' management. Medical treatment is usually considered in advanced stages of these tumours, as well as in cases of hormone overproduction. Somatostatin analogues have been known to be effective in alleviating hormone excess syndromes, especially carcinoid syndrome for the past 25 years. There is a convincing evidence that the somatostatin analogue octreotide is useful as an antitumor agent, at least in well-differentiated small intestinal neuroendocrine tumours and probably also in those of pancreatic origin. Interferons may be also used and the indications for their use may be almost the same. Optimal patient selection is mandatory for the use of cytotoxic chemotherapy. Streptozotocin- and, recently, temozolomide-based chemotherapies should be considered in progressive phases of well differentiated (G1/G2) pancreatic neuroendocrine tumours. A cisplatin-etoposide combination is the first choice for the treatment of G3 neuroendocrine carcinomas of any origin. Recently, the mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus and the combined tyrosine kinase inhibitor sunitinib were registered for the treatment of G1/G2 pancreatic neuroendocrine tumours. The most recent drug treatment recommendations and therapeutic algorithms to improve systemic therapy in patients with neuroendocrine tumours are summarized and novel drug candidates with particular potential for future management of these tumours are outlined. *Orv. Hetil.*, 2013, *154*, 1556–1564.

Keywords: neuroendocrine tumours, somatostatin analogues, targeted treatment, choice of drug therapy

(Beérkezett: 2013. augusztus 16.; elfogadva: 2013. augusztus 18.)

A szerkesztőség felkérésére készült közlemény.

Rövidítések

ENETS = European Neuroendocrine Tumor Society; ESMO = European Society for Medical Oncology; FGF = fibroblast-növekedési faktor; HIF = hypoxiával indukálható faktor; MGMT = metilguanin-DNS metiltranszferáz; NANETS = North American Neuroendocrine Tumor Society; PDGFR = thrombocytaredetű növekedési faktor receptor; PRRT = peptidreceptor-radioterápia; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors; VEGF = vascularis endothelialis növekedési faktor

A neuroendokrin daganatok biológiája, patológiája, osztályozása és kezelése hosszú évek óta változatlanul a szakmai érdeklődés előterében áll. A jelen közlemény aktualitását nemcsak az adja, hogy immár negyed százada alkalmazunk szomatostatinanalógokat ezeknek a daganatoknak a kezelésére, hanem az is, hogy az elmúlt három évben gyökeres változásoknak vagyunk részesei mind a neuroendokrin daganatok osztályozása, mind az új gyógyszerek és egyéb kezelési modalitások megjelenése tekintetében. Az új patológiai osztályozás – beleértve ezen daganatok vadonatúj TNM- és stádiumbeszétését is – és az új célzott gyógyszeres kezelési lehetőségek szükségyszerűen átrendezik a terápiás algoritmusokat. Mindez indokolja, hogy az elmúlt években magyarul megjelent összefoglaló közleményeket [1, 2, 3] időről időre újabbak kövessék.

Az 1. táblázatban rendszereztük azokat a kezelési lehetőségeket, amelyek jelenleg rendelkezésünkre állnak a neuroendokrin daganatok kezelésére. Az egyes kezelési lehetőségek közötti választást döntően az alábbi tényezők határozzák meg: 1. a daganat típusa, értve ez alatt a daganat kiindulás helyét, differenciáltságát és proliferációs aktivitását, 2. a daganatos betegség stádiuma,

1. táblázat | Neuroendokrin daganatok kezelési lehetőségei

Sebészi kezelés
Kuratív műtét Daganattömeg megkisebbitése (debulking) Májtranszplantáció
Nem sebészi ablatív eljárások
Rádiófrekvenciás ablatio Májáttétek szelektív embolisatiója/chemoembolisatiója Májáttétek szelektív radioembolisatiója
Gyógyszeres kezelés
Biológiai kezelés: Szomatostatinanalógok Interferon Kemoterápia Célzott gyógyszeres kezelés
Sugárkezelés
Célzott sugárkezelés: Peptidreceptor-radioterápia – PRRT/DOTATOC ¹³¹ I-MIBG izotópkezelés Külső sugárkezelés (csont-, központi idegrendszeri áttétek)

3. a daganat hormonális aktivitása. Az utóbbi években kritikus tömeget elérő klinikai megfigyelések hívták fel arra a figyelmet, hogy a neuroendokrin daganatok igen heterogén csoportot képeznek. A heterogenitásnak első fontos eleme a daganat kiindulási helye. Ma már nem elégedhetünk meg a neuroendokrin daganatok hagyományos, kiindulási hely szerinti előbél, középbél, utóbél szerinti csoportosításával. Az egyes szervekben a neuroendokrin sejteket és a belőlük kialakuló daganatokat specifikus sejt felszíni receptorok, specifikus transzkripciós faktorok, specifikus szekréciós termékek stb. jellemzik [4, 5]. Mindez indokolja, hogy az új terápiás készítmények hatékonyságát kiindulási szervenként kell külön-külön ismerni és értékelni. A klinikai gyógyszervizsgálatokban ezeket a daganatokat jelenleg legtöbbször pancreas- és nem pancreaskiindulásúakra osztják; az utóbbi csoportba legnagyobb arányban a vékonybél-eredetű daganatok kerülnek. A különböző gyógyszerek hatékonyságával kapcsolatban a legtöbb adat a pancreas és a vékonybél neuroendokrin daganataira vonatkozik. Alig-alig vagy egyáltalán nem rendelkezünk kellő információval a mellkasból, a vastagbelekből kiinduló, szintén nem ritka neuroendokrin daganatok kezelésére vonatkozóan.

A neuroendokrin daganatok végleges gyógyítását mind a mai napig csak az idejekorán megtörtént sebészi beavatkozás, a daganat teljes eltávolítása biztosíthatja. A legtöbb gyógyszeres kezelési eljárás – eltekintve a kemoterápiától – csak ritkán eredményez daganatremissziót [6]. A jelen közlemény célja, hogy bemutassuk és a gyakorló orvos szempontjából rendszerezzük azokat az ismereteket, amelyek az előrehaladott neuroendokrin tumorok daganatellenes gyógyszeres kezelésének megtervezéséhez, az egyes terápiás lehetőségek közötti helyes választáshoz szükségesek. A kézirat elkészítését nagyban alapozták meg a különböző európai és észak-amerikai neuroendokrin daganatos betegségekkel foglalkozó tudományos szervezetek elmúlt években megjelent irányelvei és ajánlásai (European Neuroendocrine Tumor Society – ENETS, North American Neuroendocrine Tumor Society – NANETS, European Society for Medical Oncology – ESMO, Nordic Guidelines, UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society) [7, 8, 9, 10, 11]. Hely hiányában alig foglalkozunk az egyéb szisztémás (például peptidreceptor-radioterápia – PRRT) vagy az áttétes májdaganatok kezelését célzó lokális kezelési eljárásokkal, továbbá a hormontúltermelés okozta specifikus endokrin szindrómák kezelési lehetőségeivel.

Az előrehaladott neuroendokrin daganatok gyógyszeres kezelése

Az előrehaladott neuroendokrin daganatos betegek gyógyszeres kezelésének megtervezésekor elsődrendű fontosságú a betegség várható prognózisának a megítélése. A sok ismert prognosztikai tényező között a legfontosabb a daganat proliferációs aktivitásának az ismerete.

2. táblázat | Neuroendokrin daganatos betegek legfontosabb prognosztikai tényezői [46, 48, 49]

Prognosztikai tényező	Kedvező	Kedvezőtlen	Megjegyzés
Ki-67-index	Alacsony	Magas	Határ vonal iNET esetén: 10%
Szöveti differenciáltság	Jó/közepes	Roszs	
Primer tumor eltávolításra került?	Igen	Nem	Vékonybél
Életkor	Fiatalabb	Idősebb	
Nem	Nő	Férfi	
Májáttétek megjelenése	Gócos	Diffúz	
Májáttétek száma	Kevés	Sok	
Májáttét észlelésének időpontja	Betegkövetés során	Diagnózis felállításakor	
Májáttét növekedési üteme	Lassú	Gyors	
Májon kívüli áttét	Nincs	Van	
Ectopiás Cushing-szindróma	Nincs	Van	
Carcinoid szindróma	Nincs	Van	
Carcinoid szívbetegség	Nincs	Van	
Alkalikus foszfatáz	Normális	Magas	
Kiindulási CgA	Normális/ enyhén emelkedett	Magas	Határ vonal iNET esetén: ref. tartomány felső határának hatszorosa
CgA változása kezelés során	Csökken	Változatlan	
Daganat kiindulási helye	Vékonybél	Hasnyálmirigy	

iNET = vékonybél-eredetű neuroendokrin tumor.

A 2. táblázatban – a teljesség igénye nélkül – rendszerezük a neuroendokrin daganatok mai tudásunk szerinti legfontosabb prognosztikai tényezőit.

Szomatostatinanalógok

A natív szomatostatin kétperces felezési ideje hosszú ideig gátja volt a szomatostatin terápiás alkalmazásának, ez tette szükségessé a szomatostatinanalógok kifejlesztését. A szomatostatinanalógokat 25 éve alkalmazzuk a neuroendokrin daganatok kezelésében. A klinikai tapasztalat a kezdetektől fogva egyértelművé tette, hogy a hormontúltermeléssel összefüggő tüneteket a szomatostatinanalóg-kezelés igen jól befolyásolja, gyakran megszünteti. Standard dózísú szomatostatinanalóg-kezeléssel a neuroendokrin daganatok okozta hormonális tünetek az esetek kétharmadában javulnak vagy megszűnnek. A betegek 79%-ában a daganatos betegség stabilizálódik, remisszió azonban csak ritkán fordul elő. Ma két, tartós hatású szomatostatinanalóg-készítmény áll rendelkezésünkre. Az octreotidot négyhetente, im. adjuk, 20–30 mg dózisban, a lanreotid autogélt szintén négyhetente, sc. adjuk, 90–120 mg adagban [12]. A standard dózísú szomatostatinanalóg nem kellő hatásossága esetén a havi dózis vagy az adagolási gyakoriság emelhető.

A szomatostatinanalóg-kezelés gyakran okoz – a kezelés felfüggesztését csak ritkán szükségessé tevő – mellékhatásokat. A leggyakoribbak: hasi diszkomfort,

meteorismus, zsíros széklet. A képződő epe lithogen, a kolecisztokininszekréció csökken, ezért a betegek akár 60%-ában is epekő képződik. Amennyiben hasi műtetre kerül sor – és a szomatostatinanalóg-kezelést hosszú távra tervezzük –, mérlegelni kell a profilaktikus cholecystectomiát is [13, 14]. A steatorrhoeát hasnyálmirigyenzim-pótlás szüntetheti. Csökken a parietalis sejtek intrinszikfaktor-termelése, emiatt anaemizálódhat a beteg, ezért időnként B₁₂-vitamin-meghatározás, szérumb₁₂-vitaminnal történő kezelés javasolt [15].

Számos in vitro, illetve egyéb preklinikai vizsgálat utalt arra, hogy a szomatostatinanalóg-kezelésnek daganatellenes hatása is lehet, azonban a bizonyító erejű humán klinikai adatokra egészen 2009-ig kellett várni [16]. Ekkor közölték a neuroendokrin daganatos betegeken végzett első placebokontrollált klinikai tanulmány, a PROMID vizsgálat eredményeit [16]. Ebben igazolást nyert, hogy a vékonybél-kiindulású, jól differenciált neuroendokrin daganatos, májjáttétekkel bíró betegek esetében a havonta adott 30 mg octreotid LAR kezelés tumornövekedést gátló hatással bír. A progressziómentes túlélés az aktív csoportban 14,3 hónap, a placebo csoportban hat hónap volt. A vizsgálat fontos megállapításai közé tartozik, hogy 1. az octreotid a hormontermelő és a hormonálisan inaktív vékonybél neuroendokrin tumorokban egyformán hatékony; az octreotid hatása kedvezőbb azoknál a betegeknél, akiknek 2. a primer tumort eltávolították, és 3. akiknél a vizsgálat kezdetén a máj tumoros infiltrációja 10%-nál kisebb volt. A PROMID

vizsgálat eredményeként széles körű elfogadást nyert, hogy az octreotid az elsőként választandó készítmény nemcsak a hormonálisan aktív, hanem a nem funkcionáló vékonybél-eredetű G1/G2 neuroendokrin daganatokban is [14].

A PROMID vizsgálathoz hasonló prospektív, randomizált vizsgálatot pancreas neuroendokrin daganatos betegekben nem végeztek. Egy 2013-ban megjelent, a berlini Charité kórházból származó retrospektív tanulmányban 43 pancreas neuroendokrin daganatos beteg első vonalbeli octreotid LAR kezelésének eredményeit ismertették [17]. A betegek közel felének volt hormonálisan aktív a daganata, túlnyomó többségük IV-es stádiumú volt. Az átlagosan 20 hónapig (2–81 hónap; medián 13 hónap) monoterápiában folyó octreotidkezelés mellett RECIST szerinti értékelés alapján a progressziómentes túlélés 13 hónap, az összesített túlélés 98 hónap volt. A szerzők a vizsgálat egyik fontos korlátjaként értékelik, hogy a betegek jelentős részénél a diagnózis felállítását követően azonnal elkezdődött az octreotidkezelés, és így nem lehetett pontosan megállapítani, hogy a betegség stabil vagy progresszív fázisban volt-e [17]. A tartós lanreotid antiproliferatív hatásának felmérését célzó CLARINET vizsgálat eredményei 2013-ban várhatók.

A hormonszekréció gátlása céljából indított szomatostatinanalog kezelésnek nem előfeltétele a szomatostatinszintvizsgálat elvégzése, illetve annak pozitív eredménye. Nagy tumortömeeggel járó betegség esetén daganatnövekedés gátlása céljából azonban csak akkor adunk szomatostatinanalogot, ha a szomatostatinszintvizsgálat pozitív. Metasztatikus G3 neuroendokrin carcinómában daganatnövekedés gátlása céljából nem adunk szomatostatinanalogot. Sikeresen operált (R0/R1 reszekció) G1-G2 neuroendokrin daganatos betegek szomatostatinanalog-kezelésére nincs adat, szomatostatinanalogot adjuvánsan nem adunk [12].

A pasireotid egy új típusú szomatostatinanalog, ami az octreotid hatásmechanizmusától abban különbözik, hogy – az octreotidtól eltérően – nagy affinitással kötődik az 5-ös típusú szomatostatinszintvizsgáló receptorokhoz is (SSTR5). A pasireotid ezen tulajdonsága miatt várhatóan jó terápiás effektussal lesz alkalmazható azoknál a daganatoknál, amelyek SSTR2-t nem, vagy csak kis densitásban fejeznek ki, viszont nagy a sejtfelszíni SSTR5-sűrűségük. A pasireotidot elsőként a hypophysis ACTH-termelő daganatainak kezelésére törzskönyvezték [18], de ígéretes vizsgálatok folynak acromegalia és gastro-intestinalis neuroendokrin daganatok területén is. A gyomor-bél rendszeri neuroendokrin daganatok közül a pasireotid hatékonyságát elsőként olyan carcinoid szindrómás betegekben vizsgálták, akiknek a carcinoid szindrómája octreotidra rezisztens volt. Ezen betegek 27%-ánál napi kétszeri, 600–900 µg pasireotid sc. adásával mind a hasmenést, mind pedig a flusht sikerült megszüntetni [19].

Interferonkezelés

Az interferonok specifikus sejtfelszíni receptorokhoz kötődnek és így számos intracelluláris jelátviteli utonalat befolyásolnak, közülük is legfontosabbnak a JAK-STAT út vonal aktivációja látszik [20]. Hatásuk sokrétű: 1. a sejtciklust a G0-G1 átmenetben blokkolják, 2. csökkentik a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) és a VEGF receptorának expresszióját és így gátolják az intratumoralis angiogenezist, 3. stimulálják a T-sejtes immunválaszt, 4. fokozzák a szomatostatinszintvizsgáló receptorok sejtfelszíni expresszióját [21].

Kellő statisztikai erővel bíró, randomizált klinikai vizsgálat interferonnal neuroendokrin daganatos betegekben mind a mai napig nem történt, így hatékonyságát felmérni nem lehet [15]. Az interferonkezelés mellékhatásai gyakoribbak, mint a szomatostatinanalogoké. A kezelés első öt napjában a betegek 80%-ában influenzaszerű tünetek alakulnak ki, amelyek acetaminophen adásával mérsékelhetők. Gyakori a krónikus fáradtság szindróma, akár az anorexiáig fokozódó testsúlycsökkenés és a depresszió. A hematológiai toxicitás jeleként a betegek 18–30%-ában anaemia, thrombocytopenia és leukocytopenia lép fel [22]. Szomatostatinanalogra rezisztens hormonális tünetek, továbbá szomatostatinanalog mellett progrediáló daganatok esetén érdemes kiegészíteni a szomatostatinanalogot interferonnal. A carcinoid szindróma hormonális tüneteit a betegek 30–70%-ában megszünteti, érdekes módon a flusht jobban mérsékli, mint a hasmenést. Az alfa-interferon adagja hetente három-öt alkalommal napi 1,5–5,0 ME, egy másik ajánlás szerint hetente három-hét napon át 3–6 ME. A dózis addig emelendő, amíg a fehérvérsejtszám 3,0 G/l alá nem csökken. Rendszerint jobban tolerálják a betegek, ha lefekvés előtt adják be az interferont [13]. A neuroendokrin daganatok kezelésére még nem törzskönyveztetett pegilált interferon-alfa adagja hetente egyszer 80–150 µg [12].

Neuroendokrin daganatos betegnél érdemes az interferonkezelést alkalmazni, ha 1. lassan progrediáló G1 daganatról van szó, 2. szomatostatinszintvizsgálat negatív. Érdemes interferonnal kiegészíteni a korábban elkezdett szomatostatinanalog-kezelést, ha a szomatostatinanaloggal kezelt beteg 1. daganata progrediál vagy 2. a hormonális tünetek nem kellően uralhatók [12].

Kemoterápia

Pancreaseredetű neuroendokrin daganatban a streptozotocin 5-fluorouracillal vagy doxorubicinnel kombinálva báziskezelés, irodalmi adatok szerint az objektív válasz gyakorisága 40% körüli [12]. Egy 2004-ben publikált retrospektív tanulmányban a RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) szerint értékelt kezelési eredmények a következők voltak: tumorválasz: 39%, a válasz átlagos tartama: 9,3 hónap, kétéves prog-

ressziómentes túlélés: 41%, kétéves összesített túlélés: 74% [23]. Vékonybél neuroendokrin daganatokban ennél jóval ritkább (10% körüli) az objektív válasz, emiatt vékonybél neuroendokrin daganatokban hagyományos kemoterápia csak kivételes esetben kerül alkalmazásra (rosszul differenciált G3 neuroendokrin carcinoma, szokatlanul gyorsan növekvő daganat) [14].

Egyre több vizsgálat támasztja alá a temozolomid hatékonyságát. A temozolomid jól tolerálható, szájon át szedhető alkilálószer, aminek aktív metabolitja – hasonlóan a dacarbazinhoz (DTIC) – a metil-triazenimidazol-carboxamid (MTIC) [24]. A hasnyálmirigy-eredetű neuroendokrin daganatokban gyakran nem expresszálódik a DNS-t az O6 pozícióban metiláló metilguanin-DNS-metiltransferáz (MGMT), ezért a pancreas neuroendokrin daganatai gyakrabban és jobban reagálnak temozolomidkezelésre, mint a vékonybél-eredetűek [25]. Az önmagában is hatékonynak bizonyult temozolomid hatását a capecitabin szinergista módon fokozza, amit azzal magyaráznak, hogy a capecitabin csökkenti az MGMT-aktivitást, és ezáltal fokozza a temozolomid hatását [26, 27, 28]. Korábban szisztémás kemoterápiában nem részesült, jól vagy közepesen differenciált pancreas neuroendokrin daganatos betegeken capecitabinnal kombinált temozolomidkezelés eredményeként a betegek 70%-ában észleltek objektív radiológiai választ. Az átlagos progressziómentes túlélés 18 hónap, a 3–4. fokozatú mellékhatások gyakorisága 12% volt [28]. Ezt a kombinációt eredményesen alkalmazták rosszul differenciált neuroendokrin daganatokban, még ciszplatin-etopozid után másodvonalon is [29].

A hagyományos kemoterápiás készítmények gyakoribb és súlyosabb mellékhatásai miatt nincs teljes egyetértés abban a vonatkozásban, hogy a jól differenciált (G1–G2) pancreas neuroendokrin daganatokban mikor érdemes kemoterápiás kezelést indítani. Alacsony proliferációs index esetén kemoterápiától nem várhatunk érdemi daganatellenes hatást [30]. Kemoterápia javasolható, ha 1. a szomatostatinanalóg, illetve interferonkezelés (már) nem eredményes, 2. a daganat gyorsan növekszik, 3. nagy a tumortömeg, és a beteg ezzel összefüggésbe hozhatóan panaszos, 4. a klinikai jelek rossz prognózist sugallnak (csont-, illetve egyéb extrahepaticus áttétek mutathatók ki) [9, 12, 31, 32], továbbá, ha 5. a Ki-67-index >10% [33]. Kemoterápia indokolt továbbá minden neuroendokrin carcinomás (G3) beteg esetében, az első választandó kezelés a ciszplatin-etopozid kombináció [12].

Számos egyéb, hagyományos és újabb kemoterápiás készítményt (például gemcitabin, irinotecan, paclitaxel) teszteltek neuroendokrin daganatos betegeken, rendszerint igen csekély eredménnyel [33].

Everolimus

Az mTOR-jelátviteli útvonal számos egyéb jelátviteli útvonal integrálásával kiemelt fontosságú szerepet játszik a

sejtproliferáció, az angiogenesis és a sejtmetabolizmus szabályozásában [34]. Az mTOR-útvonal kiemelt jelentőségét jelzi az a tény is, hogy számos, az mTOR-rendszer aktivitását befolyásoló genetikai hiba okozta örökklődő betegségnek részjelensége a pancreasban kialakuló neuroendokrin daganat (multiplex endokrin neoplasia 1-es típusa, sclerosis tuberosa, neurofibromatosis 1-es típusa, von Hippel–Lindau-szindróma).

A neuroendokrin daganatok közül elsőként a pancreas-eredetűekben igazolták az everolimus hatékonyságát, törzskönyvi engedéllyel ebben az indikációban rendelkezik. Az everolimus a progressziómentes túlélést 6,4 hónappal növelte meg a placebocsoportéhoz képest, azonban ma még nem ismert, hogy a teljes túlélést miként befolyásolja [35]. Az everolimus leggyakoribb mellékhatásai: stomatitis (64%), bőrkiütés (49%) és hasmenés (34%). Az everolimus emeli a vércukorszintet, diabetes mellitust okozhat, ezen mellékhatása metasztatikus insulinoma kezelésében kihasználható. Az everolimusnak a gyógyszeresedés felfüggesztését szükségessé tevő súlyosabb (3–4. fokozatú) mellékhatásai: stomatitis (7%), anaemia (6%) és hyperglykaemia (5%). Octreotid egyidejű alkalmazása szinergista módon fokozza az everolimus hatását.

Mai ismereteink szerint az everolimus a jól differenciált pancreas neuroendokrin daganatok második, illetve harmadik vonalbeli kezelésében alkalmazandó. Más gyógyszerekkel való együttadását intenzíven vizsgálják, különösen ígéretesnek tűnik a szomatostatinanalógokkal történő kombinálása [36].

Sunitinib

A neuroendokrin daganatok igen jellemző sajátossága a daganat kifejezett erezettsége, a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) és receptorának (VEGFR) expressziója. A pancreas neuroendokrin daganatok kifejezett PDGFR- (thrombocytaderetű növekedésifaktor-receptor), őssejtfaktor-receptor- (c-kit), VEGFR-2- és VEGFR-3-expressziót mutatnak. Az érújdoképződés gátlásának potenciális jelentőségét jelzi a fibroblastnövekedési faktornak (FGF) és a hypoxiával indukálható faktornak (HIF) a neuroendokrin daganatok kialakulásában és progressziójában betöltött szerepe is [37].

A sunitinib az úgynevezett kombinált tirozinkinázgátlók közé tartozik, gátolja a VEGF és a PDGF receptorait is. Neuroendokrin daganatok kezelésére mindmáig egyedül a hasnyálmirigy-eredetűekre törzskönyvezték a sunitinibet [38]. A sunitinibnek pancreas neuroendokrin daganatokra való törzskönyvezését megalapozó placebo-kontrollált vizsgálatot összesen 171, jól differenciált pancreas neuroendokrin daganatban szenvedő betegen folytatták le [38]. A betegek túlnyomó többségét korábban műtötték, kétharmad részük megelőző kemoterápiában is részesült. A pancreas neuroendokrin daganat a betegek felében hormonálisan inaktív volt. A hormonáli-

san aktív daganatban szenvedők a vizsgálat során kaphattak szomatostatinanalógot.

A vizsgálatban a kezdő dózis napi $1 \times 37,5$ mg volt, ami mellékhatás jelentkezésekor napi 25 mg-ra csökkenthető, illetve nem kellő hatékonyság esetén 50 mg-ra emelhető volt. A vizsgálatot a RECIST-rendszer szerinti első progresszióig folytatták. A progressziómentes túlélés a sunitinibcsoportban 11,4 hónap, a placeboágon 5,5 hónap volt ($p < 0,001$). Objektív tumorválaszt (remisszió) a betegek $< 10\%$ -ában találtak. Ma még nem ismert, hogy az összesített túlélést miként befolyásolja a sunitinib alkalmazása. A sunitinib leggyakoribb mellékhatásai: hasmenés (59%), hányinger (45%), gyengeség (34%), hányás (34%) [38].

A jelenlegi ajánlások szerint a sunitinib a jól differenciált pancreas neuroendokrin daganatok második-harmadik vonalbeli kezelésére alkalmazandó [10].

Carcinoid szindróma és carcinoid krízis kezelése

A carcinoid szindróma kezelésében a szomatostatinanalógok hatékonysága minden korábbi gyógyszeres kezelést felülmúl. Az octreotid a betegek 80%-ában lényegesen javítja, 59%-ában megelőzi a flushot, 32%-ában teljesen megszünteti a hasmenést. Előfordul, hogy néhány évi kezelés után az octreotiddal szemben rezisztencia alakul ki. A lanreotid terápiás alkalmazása során az octreotidhoz hasonlóan kedvezőek a tapasztalatok. Interferonkezelés mérlegelendő, ha a szomatostatinanalóg-kezelésre a beteg nem reagál megfelelően vagy a szomatostatininterápia során a beteg a kezelésre refrakterre válik. Az interferon szomatostatinanalógokkal jól kombinálható. Egy közelmúltban közzétett nagy vizsgálat eredményei szerint az octreotidra (már) nem reagáló carcinoid szindrómás betegek egy jelentős része pasireotiddal jól kezelhető [19].

A carcinoid szindróma kezelésének reménybeli új lehetősége a szerotonin-bioszintézis sebességmeghatározó enzimének, a triptofán-hidroxiláznak a gátlása. A 2. fázisú klinikai gyógyszervizsgálat alatt álló telotristat etiprat (LX1032/LX1606) per os adagolható készítmény, ami nem jut át a vér-agy gáton. A perifériás szerotonin-bioszintézis gátlása révén csökkenti a betegek hasmenését, a központi idegrendszer szerotoninmetabolizmusára azonban nincs hatással [6].

Szomatostatinanalóg az elsőként választandó készítmény a carcinoid krízis kezelésében is (100–500 Mg octreotid iv. bolusban, majd lassú infúzióban vagy napi négy-hat alkalommal sc.). Carcinoid krízis veszélyével fenyegető tervezett beavatkozás előtt megelőzés céljából két héten át napi 3×100 µg sc. octreotid adandó. Amennyiben ennél rövidebb idő áll csak rendelkezésre: két napon át napi $3-4 \times 200-250$ Mg a javasolt adag. Ezen előkészítés mellett a műtét előtt és alatt octreotidot tartalmazó lassú cseppinfúzió adása javasolt (500 µg octreotid/500 ml sóinfúzió, 50 µg/h sebességgel).

A műtét során fellépő bronchospasmus esetén béta-receptor-agonista és theophyllinszármazékok adása tilos; ilyen esetekben kiegészítő octreotid, valamint glükokortikoid adása javasolt [39]. Vazopresszor aminok és vazopresszin a tumorból történő hirtelen szerotoninkiáramlást indukálhatnak, ezért ezeknek a szereknek az adása csak szomatostatinanalóggal előkezelt beteg esetében javasolt [40].

A neuroendokrin daganatok gyógyszeres kezelésének aktuális kérdései

A neuroendokrin daganatok kezelésére szolgáló sebészi, intervenciós radiológiai módszerek, gyógyszeres és radioterápiás kezelési lehetőségek örvendetes gyarapodása napjainkban nemritkán komoly terápiás dilemma elé állítja még a neuroendokrin daganatos betegeket kezelő szakembereket is. Az új kezelési módokat rendszerint a már bizonyított kezelési eljárásokra nem reagáló, progrediáló daganatos betegeken tesztelik. Ezeknek a vizsgálatoknak az eredményei nem feltétlenül jelentik azt, hogy egy vadonatúj készítmény birtokában egy régóta bizonyított terápiás módot átugorhatunk vagy kihagyhatunk.

A neuroendokrin daganatok a kórlefolyás akár hosszabb időszakasaiban is stabilak maradhatnak, azaz nem növekednek. Ezért jogos és tisztázandó kérdés a különböző gyógyszeres kezelések elkezdésének időpontja is. Helye lehet a beteg gyógyszeres kezelés nélküli szoros obszervációjának is. A pancreas neuroendokrin daganatok rendszerint rosszabb prognózisa miatt azonban az áttétes betegség diagnózisának felállítását követően röviddel javasolják elkezdni a gyógyszeres kezelést [41].

A neuroendokrin daganatok többsége jól differenciált (G1–G2), lassan progrediáló daganat, ennek megfelelően az átlagos túlélési idő – kiindulási szervtől, stádiumtól stb. függően – 3–10 év közötti. Ma nem rendelkezünk egyetlen olyan módszerrel vagy készítménnyel sem, amelyik a disszeminált neuroendokrin daganatos betegség végleges gyógyulását eredményezné, a betegség előbb-utóbb bekövetkező progressziója esetén nagy valószínűséggel egymást követően több terápiás módot, illetve készítmény használatára fogunk szorolni. A közelmúltban bevezetésre került célzott daganatellenes készítményekkel (everolimusz, sunitinib) mindössze néhány hónapos progressziómentes időszakot nyernek a betegek, aminek az oka a gyógyszeres kezelés során kialakuló rezisztencia.

A progressziómentes időszak rövid volta azzal magyarázható, hogy a célzott készítmény által blokkolt jelátvivő út mellett a daganatban egyéb jelátvivő utak aktiválódnak és válnak dominánssá, amelyek megfelelő növekedési szignált nyújtanak a daganatsejtek számára. Végeredményként az eredetileg hatásos célzott gyógyszerre a daganat rezisztenssé válik. A szerzett rezisztencia kialakulásának megelőzése a farmakoterápia igen fontos aktuális feladata [42].

3. táblázat | Szempontok a neuroendokrin daganatok első vonalbeli terápiájának megválasztásához. ENETS irányelv, 2012 [12]

Készítmény	Hormonális aktivitás	WHO-fokozat	Primer tumor	SSTR-status	Megjegyzés és speciális megfontolás
Octreotid	+	G1	Vékonybél	+	Kis tumortömeg
Lanreotid	+	G1		+	Daganatellenes hatás placebokontrollált vizsgálata folyamatban
STZ+5-FU	+/-	G1-G2	Pancreas	Mindegy	3-6 hónap alatt is progresszió, nagy tumortömeg, tünetes beteg
TEM+CAP	+/-	G2	Pancreas	Mindegy	3-6 hónap alatt is progresszió, nagy tumortömeg, tünetes beteg; STZ-alapú kezelés ellenjavallt
Everolimus	+/-	G1-G2	Pancreas	Mindegy	Insulinoma; kemoterápia ellenjavallt
Sunitinib	+/-	G1-G2	Pancreas	Mindegy	Kemoterápia ellenjavallt
PRRT	+/-	G1-G2	Tetszőleges	+	Előrehaladott és/vagy extrahepaticus betegség, a tumortömeg nem túl nagy, intenzív izotópfelvétel az Octreoscan-en, limitált de inoperábilis daganat, ha megkisebbitése esetén műthető
Cisplatin + etoposid	+/-	G3	Tetszőleges	+/-	Minden neuroendokrin carcinoma (WHO G3)

STZ = streptozotocin; 5-FU = 5-fluorouracil; TEM+CAP = temozolomid + capecitabin; SSTR = szomatosztatinreceptor, PRRT = peptidreceptor-radioterápia, ENETS = European Neuroendocrine Tumor Society.

Nem megkerülhető az egyes kezelések költségvonzatának kérdése sem. A betegek jelentős részénél még ma sem nélkülözhető streptozotocin-5-fluorouracil kombinációval történő kezelés költsége csak ötöde-tizede a célzott készítményekkel (everolimus, sunitinib) történő kezelésekének [33].

Az első-, másod- vagy harmadvonalban alkalmazott módok, gyógyszerek optimális sorrendjének meghatározása klinikai vizsgálatok sorozatát igényli, ezek a vizsgálatok éppen csak elkezdődtek. Ezen vizsgálatok eredményeinek megismeréséig az első-, másod- és harmadvonalbeli terápiák megválasztásához nemzetközi szakértői testületek ajánlásait célszerű figyelembe venni. Példaként az ENETS 2012-es ajánlását [12] a 3. táblázat mutatja be.

A neuroendokrin daganatos betegek kezelésének a jövőbeli fontos elemét képezheti a kezelés individualizálása. Ez alatt azt értjük, hogy a daganat részletesebb genomikai és proteomikai vizsgálata alapján még a gyógyszeres kezelés megkezdése előtt pontosabb képet nyerhetünk a különböző gyógyszeres kezelések várható eredményéről. Több vizsgálat utal arra, hogy egy, az alkilálószerekkel inaktiváló enzim, az MGMT expressziója korrelál a temozolomidkezelésre adott válasszal: hiányzó vagy alacsony MGMT-expresszió esetén a temozolomid jóval hatékonyabb [43]. Az mTOR-útvonallal kapcsolatos egyes elemek (például PTEN, TSC2) szöveti vizsgálata elősegítheti azoknak a betegeknek a kiválasztását, akik mTOR-gátló kezelésre várhatóan különösen jól reagálnak [44]. Megfelelő biomarkereket felhasználva a bevezetett gyógyszeres kezelés igen korai szakaszában – a kontroll képalkotó vizsgálatok eredményeinél jóval korábban – megítélhetjük a kezelés eredményességét. Így például a kezelés negyedik hetében észlelt több mint 30%-os kromogranin-A, illetve a neuronspecifikus enoláz csökkenés előre jelzi az everolimuskezelés során később kimutatható radiológiai választ [45]. A kromogranin-A prediktív értékével kapcsolatban számos egyéb

hasonló megfigyelésről is beszámoltak [46]. A gyógyszeres kezelés individualizálásának nyilvánvalóan feltétele, hogy a neuroendokrin daganatok kezelésére is minél nagyobb számú hatékony készítménnyel rendelkezünk. A már elfogadott, továbbá az eddigi klinikai gyógyszer-vizsgálatok eredményei alapján reményteljes gyógyszer-készítményeket a 4. táblázat mutatja be.

4. táblázat | A neuroendokrin daganatok jelenlegi és jövőbeli célzott gyógyszeres kezelésének lehetőségei [6, 50, 51] nyomán, módosítva

Szomatosztatinreceptor-gátlók
Octreotid, lanreotid, pasireotid
Immunmodulátorok
Interferon-alfa
Angiogenesis-inhibitorok
VEGF elleni monoklonális antitest
Bevacizumab
Tirozinkináz-gátlók
Sunitinib, sorafenib, pazopanib, imatinib, vatalanib
Egyéb készítmények
Thalidomid
Jelátviteli utak célzott gátlása
PIK-3/Akt/mTOR útvonal
Temsirolimus, everolimus
Inzulinszerű növekedési faktor-1 receptor
Ganitumab, cixutumumab, dalotuzumab
Epidermalis növekedési faktor receptor
Gefitinib
Enzimgátlók
Hiszton-deacetiláz
Romidepsin
Triptofán-hidroxiláz
Telotristat etiprat (LX1032/LX1606)
Proteaszómainhibitorok
Bortezomib

A közlemény zárógondolatául újból kiemeljük azt a többszörösen megerősített, de publikáció formájában csak ritkán tetet öltött [47] megfigyelést, amely szerint a neuroendokrin daganatos betegek életkilátásai azokban a centrumokban a legjobbak, ahol a betegek kezelését a társszakmák szoros együttműködésében végzik.

Irodalom

- [1] Tóth, M., Prónai, L., Németh, A. M., et al.: Carcinoid tumors. [Carcinoid tumorok.] *Orv. Hetil*, 2002, 143 (19 Suppl. 2), 1087–1092. [Hungarian]
- [2] Prónai, L., Rácz, K., Tulassay, Z.: Neuroendocrine tumors of the digestive system. [Az emésztőrendszer neuroendokrin daganatai.] *Orv. Hetil*, 2002, 143 (19 Suppl. 2), 1081–1086. [Hungarian]
- [3] Petrányi, A., Bodoky, G.: Drugs for the treatment of neuroendocrine tumours. [Neuroendokrin daganatok gyógyszeres kezelése.] *Orv. Hetil*, 2011, 152, 379–391. [Hungarian]
- [4] Rindi, G., Villanacci, V., Ubioli, A.: Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Digestion*, 2000, 62 (Suppl. 1), 19–26.
- [5] Schonhoff, S. E., Giel-Moloney, M., Leiter, A. B.: Minireview: Development and differentiation of gut endocrine cells. *Endocrinology*, 2004, 145, 2639–2644.
- [6] Pavel, M.: Translation of molecular pathways into clinical trials of neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*, 2013, 97, 99–112.
- [7] Ramage, J. K., Ahmed, A., Ardill, J., et al.: Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*, 2012, 61, 6–32.
- [8] Öberg, K., Knigge, U., Kwekkeboom, D., et al.: Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2012, 23 (Suppl. 7), vii124–viii130.
- [9] Kulke, M. H., Anthony, L. B., Bushnell, D. L., et al.: NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas*, 2010, 39, 735–752.
- [10] Jensen, R. T., Cadiot, G., Brandi, M. L., et al.: ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*, 2012, 95, 98–119.
- [11] Janson, E. T., Sorbye, H., Welin, S., et al.: Nordic guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta Oncol.*, 2010, 49, 740–756.
- [12] Pavel, M., Baudin, E., Couvelard, A., et al.: ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*, 2012, 95, 157–176.
- [13] Eriksson, B., Klöppel, G., Krenning, E., et al.: Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors – well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology*, 2008, 87, 8–19.
- [14] Strosberg, J.: Neuroendocrine tumours of the small intestine. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2012, 26, 755–773.
- [15] Öberg, K.: Biotherapies for GEP-NETs. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2012, 26, 833–841.
- [16] Rinke, A., Müller, H. 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.
- [17] Jann, H., Denecke, T., Koch, M., et al.: Impact of octreotide Long-Acting Release on tumour growth control as first-line treatment in neuroendocrine tumours of pancreatic origin. *Neuroendocrinology*, 2013 Aug 13. DOI: 10.1159/000353785, PMID 23797176 [Epub ahead of print]
- [18] Colao, A., Petersenn, S., Newell-Price, J., et al.: A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366, 914–924.
- [19] Kvols, L. K., Oberg, K. E., O'dorisio, T. M., et al.: Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a phase II study. *Endocr. Relat. Cancer*, 2012, 19, 657–666.
- [20] Plataniias, L. C.: Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat. Rev. Immunol.*, 2005, 5, 375–386.
- [21] Detjen, K. M., Welzel, M., Farwig, K., et al.: Molecular mechanism of interferon alfa-mediated growth inhibition in human neuroendocrine tumor cells. *Gastroenterology*, 2000, 118, 735–748.
- [22] Oberg, K.: Endocrine tumors of the gastrointestinal tract: systemic treatment. *Anti-cancer Drugs*, 1994, 5, 503–519.
- [23] Kouvaraki, M. A., Ajani, J. A., 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.
- [24] Reid, J. M., Kuffel, M. J., Miller, J. K., et al.: Metabolic activation of dacarbazine by human cytochromes P450: the role of CYP1A1, CYP1A2, and CYP2E1. *Clin. Cancer Res.*, 1999, 5, 2192–2197.
- [25] Kulke, M. H., Hornick, J. L., Frauenhoffer, C., et al.: O⁶-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin. Cancer Res.*, 2009, 15, 338–345.
- [26] Ekeblad, S., Sundin, A., Janson, E. T., et al.: Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin. Cancer Res.*, 2007, 13, 2986–2991.
- [27] Hammel, P., Hentic, O., Neuzillet, C., et al.: New treatment options with cytotoxic agents in neuroendocrine tumours. *Target. Oncol.*, 2012, 7, 169–172.
- [28] Strosberg, J. R., Fine, R. L., Choi, J., et al.: First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer*, 2011, 117, 268–275.
- [29] Welin, S., Sorbye, H., Sebjornsen, S., et al.: Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer*, 2011, 117, 4617–4622.
- [30] Costa, F. P., Gumz, B., Pasche, B.: Selecting patients for cytotoxic therapies in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2012, 26, 843–854.
- [31] Alistar, A., Sung, M., Kim, M., et al.: Clinical pathways for pancreatic neuroendocrine tumors. *J. Gastrointest. Cancer*, 2012, 43, 532–540.
- [32] Reidy-Lagunes, D., Thornton, R.: Pancreatic neuroendocrine and carcinoid tumors: what's new, what's old, and what's different? *Curr. Oncol. Rep.*, 2012, 14, 249–256.
- [33] Weatherstone, K., Meyer, T.: Streptozocin-based chemotherapy is not history in neuroendocrine tumours. *Target. Oncol.*, 2012, 7, 161–168.
- [34] Meric-Bernstam, F., Gonzalez-Angulo, A. M.: Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27, 2278–2287.
- [35] Yao, J. C., Shah, M. H., Ito, T., et al.: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364, 514–523.
- [36] Bousquet, C., Lasfargues, C., Chalabi, M., et al.: Clinical review: Current scientific rationale for the use of somatostatin analogs and mTOR inhibitors in neuroendocrine tumor therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012, 97, 727–737.

- [37] *Benavent, M., de Miguel, M. J., Garcia-Carbonero, R.*: New targeted agents in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Target. Oncol.*, 2012, 7, 99–106.
- [38] *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.
- [39] *Akerstrom, G., Falconi, M., Kianmanesh, R., et al.*: ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: pre- and perioperative therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*, 2009, 90, 203–208.
- [40] *Phan, A. T., Oberg, K., Choi, J., et al.*: NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas*, 2010, 39, 784–798.
- [41] *Yao, J. C., Hassan, M., Phan, A., 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, 26, 3063–3072.
- [42] *Tijeras-Raballand, A., Neuzillet, C., Couvelard, A., et al.*: Resistance to targeted therapies in pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): molecular basis, preclinical data, and counteracting strategies. *Target. Oncol.*, 2012, 7, 173–181.
- [43] *Dong, M., Phan, A. T., Yao, J. C.*: New strategies for advanced neuroendocrine tumors in the era of targeted therapy. *Clin. Cancer Res.*, 2012, 18, 1830–1836.
- [44] *Misiaglia, E., Dalai, I., Barbi, S., et al.*: Pancreatic endocrine tumors: expression profiling evidences a role for AKT-mTOR pathway. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28, 245–255.
- [45] *Yao, J. C., Pavel, M., Phan, A. T., et al.*: Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, 96, 3741–3749.
- [46] *Singh, S., Law, C.*: Chromogranin A: a sensitive biomarker for the detection and post-treatment monitoring of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012, 6, 313–334.
- [47] *Townsend, A., Price, T., Yeend, S., et al.*: Metastatic carcinoid tumor: changing patterns of care over two decades. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2010, 44, 195–199.
- [48] *Ito, T., Igarashi, H., Jensen, R. T.*: Therapy of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs): recent insights and advances. *J. Gastroenterol.*, 2012, 47, 941–960.
- [49] *Modlin, I. M., Gustafsson, B. I., Pavel, M., et al.*: A nomogram to assess small-intestinal neuroendocrine tumor (‘carcinoid’) survival. *Neuroendocrinology*, 2010, 92, 143–157.
- [50] *Frilling, A., Åkerström, G., Falconi, M., et al.*: Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. *Endocr. Relat. Cancer*, 2012, 19, R163–R185.
- [51] *Narvaez, B. G., Strosberg, J. R., Halfdanarson, T. R.*: Current status and perspectives of targeted therapy in well-differentiated neuroendocrine tumors. *Oncology*, 2012, 83, 117–127.

(Tóth Miklós dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: totmik@bel2.sote.hu)

AKADÉMIAI KIADÓ
KÖNYVAJÁNLÓ

ROGER SCRUTON
Íszom, tehát vagyok
Egy filozófus borkalauza

ÚJ POLITHSZTOR
AZ ERÉNY EREDETE
Az emberi ösztönök és a társadalmi együttműködés

ÚJ POLITHSZTOR
AZ IDŐ CIKLUSAI
Az univerzum radikálisan új szemlélete

Nicholas Fearn
Zénón és a teknősbéka
avagy hogyan gondolkodjunk úgy, mint egy filozófus?

MAGYAR NÉPRAJZ I. I.
Táj, nép, történelem

Élni jó!
Tanulmányok a pozitív pszichológiáról

Nicholas Fearn:
Zénón és a teknősbéka
Avagy hogyan gondolkodjunk úgy, mint egy filozófus?

Paládi – Kovács Attila:
Magyar néprajz I.
Táj, nép, történelem I.2.

Csikszentmihályi Mihály:
Élni jó
Tanulmányok a pozitív pszichológiáról

**KERESSE KÖNYVEINKET
WEBOLDALUNKON!**
www.akademiaikiado.hu
Akadémiai Kiadó Zrt.
1117 Budapest, Prielle K. u. 19.
Tel.: (06 1) 464 8200 • email: ak@akrrt.hu