

Karcinoid plic – pokroky v molekulární biologii a jejich praktické využití

Ondřej Fischer, Ivona Grygárková, Vítězslav Kolek

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF Univerzity Palackého a FN Olomouc

Dobře a středně diferencované neuroendokrinní tumory plic představují malou, ale nezanedbatelnou skupinu plicních tumorů. Jsou více známy pod zažitým označením typický a atypický karcinoid. Díky své poměrně příznivé prognóze (pětileté přežití 90 %, resp. 40–60 %) a sporadickému výskytu (1–2 % plicních malignit) stály ve výzkumu a vývoji často ve stínu bronchogenního karcinomu. Pokroky v oblasti molekulární biologie a genetiky recentně popsaly jednak signální dráhy karcinoidových buněk, jednak identifikovaly nové potenciální molekulární cíle a slibná léčiva. Jako nejvýznamnější se jeví PI3K/Alt/mTOR signální kaskáda a s ní spřažené signální cesty, např. kaskáda IGF-1 receptoru nebo receptorů pro vaskulární endoteliální růstové faktory. Ač příslušná léčiva nejsou až na výjimky dosud schválena v terapii karcinoidu plic, výsledky pilotních studií, jež se snažíme shrnout, jsou povzbuzující. Nové léky ze skupiny mTOR inhibitorů nebo anti-VEGF monoklonálních protilátek tak rozšiřují dosud omezené možnost léčby těchto chemorezistentních tumorů. Slibně se jeví též kombinace standardní léčby somatostatinovými analogy s radionuklidovou terapií.

Klíčová slova: karcinoid plic, neuroendokrinní tumor, molekulární biologie, biologická léčba, mTOR inhibitory, bevacizumab.

Carcinoid of the lung – advances in molecular biology and their practical application

Low and intermediate grade neuroendocrine tumors of the lungs, more often known as typical and atypical carcinoid, represent minor, but clinically important part of lung neoplasms. In past years they were somewhat on the edge of interest in both research and therapy because of their favorable prognosis (5-year survival 90 %, respectively 40–60 %) and low incidence (1–2 % of all pulmonary tumors). However, recent advances in molecular biology and genetics helped to understand signal pathways and processes used by carcinoid cells. New molecular targets were identified, opening possibility for development of new therapeutic drugs. Especially blockade of PI3K/Alt/mTOR signal cascade and associated pathways, like IGF-1 receptor or vascular endothelial growth factor receptors, shows great potential in stopping proliferation of carcinoid cell. Although most of appropriate therapeutics is not yet approved for pulmonary carcinoid therapy, results of summarized pilot studies are encouraging. Drugs from mTOR inhibitors group and anti-VEGF monoclonal antibodies, as well as combined radionuclide/somatostatin analogues therapy, can expand still limited therapeutic spectrum for these chemoresistant tumors.

Key words: carcinoid of the lung, neuroendocrine tumor, molecular biology, biological treatment, mTOR inhibitors, bevacizumab.

Onkologie 2015; 9(5): 232–234

Úvod

Karcinoid plic je nečastě se vyskytující neuroendokrinní tumor. Poprvé byl popsán v roce 1888 Lubarschem (1), termín karcinoid prvně použil v roce 1907 Obernodorfer k popsání tumorů morfologicky odlišných a méně agresivních než klasické karcinomy plic (2). Vzniká z neuroendokrinních buněk zárodečného předního střeva. Klasifikace WHO 2010 karcinoid hodnotí jako dobře diferencovaný neuroendokrinní tumor (NET), a to Grade 1 (G1 NET, dříve typický karcinoid) a Grade 2 (G2 NET, atypický karcinoid). Grade 3 je v WHO klasifikaci vyhrazen pro neuroendokrinní karcinomy (3, 4). V praxi však zůstává používáno většinou staré názvosloví typický/atypický karcinoid. I přes svou dobrou prognózu (typický karcinoid pětileté přežití 90–98 %, atypický karcinoid pětileté přežití 40–65 %) (5, 6) a vysokou míru operability se v praxi setkáváme s případy generalizace a recidiv onemocnění, které vyžadují systémovou léčbu. Doporučovanými cytostatiky jsou etoposid, platinové deriváty, kapecitabin, doxorubicin, cyklo-

fosamid, temozolomid a 5-fluorouracil. Zejména typický karcinoid se přitom vyznačuje, vzhledem ke své nízké proliferační aktivitě, vysokou mírou chemorezistence i radiorezistence (7, 8). Chemosenzitivita atypického karcinoidu je lepší. V případě průkazu exprese somatostatinových receptorů je možnost použití dlouhoupůsobících analog somatostatinu, event. i v kombinaci s radionuklidy. Nový výzkum se proto zaměřuje na molekulárně biologické procesy těchto tumorů ve snaze ovlivnit signální dráhy, podílející se na promoci a progresi nádorového bujení.

Molekulární biologie a genetik

Nejstarším známým genem uplatňujícím se v onkogenezi karcinoidu je MEN1 tumor-supresorový gen, lokalizovaný na dlouhém raménku 11. chromozomu (11q13). Translačním produktem MEN1 je menin, protein, který se váže na řadu nukleárních transkripčních faktorů včetně faktoru JunD. Výsledný komplex potlačuje buněčnou proliferaci (9). Vrozená mutace MEN1 genu souvisí s autozomálně dominantním syndro-

mem mnohočetné endokrinní neoplazie typu 1 (MEN1 syndrom, dříve též Wermerův syndrom nebo mnohočetná endokrinní adenomatóza), kdy až 80 % tumorů asociovaných s MEN1 syndromem (maligní i benigní tumory hypofýzy, příštítných tělísek, pankreato-duodenálního komplexu, ale též tumory nadledvin a karcinoidy) vykazuje ztrátu heterozygotnosti (LOH) na 11q13. Karcinoid plic či zažívacího traktu se vyskytne v průběhu života až u 50 % nemocných s MEN1. LOH 11q13 je charakteristická pro karcinoidy původem z předního střeva (dolní cesty dýchací, duodenum, pankreas), které u MEN1 dominují, nebývá však zachycena u karcinoidů ze středního střeva (jejunum, ileum). V případě sporadického karcinoidu plic se vyskytuje LOH 11q13 v 50–70 %, mutace samotného MEN1 genu však jen v 18–44 % případů (10, 11, 12, 13), což naznačuje vliv jiných genetických alterací. MEN2 syndrom (mutace RET-protoonkogenu, LOH 10q11) nebyla u sporadických neuroendokrinních tumorů plic prokázána (14, 15), stejně jako chybí mutace VHL genu, související s Von

Hippel-Lindauovou chorobou. Zhruba třetina sporadických NET vykazuje LOH chromozomu 3p (16), studie selektivně pro karcinoid plic však nebyly provedeny. Přes řadu podobností však karcinoidy trávicího traktu a plic nejsou pravděpodobně geneticky zcela identickou jednotkou. Různé studie prokázaly rozdíly například ve výskytu LOH chromozomu 18p, který je častá u gastrointestinálních, ale vzácná u plicních karcinoidů (17).

Vzhledem k častému výskytu LOH 11q13 u sporadických NET plic byly zkoumány další geny, nacházející se v této oblasti. Jde o fosfolipázu C β 3, která je zapojena v signálním řetězci tumor supresorového genu PDCD4 a nachází se poblíž MEN1 genu. Ztráta exprese fosfolipázy C β 3 byla identifikována u 18 % neuroendokrinních tumorů (18), její význam v onkogenezi sporadických NET však zůstává neznámý. Jako významnější se jeví cyklin D1. Dle různých studií bývá nadměrně exprimován u 43–65 % neuroendokrinních tumorů (19), v případě omezení výběru pouze na karcinoidy původem z předního střeva však bývá přítomna zvýšená exprese v 94–100 % případů (20). Může však jít o sekundární důsledek aktivace PI3K/Akt/mTOR signální dráhy, neboť samotná zvýšená exprese cyklinu D1 u laboratorních zvířat vede jen k hyperplazii endokrinních žláz, nikoli tumorigenezi (19).

Druhým klíčovým fokusem molekulárně biologického výzkumu karcinoidu jsou geny TSC-1 a TSC-2 geny. TSC-1 je lokalizován na chromozomu 9q34 a jeho translačním produktem je protein hamartrín. TSC-2 se nachází na 16p13 a kóduje protein tuberín. Společně oba proteiny tvoří komplex, který inhibuje činnost mTOR kinázy v PI3K/Akt/mTOR signální kaskádě. Ztráta heterozygotnosti těchto genů vede ke konstitutivní aktivaci mTOR kinázy a tumorigenezi. Vrozená mutace vede k onemocnění tuberózní skleróze, somatické mutace TSC-1/TSC-2 bývají detekovány kromě karcinoidu též u lymfangiomyomatózy, angiomyolipomů ledvin a tumorů z perivaskulárních epiteloidních buněk (tzv. PEComy) (21). Klíčový význam mTOR signální kaskády pro vznik a růst karcinoidů podtrhuje také častý imunohistochemický nález zvýšené exprese fosfatidylinositol 3 kinázy (PI3K), stojící na počátku kaskády (22).

Na imunohistochemické úrovni je v případě karcinoidu všeobecně známá exprese somatostatinných receptorů, která plyne z jeho neuroendokrinního původu. V případě typického karcinoidu dosahuje 80–90 %, přičemž jde převážně o somatostatinný receptor typu 2 (SSTR2) (23). S dediferenciací má karcinoid sklon expresi ztrá-

cet a v případě neuroendokrinních karcinoidů plic je exprese SSTR2 vyloženě variabilní. V praxi ji prokazuje scintigraficky (111In-DTPA scintigrafie, 99Tc-Tektretoid scintigrafie) nebo nověji a senzitivněji pomocí pozitronové emisní tomografie s 18F-fluorodihydroxyfenylalaninem (18F-FDOPA) (24).

Nověji byla u NET prokázána též vysoká exprese receptorů pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR) (25, 26) a inhibiční vliv jejich blokace na růst vlastního tumoru v liniích kmenových buněk (27). Rovněž receptor pro destičkový růstový faktor (PDGFR) bývá zvýšeně exprimován až u 70 % karcinoidů (28). Jako třetí bývá zvýšená exprese receptorů pro insulin-like growth factor (IGF) (29). V případě karcinoidů byla pozorována zejména exprese IGF-1 receptoru (28). Poznotek dobře zapadá do současného poznání vlivu PI3K/Akt/mTOR signální kaskády, neboť aktivace jak IGF-1 receptoru, tak i VEGFR a též i PDGFR vede (mimo dalších efektorových molekul) též k aktivaci fosfatidylinositol 3 kinázy (PI3K) (30). Dodejme pro úplnost, že mTOR kináza je cílovým enzymem též pro další signální dráhy, jako například Ras- a Raf kinázy, tumor supresorové geny Neurofibromin 1 (NF1 inhibuje Ras signální kaskádu), PTEN (inhibuje mTOR skrze inhibici Akt proteinkinázy) nebo antiproliferační jaterní kinázu B1 (LKB1, působí inhibičně na mTOR přes NF1 a TSC1/2 geny) (31, 32, 33, 34).

Standardní a nové možnosti biologické léčby

1) Somatostatinná analoga

Nejstarší známou a využívanou možností terapie dobře diferencovaných neuroendokrinních tumorů jsou dlouhopůsobící somatostatinná analoga, například octreotid nebo lantreotid. Výzkum posledních let prokázal, že somatostatinná analoga nejen blokují uvolňování vazoaktivních peptidů v případě karcinoidového syndromu nebo jiných paraneoplastických endokrinních stavů zapříčiněných karcinoidem (Cushingův syndrom, akromegalie), ale mají také cytostatický vliv na karcinoidové buňky (35, 36). Symptomatické úlevy je dosaženo ve více než 75 % případů a kontroly nemoci zhruba v 70 % případů, většinou však jde o stabilizaci (SD), kdežto částečná regrese velikosti tumoru (PR) bývá jen v 2–5 % případů (35). Jednotlivé studie jsou obtížně srovnatelné vzhledem k většinou malému počtu pacientů, avšak přehledové články (např. Modlin (35)) uvádí průměrnou dobu do progresu (PFS) okolo 14 měsíců. Objevuje se též snaha podpořit příznivý efekt somatostati-

nových analog jejich spojením s radionuklidem. Přestože studie vykazují výborné výsledky, není zatím tato léčba běžně v ČR dostupná a vyžaduje schválení zdravotní pojišťovnou. Nejbližší provádějící pracoviště je v Německu, další evropské pak v Holandsku. Například Nicolas et al. uvádí PR v 25 % případů a PFS 30–40 měsíců (37), Imhof et al. zaznamenal prodloužení průměrného celkového přežití při použití navázaného radionuklidu z 18,3 na 44,7 měsíce (38).

2) Interferon alfa

Možnost ovlivnění neuroendokrinních tumorů interferonem alfa je známá již od 80. let minulého století. Její mechanismus však není stále plně objasněn. Zahrnuje pravděpodobně antiproliferační a antiangiogenní účinek interferonu, aktivaci protinádorové imunity a navození diferenciacie nádorových buněk (39, 40). Schirner et al. uvádí analýzu kompilovaných dat z různých malých sérií pacientů, kdy bylo dosaženo kontroly nemoci (SD a PR) u 12 % nemocných z celkem 309 nemocných, poklesu tumormarkerů a symptomatické úlevy pak u 40 % pacientů (39). Nevýhodou jsou nežádoucí účinky interferonu, jako je únava, slabost, horečka, nechutenství a další. Prodloužené přežívání při použití kombinace interferonu a somatostatinných analog oproti monoterapii bylo popsáno v několika malých nerandomizovaných studiích (např. Janson (41)), avšak nepotvrdilo se ve větších, randomizovaných studiích (42, 43).

3) Antiangiogenní terapie

Účinná blokace VEGF receptoru je možná od roku 2004, kdy byla schválena monoklonální protilátka bevacizumab. Dále se na trhu objevují nízkomolekulární inhibitory angiogeneze, např. thalidomid nebo lenalidomid, které mimo jiné vykazují antiangiogenní aktivitu. Přestože žádná z nich není schválena jako standardní léčba karcinoidu, je zde průkazný molekulárně biologický podklad pro jejich použití, který začíná být potvrzován i klinickými studiemi. Bevacizumab v různých studiích v kombinaci se somatostatinnými analogy, interferonem nebo jinými preparáty zlepšuje významně procento odpovědí a prodlužuje dobu do progresu. Např. Yao et al. uvádí v menší studii s bevacizumabem, octreotidem a interferonem alfa v rameni octreotid + bevacizumab PR 18 % a SD 77 % oproti PR 0 % a SD 68 % v rameni octreotid+interferon (44). V jiné malé studii Yao popisuje kontrolu nemoci po 18 týdnech monoterapie bevacizumabem u 96 % pacientů oproti 67 % pacientů ve větvi s monoterapií interferonem (45). Kulke et al. po-

pisuje kontrolu nemoci (PR+SD) po 22 týdnech kombinované terapie bevacizumabem a temozolomidem u 92 % nemocných s karcinoidem (46). Dosud nejsou vyhodnoceny výsledky očekávané studie NCT00607113, která kombinuje bevacizumab a everolimus se záměrem duální blokády PI3K/Akt/mTOR signální kaskády.

Nízkomolekulární inhibitory angiogeneze (thalidomid, lenalidomid) nebyly u karcinoidu dosud vážněji zkoušeny. Jednu z mála studií v tomto směru publikoval v roce 2006 Kulke s nepřilíživými výsledky: ve studii, zkoumající kombinaci temozolomidu a thalidomidu bylo zařazeno 15 nemocných s metastatickým karcinoidem, kontroly nemoci (PR + SD) však bylo dosaženo jen u 7 % nemocných s karcinoidem, lepších výsledků dosáhl u pankreatických neuroendokrinních tumorů. Nevýhodou byla výrazná hematologická toxicita (gr. 3–4 v bílé krevní řadě) u 60 % nemocných (47). Varker et al. 2008, popisuje stabilizaci nemoci u 11 z 16 nemocných s karcinoidem po sledované době 48 týdnů při monoterapii thalidomidem (48).

4) mTOR inhibitory

Inhibitory mTOR kinázy jsou zkoušeny v léčbě neuroendokrinních tumorů od prvního desetiletí 21. století. Racionální podklady pro jejich využití byly vyjmenovány výše. Everolimus, sirolimus ani temsirolimus nemají oficiální indikaci v léčbě karcinoidu plic, everolimus je však již indikován v terapii neresekovatelných či metastazujících dobře a středně diferencovaných neuroendokrinních tumorů pankreatu. Yao et al. ve studii everolimus+octreotid zařadil 30 nemocných s karcinoidem různého orgánového původu (včetně plicního), z nichž bylo dosaženo PR u 17 %, SD u 80 % nemocných po dobu jednoho roku, tříleté přežití dosahovalo 78 % nemocných, ovšem toto číslo je sdílené s non-karcinoidovými neuroendokrinními tumory pankreatu (36). Větší randomizovaná, dvojitě zaslepená, kontrolovaná studie NCT00412061 (Radiant-2), sponzorovaná firmou Novartis, zařadila 429 nemocných s pokročilými dobře a středně diferencovanými neuroendokrinními tumory do ramen léčených everolimem+octreotidem a octreotidem+placebem. V rameni s everolimem byl průměrný PFS 16,4 oproti 11,3 měsíce u kontrolní skupiny (49). Řada dalších studií s everolimem se pak týkala čistě neuroendokrinních tumorů pankreatu, kde bylo dosaženo rovněž povzbudivých výsledků, např. studie NCT00363051. Obdobné výsledky platí pro temsirolimus: Duran et al. uvádí PR a SD u 64 % z celkem 37 osob, z nichž 21 mělo diagnostikovaný karcinoid různého origa (50).

Pozornost si jistě zaslouží i nový preparát, atiprimod, který inhibuje mTOR a JAK-STAT3 signální kaskády. Průkopnická studie Sung et al. dosáhla s atiprimodem PR+SD u 91 % z celkem 23 pacientů s karcinoidem s velmi dobrou tolerancí (51).

5) Ostatní a experimentální preparáty

Z dalších léčebných modalit byl testován sunitinib, multikinázový inhibitor, který kromě VEGF-R blokuje i receptory destičkového růstového faktoru (PDGF-R), c-Kit, receptor pro neurotrofický faktor odvozený od gliálních buněk a FLT-3 tyrosinkinázu. Kulke et al. publikoval v roce 2008 ojedinělou studii, ve které bylo zařazeno 41 pacientů s karcinoidem, ovšem bez selekce plicních tumorů. Bylo dosaženo PR 2 % a SD 83 %, přičemž PFS dosahovalo 10,2 měsíce (52).

Pazopanib, další multikinázový inhibitor, působící na VEGFR 1–3, PDGFR, a c-Kit nepřinesl žádané výsledky ve studii Phan et al., kde bylo zařazeno 22 nemocných s karcinoidem, když nebylo dosaženo žádné PR, PFS však činilo 12,7 měsíce (53).

V souladu s minimálním výskytem klasických mutací EGFR (28, 54, 55) u plicních karcinoidů nebyly prokázány výraznější benefity z terapie tyrozinkinázovými inhibitory EGFR erlotinibem či gefitinibem, např. Hobday popsal ve smíšené studii (karcinoidy plic i GIT) jen jednu parciální remisi z 57 nemocných, dále 32 % nemocných dosáhlo SD, PFS dosahovalo 6 měsíců (56).

Závěr

Molekulárně biologické studie potvrdily klíčovou roli signální kaskády PI3K/Akt/mTOR pro proliferaci karcinoidových buněk, čemuž odpovídají i nadějně výsledky s léčivými do ní zasahujícími, zejména mTOR inhibitory. Před jejich zařazením do klinické praxe však bude potřeba více klinických dat. Slibně se jeví zejména kombinace s antiangiogenními léčivými. Data pro multikinázové inhibitory jsou zatím nedostatečná, ve světle výše uvedených informací se však jako perspektivní jeví ty, které přímo či nepřímo zasahují do PI3K/Akt/mTOR kaskády.

*Práce byla podpořena grantem
IGA MZ ČR NT/13569.*

Literatura

1. Lubarsch O., "Über den primären Krebs des Ileum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose," Virchows Archiv, 1888; 3: 280–317.
2. Oberndorfer S., "Karzenoide tumoren des dunndarmes," Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, 1907; 1: 426–429.
3. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon, France: IARC Press; 2010.
4. Klimstra, David S, et al., "The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems." Pancreas 39.6 2010: 707–712.

5. Bertino, Erin M, et al., "Pulmonary neuroendocrine/carcinoid tumors." Cancer 115.19 (2009): 4434–4441.
6. Travis WD, Rush W, Flieder DB, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. Am J Surg Pathol. 1998; 22: 934–944.
7. Moran CA, Suster S, Coppola D, et al. Neuroendocrine carcinomas of the lung: a critical analysis. Am J Clin Pathol. 2009; 131: 206–221.
8. Vítek P. "Terapie karcinoidů a karcinoidního syndromu." Farmakoterapie: 2009; 1: 92–99.
9. Duerr, Eva-Maria, Daniel C. Chung., "Molecular genetics of neuroendocrine tumors." Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 21.1 2007: 1–14.
10. Dong, Qihan, et al., "Loss of heterozygosity at 11q13: analysis of pituitary tumors, lung carcinoids, lipomas, and other uncommon tumors in subjects with familial multiple endocrine neoplasia type 1." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 82.5 1997: 1416–1420.
11. Debelenko, Larisa V, et al., "Identification of MEN1 gene mutations in sporadic carcinoid tumors of the lung." Human molecular genetics 6.13 1997: 2285–2290.
12. Walch, Axel K, et al., "Typical and atypical carcinoid tumors of the lung are characterized by 11q deletions as detected by comparative genomic hybridization." The American journal of pathology 153.4 1998: 1089–1098.
13. Yao, James C., "Molecular targeted therapy for carcinoid and islet-cell carcinoma." Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 21.1 2007: 163–172.
14. Komminoth P, et al., "RET proto-oncogene point mutations in sporadic neuroendocrine tumors." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 81.6 1996: 2041–2046.
15. Travis WD. The concept of pulmonary neuroendocrine tumours. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, eds. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, France: IARC Press; 2004: 19–20.
16. Chung, Daniel C, et al., "A novel pancreatic endocrine tumor suppressor gene locus on chromosome 3p with clinical prognostic implications." Journal of Clinical Investigation 100.2 1997: 404.
17. Klöppel, Günter., "Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours." Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 21.1 (2007): 15–31.
18. Stalberg, Peter, et al., "In situ RNA-RNA hybridisation of phospholipase C beta 3 shows lack of expression in neuroendocrine tumours." Anticancer research 23.3B (2002): 2227–2232.
19. Guo SS, et al., "Frequent overexpression of cyclin D1 in sporadic pancreatic endocrine tumours." Journal of Endocrinology 179.1 (2003): 73–79.
20. Kawahara M., et al., "Immunohistochemical prognostic indicators of gastrointestinal carcinoid tumours." European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 28.2 (2002): 140–146.
21. Smolarek TA, Wessner LL, McCormack FX, et al., "Evidence that LAM is caused by TSC2 mutations: chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangioleiomyomatosis." Am J Hum Genet, 1998; 62: 810–815.
22. Averous J, and C. G. Proud., "When translation meets transformation: the mTOR story." Oncogene 25.48 (2006): 6423–6435.
23. Papotti, Mauro, et al., "Expression of somatostatin receptor types 2, 3 and 5 in biopsies and surgical specimens of human lung tumours." Virchows Archiv 439.6 (2001): 787–797.
24. Ferdová E, Ferda J, et al., "Zobrazení karcinoidních nádorů pomocí PET/T s podáním 18F-fluorodihydroxyfenylalaninu." Ces Radiol 2013; 67(1): 52–58.
25. Terris B, et al., "Expression of vascular endothelial growth factor in digestive neuroendocrine tumours." Histopathology-Oxford 32 (1998): 133–138.
26. Zhang, Jun, et al., "Elevated expression of vascular endothelial growth factor correlates with increased angioge-

nesis and decreased progression – free survival among patients with low – grade neuroendocrine tumors." *Cancer* 109.8 (2007): 1478–1486.

27. Zhang, J., et al. „Treatment with bevacizumab (BEV) upregulates expression of the transcription factor Sp1 and its downstream target genes in human carcinoid cells: Molecular basis of the synergistic antiangiogenic activity of bevacizumab and mithramycin A (MIT).“ *J Clin Oncol* 25.18S (2007): 15031.

28. Chaudhry A, Funa K, Oberg K. Expression of growth factor peptides and their receptors in neuroendocrine tumors of the digestive system. *Acta Oncol* 1993; 32: 107–14.

29. Folpe, A. L., et al. „Thyroid transcription factor-1: immunohistochemical evaluation in pulmonary neuroendocrine tumors.“ *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 12.1 (1999): 5–8.

30. Missiaglia, Edoardo, et al. „Pancreatic endocrine tumors: expression profiling evidences a role for AKT-mTOR pathway.“ *Journal of Clinical Oncology* 28.2 (2010): 245–255.

31. Johannessen, Cory M., et al. „The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR.“ *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102.24 (2005): 8573–8578.

32. LoPiccolo, Jaclyn, et al. „Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway: effective combinations and clinical considerations.“ *Drug Resistance Updates* 11.1 (2008): 32–50.

33. Morgensztern, Daniel, and Howard L. McLeod. „PI3K/Akt/mTOR pathway as a target for cancer therapy.“ *Anti-cancer drugs* 16.8 (2005): 797–803.

34. Woods, Angela, et al. „LKB1 is the upstream kinase in the AMP-activated protein kinase cascade.“ *Current biology* 13.22 (2003): 2004–2008.

35. Modlin, I. M., et al. „Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroentero-pancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours.“ *Alimentary pharmacology & therapeutics* 31.2 (2010): 169–188.

36. Yao, James C., et al. „Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low-to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study.“ *Journal of Clinical Oncology* 26.26 (2008): 4311–4318.

37. Nicolas, Guillaume, et al. „Targeted radiotherapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 40.1 (2011): 187–204.

38. Imhof, Anna, et al. „Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA] -TOC in metastasized neuroendocrine cancers.“ *Journal of clinical oncology* 29.17 (2011): 2416–2423.

39. Schnirer, Isac I., James C. Yao, and Jaffer A. Ajani. „Carcinoid a comprehensive review.“ *Acta Oncologica* 42.7 (2003): 672–692.

40. Valimaki M, Jarvinen H, et al. „Is the treatment of metastatic carcinoid tumor with interferon not as successful as suggested? “ *Cancer* 1991; 67: 547/9.

41. Janson, Eva Tiensuu, and Kjell Öberg. „Long-term management of the carcinoid syndrome treatment with octreotide alone and in combination with alpha-interferon.“ *Acta Oncologica* 32.2 (1993): 225–229.

42. Fazio, N., et al. „Interferon-α and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: single agent or combination?.“ *Annals of oncology* 18.1 (2007): 13–19.

43. Raut, Chandrajit P, and Matthew H. Kulke. „Targeted therapy in advanced well-differentiated neuroendocrine tumors.“ *The oncologist* 16.3 (2011): 286–295.

44. Yao, James C., 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 alfa-2b.“ *Journal of Clinical Oncology* 26.8 (2008): 1316–1323.

45. Yao, J. C., et al. „Improved progression free survival (PFS), and rapid, sustained decrease in tumor perfusion among patients with advanced carcinoid treated with bevacizumab.“ *J Clin Oncol* 23.16s (2005): 4007.

46. Kulke, M. H., et al. „A phase II study of temozolomide and bevacizumab in patients with advanced neuroendocrine tumors.“ *J Clin Oncol* 24.18S (2006): 4044.

47. Kulke, Matthew H., et al. „Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors.“ *Journal of Clinical Oncology* 24.3 (2006): 401–406.

48. Varker, Kimberly A., Jacqueline Campbell, and Manisha H. Shah. „Phase II study of thalidomide in patients with metastatic carcinoid and islet cell tumors.“ *Cancer chemotherapy and pharmacology* 61.4 (2008): 661–668.

49. Pavel, M. E., et al. „Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2):

a randomised, placebo-controlled, phase 3 study.“ *The Lancet* 378.9808 (2011): 2005–2012.

50. Duran, lea, et al. „A phase II clinical and pharmacodynamic study of temsirolimus in advanced neuroendocrine carcinomas.“ *British journal of cancer* 95.9 (2006): 1148–1154.

51. Sung, M., et al. „Phase II proof-of-concept study of atiprimod in patients with advanced low-to intermediate-grade neuroendocrine carcinoma.“ *J Clin Oncol* 26.15S (2008): 4611.

52. Kulke, Matthew H., et al. „Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors.“ *Journal of Clinical Oncology* 26.20 (2008): 3403–3410.

53. Phan, A. T., et al. „A prospective, multi-institutional phase II study of GW786034 (pazopanib) and depot octreotide (sandostatin LAR) in advanced low-grade neuroendocrine carcinoma (LGNEC).“ *J Clin Oncol* 28.15 suppl (2010): 4001.

54. Gilbert, Judith A., Ricardo V. Lloyd, and Matthew M. Ames. „Lack of mutations in EGFR in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.“ *New England Journal of Medicine* 353.2 (2005): 209–210.

55. Rickman, Otis B., et al. „Analysis of ErbB receptors in pulmonary carcinoid tumors.“ *Clinical cancer research* 15.10 (2009): 3315–3324.

56. Hobday, T. J., et al. „A phase II trial of gefitinib in patients (pts) with progressive metastatic neuroendocrine tumors (NET): A Phase II Consortium (P2C) study.“ *J Clin Oncol* 24.20 Suppl (2006): 4043.

Článek doručen redakci: 27. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 16. 4. 2015

MUDr. Ondřej Fischer

*Klinika plicních nemocí a tuberkulózy
LF Univerzity Palackého a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
Ondrej.Fischer@fnol.cz*