

A gasztroenteropankreatikus neuroendokrin daganatok kezelése

TÓTH MIKLÓS

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Tóth Miklós, Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Sz.
Belgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.,
e-mail: toth.miklos@med.semmelweis-univ.hu,
tel.: +36 1459 1500

Közlésre érkezett:

2018. február 15.

Elfogadva:

2018. március 25.

Az elmúlt néhány évtizedben a diagnosztizált gasztroenteropankreatikus neuroendokrin daganatok száma világszerte növekedett. A jelen közlemény célja, hogy a számos rendelkezésre álló irányelv áttekintésével és tömör összefoglalásával bemutassa a rendelkezésünkre álló terápiás lehetőségeket. A neuroendokrin daganatok végleges gyógyítása napjainkban csak idejében elvégzett sebészi (beleértve az endoszkópos intervenciókat is) beavatkozással lehetséges. Ezeknek a daganatoknak közel felét előrehaladott stádiumban diagnosztizáljuk, ezért a szisztémás gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelések jelentősége kiemelt. A sebészi, gyógyszeres, intervenciósi radiológiai és izotópterápiás megközelítések összehangolásához szoros multidiszciplináris együttműködésre van szükség. Az egyes kezelésmódokat úgy kell összehangolni, hogy azok a leghatékonyabban szolgálják a hormonális egyensúly visszaállítását és a daganatnövekedés gátlását. *Magy Onkol* 62:99–106, 2018

Kulcsszavak: neuroendokrin tumor, terápiás irányelvek, szomatostatinanalógok, peptidreceptor-radioterápia

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors have been increasing in frequency over the past decades. The goal of this paper is to provide a concise overview of various treatment options based mainly on consensus guidelines. The only curative therapy for these tumors is timely surgical intervention including endoscopic removal of early stage neuroendocrine tumors. Since at initial diagnosis about half of these patients present with advanced disease, systemic drug and non-drug treatments are discussed in details. Therapeutic approaches of advanced stages include surgical, medical, interventional radiological and nuclear medicine strategies. The aims of treatment are to provide an appropriate antisecretory and antiproliferative effect. Optimization of diverse treatment strategies is best achieved by multidisciplinary approaches.

*Tóth M. The treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Magy Onkol* 62:99–106, 2018*

Keywords: neuroendocrine tumor, therapeutic guidelines, somatostatin analogues, peptide receptor radiotherapy

BEVEZETÉS

Az emberi malignus daganatok mintegy 2–5%-át képezik a neuroendokrin tumorok (NET), amelyeknek mintegy fele gasztroenteropankreatikus eredetű (GEP-NET). Az összes NET között a GEP-NET sajátos helyet foglal el, ugyanis – az egyéb kiindulású NET-ekhez képest – ezek a daganatok gyakrabban jelentkeznek hormontúltermeléssel, számos, változatos megjelenésű klinikai tünetegyüttes kialakulását okozva. Ezért a GEP-NET-ek az onkológia mellett a belgyógyász, a gasztroenterológus és az endokrinológus látókörébe is szorosan beletartoznak.

A diagnosztizált neuroendokrin daganatok növekvő száma és az évről évre bővülő terápiás lehetőségek indokolják, hogy az elmúlt években magyarul megjelent összefoglaló munkák (1–5) után újból áttekintést nyújtsunk a hazai szakemberek számára a GEP-NET-ek terápiájáról.

A KEZELÉST BEFOLYÁSOLÓ LEGFONTOSABB TÉNYEZŐK. A BETEG KIVIZSGÁLÁSA

Patológia, grading

A betegség diagnosztizálásának és egyúttal kezelésének alapjául szolgáló legfontosabb információk a daganat szövettani vizsgálatából származnak. A proliferációs markerekkel túlménoen fontos a daganat differenciáltsági fokának az ismerete. Egyre inkább elismert a NET-ek esetében is a daganat heterogenitásának jelentősége. Ezért a jövőben várhatóan még gyakrabban kell a kórlefolyás során többször megismételt szövettani mintavétel lehetőségével élnünk (6). Lehetséges, hogy az ismételt szövettani mintavételt a jövőben kiválthatja a keringő tumorsejtek vizsgálata.

Képalkotó vizsgálatok, staging

Mindazon betegeknél, akiknél az első vizsgálatok alapján felmerül a távoli áttétek lehetősége, mellkasi-hasi-kismencei CT- vagy MR-vizsgálatot szükséges végezni. Ez általában elegendő az esetleges csontáttétek irányában történő tájékozódáshoz is. Ritkán központi idegrendszeri áttét is kialakul, emiatt azonban a központi idegrendszer rutinszerű képalkotó vizsgálata nem indokolt.

A szakszerű terápiás döntések meghozatalához a NET-betegek nagy részénél indokolt funkcionális képalkotó vizsgálatok elvégzése is. A G1/G2 grádusú tumoros betegeknél szomatostatinreceptor (SSTR) alapú képalkotó vizsgálatot végzünk, SPECT-CT-vel egybekötve (7). A 18FDG-PET/CT elvégzése elsősorban a G3 NET-ek műtéti tervezésekor nélkülözhetetlen. A daganat heterogenitása tükröződik az egyes funkcionális képalkotó vizsgálatok (18FDG-PET/CT, SSTR alapú képalkotó vizsgálatok) eredményében is.

Hormontermelés

A GEP-NET-ek 20–30%-ában egy vagy több hormon vagy egyéb biológiailag aktív anyag túltermelése igazolható. A leggyakoribb hormonális szindrómákat a hasnyálmirigy

inzulin- és gasztrintermelő daganatai, valamint a rendszerint a terminális ileumból kiinduló, karcinoid szindrómára vezető neuroendokrin daganatok okozzák.

Betegkövetés

Szakértői egyetértés van abban, hogy a neuroendokrin daganatok szisztémás kezelésekor a terápiás válasz megítélésében a képalkotó vizsgálatokra jobban lehet támaszkodni, mint a tumormarkerekre. A képalkotó vizsgálatok értelmezése azonban nagy körültekintést igényel, a RECIST szerinti értékelés önmagában pontatlan (8).

Új lehetőséget teremt a perifériás vérből történő mRNS-analízis, ami ma már NETest néven kereskedelmi forgalomban is elérhető. A tesztet jól differenciált, G1 és G2 NET-ekre fejlesztették ki. Eredménye jelzi a várható progressziót, korrelál a progressziómentes túléléssel (6, 9).

KIINDULÁSI SZERVRE SPECIFIKUS TERÁPIÁS MEGFONTOLÁSOK

Gyomor

A gyomor-NET kezelési terve kialakításához a daganat pontos klasszifikációja nélkülözhetetlen (1. táblázat) (10–12). A leggyakoribb kórforma a krónikus atrófiás gasztritisz talaján kialakult 1-es típusú gyomor-NET, ami rendszerint multifokális. Egyes vélemények szerint valamennyi polip eltávolítandó, míg mások ezt csak az 1 cm-nél nagyobb polipok esetében tartják szükségesnek. A daganat kiújulásra hajlamos, ezért 6–12 havonta ellenőrző endoszkópia szükséges (12).

Az 1-es típusú gyomor-NET gyógyszeres kezelése egyelőre nem megoldott. Előrehaladott esetekben a szomatostatinanalóg-kezelés regressziót eredményezhet, a szomatostatinanalóg alkalmazása azonban elsősorban a ritka metasztatikus esetekben jön számításba (12). Biztató eredményeket közöltek egy gasztrin antagonisták készítménnyel, a szájon át szedhető netazepiddel. A készítmény szedése alatt az 1-es típusú gyomor-NET polipjai regrediáltak (13). A netazepid terápiás helyének kijelöléséhez további klinikai vizsgálatokra van szükség.

A 2-es típusú neuroendokrin gyomordaganatban szenvedő betegek életkilátásait a háttérben álló gasztrinóma biológiai viselkedése, illetve kezelése határozza meg. A gasztrintermelés akár sebészi, akár gyógyszeres csökkentése a 2-es típusú gyomorkarcinoid regresszióját eredményez(het)i.

A gyomor 3-as típusú NET daganata, valamint a 4-es típusúnak is nevezett rosszul differenciált neuroendokrin karcinómája agresszív sebészi kezelést igényel (12, 14).

Jejunum és ileum

A vékonybél neuroendokrin daganatai sebészi kezelésének céljai: 1) a primer tumor és a legtöbbször szintén daganattal beszótt mezenterialis nyirokcsomólánc reszekciója, 2) megtekintéssel és tapintással meggyőződni a vékonybelek, a máj, a peritonéum és az ováriumok állapotáról, esetleges daganatos érintettségéről, 3) a legtöbb beteg

1. TÁBLÁZAT. A gyomor neuroendokrin daganatainak osztályozása (10–12)

	Jól differenciált neuroendokrin daganat			Roszul differenciált neuroendokrin karcinóma
	1-es típus	2-es típus	3-as típus	4-es típus
Gyakoriság	70-80%	5-6%	14-25%	6-8%
Jellemzők	kicsi (<1-2 cm), multiplex	kicsi (1-2 cm), multiplex	szoliter, gyakran >2 cm	szoliter, gyakran kifekélyesedő, >2 cm
Társulás	krónikus atrófiás gasztritisz	gasztrinóma, MEN1		
Patológia	G1-G2 NET	G1-G2 NET	G3 NET	G3 NEC
Parietális sejt és intrinik faktor elleni antitest	kimutatható	nincs	nincs	nincs
Szérumgasztrinszint	magas	magas	normális	gyakran normális
Gyomor-pH	anacid	hiperacid	normális	gyakran normális
Áttét a felfedezéskor	2-5%	10-30%	50-100%	80-100%
Halálozás	nincs	<10%	25-30%	>50%

esetében az első műtéti ellátásakor célszerű kolecisztektómiát végezni, a későbbiekben várhatóan életfogytiglan alkalmazandó szomatostatinanalóg-kezelés kőképző hatásának kivédésére. Az Európai Neuroendokrin Tumor Társaság (ENETS) legújabb ajánlása értelmében még az incidentálisan felfedezett, kicsiny vékonybél-NET esetén is radikális műtéti reszekció és limfadenektómia elvégzése indokolt [15].

A tumortömeg csökkentése érdekében még többszörös és tömeges májajátét esetén is indokolt a májreszekció mérlegelése, akkor is, ha extrahepatikus érintettség is igazolt. Korábban 90%-nál nagyobb tumortömeg eltávolíthatósága esetén javasoltak debulking műtetet, erre az összes beteg mintegy 20%-ánál volt lehetőség. Az új ajánlás szerint a debulking műtetet már a teljes daganattömeg min. 70%-os eltávolíthatósága esetén is érdemes elvégezni [16].

Appendix

A féregnyúlványból kiinduló NET-eket leggyakrabban mellékletként diagnosztizáljuk. Gyakoriságuk 3–5/1000 appendektómia. Az appendix-NET prognózisát és egyúttal a kezelési teendőket a szövettani jellemzők és a daganat mérete alapján határozzuk meg. A 2 cm-nél kisebb daganatok esetében az appendektómián túlmenő egyéb beavatkozásra az esetek túlnyomó többségében nincs szükség.

Jobb oldali hemikolektómia indokolt, ha a) az appendix-NET átmérője >2 cm; b) a szövettani vizsgálat R1 reszekciót jelez; c) a szövettani vizsgálat a mezoappendix 3 mm-nél mélyebb infiltrációját jelzi; d) G2, ill. G3 daganat esetén, valamint vaszkuláris, ill. limfovaszkuláris invázió esetén. Mindazon betegeknek, akiknél a fenti kritériumok szerint indokolt jobb oldali hemikolektómia nem történt meg, 6 és

12 hónap múlva, majd évente képalkotó vizsgálattal (lehetőleg MRI-vel) történő követés javasolt, hosszán tartóan [17].

Az appendix kehelysejtes karcinómája neuroendokrin jegyekkel is bír, a kevert adeno-neuroendokrin karcinómák (régébbi nevén MANEC, a 2017-es WHO-klasszifikációban MiNEN) közé tartozik. Kezelése a vastagbél-adenokarcinómákéhoz hasonló, minden esetben jobb oldali hemikolektómia elvégzése indokolt. Előrehaladott esetben 5-fluorouracil alapú kemoterápia alkalmazása javasolt [18].

Kolorektum

Az újabb vizsgálatok felhívták a figyelmet arra, hogy – szemben a rektális NET-ekkel – a kolon NET daganatai rendszerint agresszívebbek, rosszabbul differenciáltak és gyakran G3 grádusúak. A rektális NET-ek rendszerint G1/G2 daganatok, a SEER adatbázis szerint az 5 éves túlélés 75–88% közötti [19].

A rektális NET kezelése elsősorban endoszkópos technikákkal történik, végezhetünk egyszerű polipektómiát, endoszkópos mukózareszekciót vagy endoszkópos szubmukozális reszekciót. A döntést a polip mérete és a mindig elvégzendő endoszkópos UH által megítélhető invázió mértéke befolyásolja. 10 mm-nél kisebb rektális NET esetében áttétképződésre nem kell számítani. 1 cm-nél nagyobb rektális NET esetén kismencedei MRI elvégzése javasolt, 2 cm-nél nagyobb rektális NET, ill. G3 daganat esetén távoli áttétet is kell keresni (MCT/MRI, Octreoscan) [20, 21].

Hasnyálmirigy

Tünetmentes beteg nem funkcionáló, kisméretű (<2 cm) neuroendokrin hasnyálmirigy-daganata obszerválható, ha G1 vagy alacsony Ki67-indexű G2 daganatról van szó. Ilyen esetben 6–12 havonta képalkotó kontroll szükséges. Műtet indokolt, ha a daganat átmérője eléri a 2 cm-t vagy a növekedés >5 mm. Ez

az ajánlás a MEN1 talaján kialakult, akár multifokális NET esetében is érvényes (15, 22). Amennyiben a hasnyálmirigy-NET májjáttétei nem reszekálhatóak, mérlegelhető, de rendszerint nem indokolt a hasnyálmirigy-tumor eltávolítása (15).

A sporadikus gasztrinóma mérettől függetlenül műtéti indikációt jelent. Gasztrinóma miatt végzett műtétkor a peritumorális régió nyirokcsomói is eltávolítandók (23). A MEN1-hez társuló, 2 cm-nél kisebb gasztrinóma műtétje általában nem javasolható (22).

A hasnyálmirigy-NET miatt végzett műtét során regionális limfadenektómia elvégzése indokolt (15).

Ismeretlen kiindulású NET-ek

Nem ritka, hogy kiterjedten metasztatizáló, előrehaladott NET betegség ellenére a primer tumor az alapos kivizsgálás ellenére ismeretlen marad. Vékonybél-eredetű NET indirekt jeleként értékelhető, ha visszatérő hasi görcsös fájdalomról, hasmenésről számol be a beteg, ill. átmeneti bélelzáródást, mezenterialis limfadenopátiát, fokozott 5-hidroxi-indolecetsav- (5-HIAA) ürítést észlelünk. A primer daganat kimutathóságának hiánya nem képezi az exploratív laparotómia ellenjavallatát, ugyanis ezen esetek jelentős részében a hasi feltárás során vékonybél-NET-et találunk. A kisméretű vékonybeldaganat eltávolítása a daganatos betegség kiterjedt volta ellenére is javítja a beteg túlélését (16).

A SEBÉSZI KEZELÉS ALAPELVEI

Kuratív célú sebészi reszekció

A kiindulási szervre lokalizált vagy legfeljebb regionális nyirokcsomóáttéteket adó grade 1 és grade 2 NET esetében mindig törekedni kell a radikális műtéti megoldásra. A grade 3 neuroendokrin karcinómás betegek többségében nem jön szóba sebészi beavatkozás, ezekben az esetekben a kemoterápia az elsőként választandó kezelési mód (24, 25).

Nem kuratív sebészi beavatkozások

Májreszekció

A gasztroenteropankreatikus daganatoknál gyakran előfordul, hogy a kimutatható májjáttétek többsége/túlnyomó többsége a májra korlátozódik. A májjáttétes eseteket az áttétek lokalizációja alapján három csoportra osztjuk: I. típus: szoliter májjáttét; II. típus: egy nagyméretű áttét mellett néhány kisebb áttét is kimutatható; III. típus: nagyszámú áttét a máj mindkét lebenyében.

Oligometasztatikus májbetegség esetén egy- vagy akár többüléses májreszekció végezhető, elsősorban akkor, ha a kevésbé invazív módszerek (RFA stb.) bármely okból nem jönnek szóba. Az I. és II. típusú daganatok esetében a májreszekció mindig mérlegelendő, ami az összes eset mintegy 20–30%-át képezi (26).

Debulking műtét

Számos vizsgálat igazolta, hogy azokban az esetekben, ahol kuratív műtét nem végezhető, de a daganat tömegének minimum 90%-a (27), újabb álláspontok szerint 70%-a (6) eltávolítható, a beteg profitál a műtéti megoldásból. Különösen indokolt lehet a debulking műtét a gyógyszeres kezelésre nem vagy nem kellően reagáló hormonális tünetek esetében.

volítható, a beteg profitál a műtéti megoldásból. Különösen indokolt lehet a debulking műtét a gyógyszeres kezelésre nem vagy nem kellően reagáló hormonális tünetek esetében.

Májtranszplantáció

A májtranszplantáció általánosságban nem javasolt a metasztatikus neuroendokrin daganatok kezelésére. Igen jól megválogatott NET-betegek körében azonban mérlegelhető a májtranszplantáció, elsősorban fiatal vagy befolyásolhatatlan hormonális tünetekkel rendelkező betegek esetében, az alábbi feltételek teljesülése esetén (26, 28, 29): 1) jól differenciált NET, Ki67 <10%; 2) a primer tumor eltávolítása min. 6 hónapja megtörtént; 3) a májjáttétek nem reszekálhatóak; 4) a májérintettség <50% vagy refrakter hormonális tünetek esetén <75%; 5) min. 6 hónapja stabil betegség; 6) életkor <55 év; 7) az extrahepatikus áttétek meggyőző kizárása (68Ga-DOTATOC PET-CT); 8) karcinoid szívbetegség kizárható.

NEM SEBÉSZI ABLATÍV KEZELÉSEK

A nem reszekálható, csak a májra korlátozódó vagy döntően a májat érintő (májdomináns) áttétek esetében ún. ablatív kezeléseket alkalmazhatunk. Az egyes ablatív kezelések hatékonyságáról közvetlen összehasonlító vizsgálatok nem ismertek, a közöttük való választást az elérhetőség nagyban befolyásolja.

A májablatív kezelések közül angiográfiát igényel az intraarteriális embolizáció (TAE), az intraarteriális kemoembolizáció (TACE) és az intraarteriális radioembolizáció (selective internal radiotherapy – SIRT). Az angiográfiát nem igénylő májablatív kezelések (radiofrekvenciás ablatáció – RFA, mikrohullámmal végzett hőablatáció – MWA, lézerablatáció, krioterápia) végezhetőek perkután, nyílt vagy laparoskopias műtéti beavatkozás során.

Az ablatív kezelések indikációs köre, ill. ellenjavallatai nem teljesen kiforrottak. RFA-kezelésre általában alkalmasnak tartják a beteget, ha a májjáttétek száma nem több mint 3–4 és a legnagyobb áttét átmérője <5 cm (30). Az angiográfiára alapozódó kezeléseknél figyelembe kell venni az áttétek vaszkularizációját és az esetleges shuntok jelenlétét (31).

ELŐREHALADOTT GEP-NET

TUMORNÖVEKEDÉS-GÁTLÓ KEZELÉSE

A GEP-NET kórismézésekor a betegek 40–50%-ában távoli áttét mutatható ki, leggyakrabban a regionális nyirokcsomókban és a májban. A betegek kevesebb mint 15%-ában csontáttét is kimutatható, bár ez az utóbbi adat a kevésbé szenzitív, ma már elavultnak tekinthető képalkotó vizsgálatok időszakából származik.

Szomatostatinanalóg-kezelés

Az áttétes NET-ek kezelésének alapterápiája napjainkban a tartós hatású szomatostatinanalógok (depot-oktreotid, ill. lanreotid) adása (6). Az oktreotid hatékonyságát vékonybél-eredetű, májjáttéteket adó, G1 grádusú NET-betegeken igazolták (PROMID vizsgálat) (32). A jóval nagyobb betegszámú, közép-

bél- és utóbél-eredetű, G1 és G2 (Ki67<10%) daganatokat is felölélő CLARINET vizsgálatban egyértelműen igazolást nyert a lanreotid daganatnövekedést gátló hatása [33].

A CLARINET vizsgálathoz képest a PROMID vizsgálatban a primer daganat lokalizációja szerinti jóval szűkebb betegcsoport vett részt, ez a tény a készítmények törzskönyvi előíratában is tükröződik. Ennek ellenére az általános nézet az, hogy a két készítmény azonos módon és azonos eredménnyel használható a NET-ek növekedésének gátlására [28].

Mai tudásunk szerint mindkét készítmény hosszú éveken, akár évtizedeken át történő alkalmazása biztonságos, a két készítmény mellékhatásprofilja is azonos. Bár a törzskönyvi leíratok szerint a szomatostatinanalógok alkalmazásának nem előfeltétele a daganat szomatostatinreceptor-expressziójának igazolása, számos szakértő és az aktuális ENETS-ajánlás is úgy foglal állást, hogy az SSTR-szcintigráfia során negatívnak bizonyult nagy tömegű daganatok kezelésében a szomatostatinanalógok alkalmazása nem racionális [28]. Kis volumenű daganatok esetében előfordulhat, hogy a szcintigráfia álnegatív, ilyen esetekben javasolt a szomatostatinanalóg indítása [28]. Egyelőre nem eldöntött kérdés, hogy metasztatikus, de még kis tumortömegeg és alacsony proliferációs kapacitással (G1) járó NET esetében a diagnózis megállapításakor, vagy csak később, progresszió igazolását követően indokolt-e elkezdni a szomatostatinanalóg adását [28, 48].

Általánosan elfogadott szakértői vélemények szerint magas Ki67-index esetén a szomatostatinanalóg-monoterápia nem biztosít megfelelő tumorkontrollt. Így hormonálisan inaktív G3 daganatokban, valamint 10% (egyed szakértői vélemények szerint 5%) feletti G2 daganatokban tumorkontroll céljából egyéb készítmények első vonalbeli indítása javasolt [28].

A karcinoid szindrómás betegeken a szomatostatinanalógok legújabb generációjához tartozó pasireotiddal történt vizsgálatok – szemben a Cushing-kórt, valamint akromegáliát okozó hipofízisdaganatokon nyert tapasztalatokkal – nem igazoltak meggyőző terápiás előnyt az oktreotid alkalmazásához viszonyítva [35].

Interferon-alfa

Az interferon-alfa alkalmazása elfogadott karcinoid szindróma és más, hormontermelő NET-ek kezelésére. Alkalmazására a klinikai gyakorlatban az elsővonalbeli szomatostatinanalóg nem kellő effektivitása esetén, szomatostatinanalóghoz való hozzáadás formájában kerül sor [28]. A középbél-eredetű NET-ek korlátozott gyógyszeres kezelési lehetőségei miatt az interferon-alfa-kezelésre elsősorban e daganatok esetében kerül sor [28, 36]. Felértékelődik az interferon jelentősége szomatostatinreceptor-negatív daganatok esetében.

Célzott gyógyszeres kezelések

Ma a NET kezelésére két célzott molekulát, az mTOR-gátló everolimusz és a több támadáspontú tirozinkináz-gátló szunitinibet alkalmazunk. E készítmények regisztrációs

vizsgálatai hasnyálmirigy-eredetű G1/G2 NET-ekben történtek, mindkét készítmény a placebohoz képest mintegy féléves progressziómentes túlélési előnyt biztosított [37, 38]. Tekintettel e készítmények mellékhatásprofiljára, alkalmazásukra viszonylag ritkán, többnyire a harmadik vonalban kerül sor. A RADIANT-4 vizsgálat eredményei alapján az everolimusz alkalmazható a gasztrointesztinális traktus egyéb helyeiről, valamint a tüdőből kiinduló neuroendokrin daganatok esetében is [39], progresszív tüdő-NET-ek esetében akár az első vonalban is [28, 39].

A neuroendokrin daganatok többségére az igen jó vaszkularizáció jellemző, ami elvi lehetőséget nyújt a más daganatok kezelésében bevált és széles körben alkalmazott célzott gyógyszeres kezelésekre. Az antiangiogén készítményekkel (szunitinib, axitinib, bevacizumab, pazopanib) NET-en végzett eddigi klinikai vizsgálatok részben a meggyőző terápiás hatás hiányában, részben a kedvezőtlen mellékhatásprofil miatt nem vezettek ezeknek a készítményeknek a széles körű terápiás alkalmazására [40].

Szisztémás kemoterápia

Neuroendokrin tumorok esetében szisztémás kemoterápiát leggyakrabban magas Ki67-indexű, többnyire hasnyálmirigy kiindulású NET esetében alkalmazunk, továbbá bárholnan kiinduló G3 neuroendokrin karcinómák (NEC) esetében. Felértékelődik a kemoterápia szerepe, ha a daganat 1) volumenózus, 2) 6–12 hónapon belül progrediál, 3) szomatostatinreceptor-negatív, 4) irrezekábilis, de még reménykedünk sebészi megoldásban (neoadjuváns kezelés) [25, 28].

A neuroendokrin daganatok elfogadott kemoterápiája a sztreptozocin alapú kemoterápia, 5-fluorouracillal vagy doxorubicinnel kombinálva. Újabban egyre többen alkalmazzák a temozolomidet, önmagában vagy kapecitabinnal kombinálva (CAPTEM), bár ez még nem törzskönyvezett indikáció [6, 41]. Bár a temozolomid hatékonyságát befolyásolhatja a daganat MGMT-státusza, ezt a jelenlegi ajánlás szerint nem szabad szelekciós kritériumnak tekinteni [28]. Második vonalban szóba jön oxaliplatin alapú kezelés, 5-fluorouracillal vagy kapecitabinnal kombinálva [28].

A G3 rosszul differenciált neuroendokrin karcinómák standard kezelése a ciszplatin-etopozid kombinált kezelés. Terápiás válasza elsősorban a Ki67 >55% daganatok esetében számíthatunk [42]. A NORDIC vizsgálat eredményei alapján a ciszplatin karboplatinra cserélhető [42]. G3 NEC esetében a platinaalapú kezelés kudarcát követően FOLFOX vagy FOLFIRI is adható [28]. G3 daganatokban – elsősorban Ki67 <55% esetén – CAPTEM kezelés is szóba jön, akár a ciszplatin-etopozid kezelés eredménytelenségét követően is [28, 43]. A gasztroenteropankreatikus – különösen a hasnyálmirigy-eredetű – daganatok kezelésekor alkalmanként többféle gyógyszeres kezelési mód között is választhatunk. A gyógyszerválasztásban számos egyedi, beteg-, ill. tumorspecifikus szempontot érvényesíthetünk, ezeket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

2. TÁBLÁZAT. Szempontok a neuroendokrin daganatok elsővonalbeli terápiájának megválasztásához. ENETS-irányelv, 2016, Pavel és mtsai nyomán [28]

Gyógyszer/kezelés	Tumorgrade	Primer tumor helye	SSTR-státusz	Különleges szempont
Oktreotid	G1	középbél	+	kis tumortömeg
Lanreotid	G1/G2 (<10%)	középbél, hasnyálmirigy	+	kis és nagy tumortömeg
Interferon-alfa-2b	G1/G2	középbél		SSTR-negatív
Sztreptozocin + 5-fluorouracil	G1/G2	hasnyálmirigy		rövid távon progresszió; nagy tumortömeg, tünetes beteg
Temozolomid + kapecitabin	G2	hasnyálmirigy		rövid távon progresszió, nagy tumortömeg, tünetes beteg, STZ ellenjavallt vagy nem elérhető
Everolimusz	G1/G2	tüdő, hasnyálmirigy, középbél		atípusos karcinoid vagy SSTR-negatív, inzulinóma, vagy kemoterápia ellenjavallt, SSTR-negatív
Szunitinib	G1/G2	hasnyálmirigy		kemoterápia ellenjavallt
PRRT	G1/G2	középbél	+	előrehaladott betegség, extrahepatikus áttétek
Ciszplatin/etopozid	G3	bármilyen		rosszul differenciált NEC

Rövidítések: NEC: neuroendokrin karcinóma, SSTR: szomatosztafinreceptor, STZ: sztreptozocin

Szomatosztafinreceptor alapú peptidreceptor-radioterápia

A neuroendokrin daganatok peptidreceptor-radioterápiája (PRRT) napjainkban a daganatsejtek felszínén kifejeződő szomatosztafinreceptorokra, mint célmolekulákra alapozódik. A hazánkban többnyire DOTATOC néven emlegetett kezelés legfontosabb előfeltétele, hogy minden ismert daganatos góc intenzíven és homogénean expresszáljon szomatosztafinreceptort. Az expresszió mértékét az SSTR alapú képkalkító vizsgálat (Octreoscan vagy ^{68}Ga -DOTApeptid PET/CT) során nyert felvételeken ítéljük meg, az ötfokozatú, szemikvantitatív Krenning-skálán [44]: 0: nincs felvétel az ismert tumoros lézió(k)ban; 1: gyenge/bizonytalan felvétel az ismert tumoros lézió(k)ban; 2: egyértelmű, de a májhoz viszonyítva kevésbé intenzív, vagy azzal megegyező intenzitású izotópfelvétel; 3: a daganat radionuklid-felvétele intenzívebb, mint a májé; 4: intenzív radionuklid-felvétel látható az ismert áttétekben is.

A szomatosztafinreceptor expressziója alapján a metasztatikus neuroendokrin daganatos betegek 33–75%-a alkalmas PRRT-kezelésre [45]. Az SSTR-radioterápiát béta-sugárzó izotóp ittriummal (^{90}Y) vagy béta-gamma sugárzó izotóp lutéciummal (^{177}Lu) jelzett oktreotidszármazékokkal végzik. A felhasznált izotóptól és az alkalmazott szomatosztafinanalógtól függően számos radiofarmakon áll rendelkezésre, ezek közül napjainkban legtöbbször az ^{90}Y -DOTATOC-ot és a ^{177}Lu -DOTATATE-t használják a nagy európai centrumok. Kedvezőbb mellékhatásprofilja miatt napjainkban egyre gyakrabban használjuk a lutécium izotópját.

A PRRT-kezelés előfeltételei

A kezelés hatásossága és biztonságossága érdekében az alábbi előfeltételeknek kell egyidejűleg érvényesülnie [22, 46, 47]: 1) szövettanilag igazolt NET; 2) funkcionális képalakító módszerrel (SSTR-szcintigráfia vagy ^{68}Ga -DOTApeptid PET/CT) igazoltan magas SSTR-expresszió (Krenning 2-4); 3) Karnofsky-index >60% vagy ECOG <2; 4) a beteg várható élettartama >3 hónap. 5) További biztonságossági laboratóriumi előfeltételek: i) össz-bilirubin <3 ULN; ii) albumin >30 g/l; iii) fehérvérsejtszám >3 G/l; iv) trombocita >75 G/l; v) hemoglobinn >8 g/dl; vi) GFR >50 ml/perc.

A peptidreceptor-radioterápia hatékonysága

Bár az első PRRT-kezelések Európában már az 1990-es évek elején elindultak, a tényeken alapuló orvoslás követelményei szerint értékelt hatékonyságot csak 2017-től ismerjük [48]. Az első prospektív, randomizált, kontrollált vizsgálatot 2012-ben indították (NETTER-1 vizsgálat). A vizsgálatba előrehaladott stádiumú, progresszív, szomatosztafinreceptort expresszáló, középbél-eredetű daganatos betegeket vontak be. A kétkarú vizsgálat aktív kezelési csoportjában 8 hetente 7,4 GBq ^{177}Lu -DOTATATE-t és 30 mg Sandostatin LAR-t kaptak a betegek, a kontrollcsoport 4 hetente 60 mg Sandostatin LAR-kezelésben részesült. A NETTER-1 vizsgálat első interim analízisének eredményeit 2017-ben publikálták [48]. Eszerint a kezelt csoport progressziómentes túlélése szignifikánsan magasabb, mint a placebo csoporté (a kezelés 20. hónapjában 65,2% vs. 10,8%). RECIST szerinti értékeléssel a tumorválasz szignifikánsan gyakoribb volt az aktív kezelési ágon, mint a kontrollcsoportban (18% vs.

3%, $p < 0,001$). A placebo csoportban szignifikánsan több daganatos haláleset fordult elő, mint a kezelt csoportban.

A jelenleg aktuális terápiás irányelvekben a PRRT-kezelést azoknak a betegeknek javasolják, akiknél minden más észszerű kezelési lehetőség kimerült. A ^{177}Lu -DOTA-TATE-kezelést 2017-ben az EMA, 2018-ban az FDA befogadta az elő-, közép- és utóbél-eredetű, SSTR-pozitív, jól differenciált gasztroenteropankreatikus neuroendokrin daganatok kezelésére.

A peptidreceptor-radioterápia mellékhatásai

A PRRT-kezelés akut mellékhatásaként hányinger (25%), ritkábban hányás (10%) fordul elő. A PRRT klinikailag legfontosabb mellékhatása a vesefunkció beszűkülése, súlyosabb esetben veseelégtelenség kialakulása, aminek kivédése céljából a radiofarmakon beadásával egy időben pozitívan töltött aminosavakat (arginin, lizin) tartalmazó infúziót is kap a beteg. Hematológiai mellékhatások: jelentkezhethet átmeneti csontvelő-depresszió, ami rendszerint enyhe és spontán szűnik. A súlyos hematológiai szövődmény viszonylag ritka: mielodiszplázias szindróma (2,35%), akut mieloid leukémia (1,1%). A ^{177}Lu -oktreotát-kezelés biztonságosabb, mint a ^{90}Y -oktreotid-kezelés, mind a vese-, mind a csontvelői toxicitás vonatkozásában. A csontvelői toxicitás latenciája akár 10 év is lehet [49, 50]. A szomatostatinanalóg komponens miatt ritkán endokrin tünetek, akár endokrin krízis is kialakulhatnak.

TERÁPIÁS MEGFONTOLÁSOK KARCINOID SZINDRÓMA ESETÉN

Egyes vélemények szerint az összes GEP-NET akár 20–30%-ában is kialakul karcinoid szindróma, amit hasmenés, görcsös hasi fájdalom, kezdetben rohamokban jelentkező, később fokozatosan fixálódó kipirulás (flush), és hosszú évek során akár a betegek 20–50%-ában is kialakuló karcinoid szívbetegség jellemez [51, 52].

A karcinoid szindrómát jellemző fokozott szerotoninmetabolizmus, ill. fokozott 5-HIAA-ürítés mérséklésére első vonalban a szomatostatinanalógok egyike választandó. Nem ritka, hogy maximális dózisú szomatostatinanalóg alkalmazása

ellenére perzisztálnak a klinikai tünetek és magas marad az 5-HIAA-ürítés. Ilyenkor leggyakrabban a törzskönyvi előírásnál is magasabb szomatostatinanalóg-dózist alkalmazunk, vagy az egyszeri adag emelésével, vagy a szokványos dózisú szomatostatinanalóg gyakoribb alkalmazásával [53]. Második vonalban a szomatostatinreceptor-státuszról függetlenül everolimusz és májdomináns esetekben szelektív artériás májembolizáció, SSTR-szcintigráfia során pozitív esetekben peptidreceptor-radioterápia jön szóba [48].

A májdomináns metasztatikus neuroendokrin daganatok esetében a nehezen befolyásolható hormontúltermelés tünete esetén a májablátív kezelések felértékelődnek, beleértve a májtranszplantációt is.

A karcinoid szindróma tüneti kezelésének legújabb lehetősége a szerotonin-bioszintézis kulcsenzimét, az 5-triptofán-hidroxilázt gátló telotrisztát adása. Egyelőre csak rövid távú kezelési eredmények állnak rendelkezésre. A készítmény szignifikánsan mérsékli a hasmenést, a hosszú távú hatékonyság megítéléséhez további vizsgálatok szükségesek [54, 55].

KONKLÚZIÓ

A gasztroenteropankreatikus daganatok kezelésére a gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelési lehetőségek széles tárháza áll már napjainkban is rendelkezésünkre. Mai tudásunk szerint csak az idejekorán megtörtént sebészi beavatkozás nyújt esélyt a betegnek a teljes gyógyulásra. Az előrehaladott stádiumban jelentkező beteg kezelésében alkalmazott gyógyszerek és egyéb kezelési módok közötti választás során, azok időzítésére és kombinálására vonatkozóan ma még nagyon kevés evidenciával rendelkezünk. Különösen nagy szükség van új terápiás lehetőségek bevezetésére a neuroendokrin karcinómák kezelésében. Klinikai gyógyszervizsgálatok folynak az immunellenőrzőpont-gátló készítményeknek a GEP-NET-ekben való alkalmazásáról. A NETTER-1 vizsgálat eredményeinek ismeretében a PRRT-kezelés várhatóan előbbre lép a terápiás algoritmusokban.

A jövőben a daganatok jelátvivő útjainak részletesebb feltárása, a genetikai megközelítésmód szélesebb körű alkalmazása várhatóan segíteni fogja a neuroendokrin daganatos betegek személyre szabott kezelését.

IRODALOM

1. Petrányi Á, Bodoky Gy. Neuroendokrin daganatok gyógyszeres kezelése. *Orv Hetil* 152:379–391, 2011
2. Uhlyarik A, Pápai Zs. A neuroendokrin daganatok kórisméje és kezelésének irányelvei. *Orv Hetil* 154:1549–1555, 2013
3. Tóth M. A neuroendokrin tumorok gyógyszeres kezelése. *Orv Hetil* 154:1556–1564, 2013
4. Tóth M. A neuroendokrin daganatok kezelésének lehetőségei. *LAM* 23:503–513, 2013
5. Tóth M. A neuroendokrin daganatok kezelésének lehetőségei. *LAM*, a 2013-as kézirat átdolgozott változata (különkiadás), 2015
6. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, et al. ESMO Guidelines Working Group: Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23(Suppl 7):vii124–130, 2012
7. 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* 95:157–176, 2012
8. Oberg K, Krenning E, Sundin A, et al. A Delphic consensus assessment: imaging and biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease management. *Endocr Connect* 5:174–187, 2016
9. Kidd M, Drozdov I, Modlin I. Blood and tissue neuroendocrine tumor gene cluster analysis correlate, define hallmarks and predict disease status. *Endocr Relat Cancer* 22:561–575, 2015
10. Nikou GC, Angelopoulos TP. Current concepts on gastric carcinoid tumors. *Gastroenterol Res Pract* 2012:287825, 2012

11. Scherübl H, Cadiot G, Jensen RT, et al. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? *Endoscopy* 42:664–671, 2010
12. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 103:119–124, 2016
13. Boyce M, Moore AR, Sagatun L, et al. Netazepide, a gastrin/cholecystokinin-2 receptor antagonist, can eradicate gastric neuroendocrine tumours in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis. *Br J Clin Pharmacol* 83:466–475, 2017
14. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 95:74–87, 2012
15. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, et al. ENETS Consensus Guidelines for standard of care in neuroendocrine tumours: surgery for small intestinal and pancreatic neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 105:255–265, 2017
16. Howe JR, Cardona K, Fraker DL, et al. The surgical management of small bowel neuroendocrine tumors: consensus guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society. *Pancreas* 46:715–731, 2017
17. Pape UF, Niederle B, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for neuroendocrine neoplasms of the appendix (excluding goblet cell carcinomas). *Neuroendocrinology* 103:144–152, 2016
18. Pape UF, Perren A, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 95:135–156, 2012
19. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 97:934–959, 2003
20. Caplin M, Sundin A, Nillson O, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 95:88–97, 2012
21. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 103:139–143, 2016
22. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 103:153–171, 2016
23. Jensen RT, Cadiot G, Brandl ML, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 95:98–119, 2012
24. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. *Neuroendocrinology* 103:186–194, 2016
25. Garcia-Carbonero R, Rinke A, Valle JW, et al. ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasms. Systemic Therapy 2: Chemotherapy. *Neuroendocrinology* 105:281–294, 2017
26. Frilling A, Clift AK. Therapeutic strategies for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 121:1172–1186, 2015
27. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 95:120–134, 2012
28. 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* 103:172–185, 2016
29. Rossi RE, Burroughs AK, Caplin ME. Liver transplantation for unresectable neuroendocrine tumor liver metastases. *Ann Surg Oncol* 21:2398–2405, 2014
30. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol* 15:e8–e21, 2014
31. Bibok A, Doros A. Intervenció radiológiai eljárások szerepe a májdagatokat kezelésében. *Magy Onkol* 62:45–52, 2018
32. Rinke A, Müller HH, 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* 27:4656–4663, 2009
33. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic entero-pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 371:224–233, 2014
34. Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for surveillance and medical management of midgut neuroendocrine tumors. *Pancreas* 46:707–714, 2017
35. Wolin EM, Jarzab B, Eriksson B, et al. Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. *Drug Des Devel Ther* 9:5075–5086, 2015
36. Pavel M, Valle JW, Eriksson B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: systemic therapy - biotherapy and novel targeted agents. *Neuroendocrinology* 105:266–280, 2017
37. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *New Engl J Med* 364:514–523, 2011
38. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *New Engl J Med* 364:501–513, 2011
39. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group: Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 387:968–977, 2016
40. Crabtree JS. Clinical and preclinical advances in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 8:341, 2017
41. Kotteas EA, Syrigos KN, Saif MW. Profile of capecitabine/temozolomide combination in the treatment of well-differentiated neuroendocrine tumors. *Onco Targets Ther* 9:699–704, 2016
42. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 24:152–160, 2013
43. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, et al. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 120:2814–2823, 2014
44. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, et al. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 23:2754–2762, 2005
45. Chougnat CN, Lebouilleux S, Caramella C, et al. Frequency and characterization of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumor patients with high-grade of uptake at somatostatin receptor scintigraphy. *Endocr Relat Cancer* 20: 229–239, 2013
46. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 90:220–226, 2009
47. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasia: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogues. *Neuroendocrinology* 105:295–309, 2017
48. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of 177Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 376:125–135, 2017
49. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42:5–19, 2015
50. Brabander T, Teunissen JJ, Van Eijck CH, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 30:103–114, 2016
51. Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for neuroendocrine neoplasms of the jejunum and ileum. *Neuroendocrinology* 103:125–138, 2016
52. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, et al. Diagnosing and managing carcinoid heart disease in patients with neuroendocrine tumors: an expert statement. *J Am Coll Cardiol* 69:1288–1304, 2017
53. Strosberg J, Weber J, Feldman M, et al. Above-label doses of octreotide-LAR in patients with metastatic small intestinal carcinoid tumors. *Gastrointest Cancer Res* 6:81–85, 2013
54. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 35:14–23, 2017
55. Pavel M, Gross DJ, Benavent M, et al. Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial. *Endocr Relat Cancer* 25:309–322, 2018