

# Terapie celowane wysoko zróżnicowanych guzów neuroendokrynnych

Target therapy of well-differentiated neuroendocrine tumors

*dr n. med. Norbert Szaluś, dr hab. n. med. Mirosław Dziuk*

*Zakład Medycyny Nuklearnej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie*

*Kierownik: dr hab. n. med. Mirosław Dziuk*



## STRESZCZENIE

Guzy neuroendokrynnne (NETs, *neuroendocrine tumors*) stanowią heterogenną grupę nowotworów o różnej biologii i rokowaniu. Terapia zaawansowanych raków neuroendokrynnych jest ograniczona. Leczenie chirurgiczne, bezpośrednia terapia dowątrobowa i chemioterapia systemowa wykazują minimalny efekt. Analogi somatostatyny w chwili obecnej są stosowane przede wszystkim w opanowywaniu objawów klinicznych związanych z zespołem rakowiaka. Pomyślne wyniki znakowanych radioizotopowo analogów somatostatyny i inhibitorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu oraz inhibitorów mTOR (*mammalian target of rapamycin*) dają nowe możliwości w terapii zaawansowanych NETs.

**SŁOWA KLUCZOWE:** terapie celowane, rakowiak, guzy neuroendokrynnne

## ABSTRACT

Neuroendocrine tumors (NETs) are a heterogenous group of malignancies with variable prognosis and response to treatment. Treatments for advanced neuroendocrine tumors were, until recently, rather limited. Surgery and liver directed therapy both have relatively limited impact, and systemic cytotoxic chemotherapy has minimal efficacy. Somatostatin analogs have been used for years to control disease and neuroendocrine symptoms, without cytotoxic intent. Promising results have emerged from studies evaluating radiolabeled somatostatin analogs and inhibitors of the vascular endothelial growth factor and mammalian target of rapamycin pathways.

**KEY WORDS:** target therapy, carcinoid, neuroendocrine tumors

## WSTĘP

Guzy neuroendokrynne (NETs, *neuroendocrine tumors*) stanowią heterogenną grupę nowotworów o różnej biologii i rokowaniu. Jest to rzadka grupa nowotworów, w której roczne zachorowania w 1973 r. wyniosły 1 przypadek na 100 000 ludzi, natomiast w 2004 r. było to już 5,25 przypadku na 100 000 osób. W badaniach grupy szwedzkiej w rozpoznaniu autopsyjnym wykazano, że częstość wykrytych NETs wyniosła 8,4 przypadku na 100 000 osób [1].

Ze względu na czynność wydzielniczą guzy te można podzielić na niewydzielające i wydzielające wiele różnych substancji, które są odpowiedzialne za wiele objawów klinicznych. Ze względu na stopień zróżnicowania morfologicznego nowotwory te można też podzielić na wysoko zróżnicowane NETs (WD-NETs, *well-differentiated NETs*) – G1 i G2, charakteryzujące się powolnym bezobjawowym wzrostem – oraz agresywne nisko zróżnicowane NETs (PD-NETs, *poorly differentiated NETs*) – G3 [2]. Dokładny podział został zawarty w tabeli 1. Taki podział przekłada się na odpowiednie zastosowanie terapii, która w ostatnich latach w tego typu nowotworach znacznie się rozwinęła, począwszy od lokoregionalnych terapii po terapie systemowe.

Dzięki zrozumieniu biologii NETs w poniższym artykule zostaną przedstawione terapie celowane w grupie nowotworów wysoko zróżnicowanych (WD-NETs). Leczenie nisko zróżnicowanych NETs (PD-NETs) jest zgodne z zasadami terapii raków drobno-komórkowych. Informacje o nim zostały zamieszczone w wielu innych publikacjach.

wodu pokarmowego oraz z objawami rakowiaka [3]. Resekcja zmian w wątrobie jest stosowana u pacjentów z chorobą ograniczoną – dającą możliwość resekcyjności. W badaniach Sarmiento i wsp. przeprowadzonych na 170 chorych resekcja zmian w wątrobie spowodowała poprawę symptomów u 90% pacjentów [4]. Operacje typu „debulking”, czyli cytoredukcyjne, u chorych z zaawansowaną chorobą w wątrobie mogą być zalecane u pacjentów, u których istnieje możliwość usunięcia więcej niż 90% zmian [5]. Średni czas przeżycia u chorych leczonych w taki sposób wyniósł 7 lat [5]. W grupie chorych poddanych takiemu sposobowi leczenia stopień przeżycia wyniósł 60% w ciągu 5 lat i był dwukrotnie wyższy niż u chorych, u których nie wykonano możliwej resekcji zmian z wątroby [6]. Obecnie nie ma kontrolnych badań potwierdzających, że operacje cytoredukcyjne u chorych ze znacznym zajęciem wątroby i asymptomatycznych poprawiają wyniki leczenia w porównaniu z chorymi bez takiego leczenia [7].

U pacjentów z NETs i z przerzutami do wątroby w lokoregionalnej terapii stosowana jest technika przezcietniczej chemoembolizacji (TACE, *transarterial chemoembolization*). Jest to metoda uznana i często stosowana w leczeniu tego typu nowotworów ze względu na unaczynienie zmian przerzutowych przez tętnice wątrobowe [3]. Terapia ta jest efektywna w kontrolowaniu wzrostu NETs (PNETs, *Pancreatic Neuroendocrine Tumors*). W badaniach Bloomstona i wsp. średni czas wolny od progresji (PFS, *progression free survival*) po TACE wyniósł 10 miesięcy z całkowitym czasem przeżycia (OS, *overall survival*) wynoszą-

TABELA 1  
Stopień histologicznej dojrzałości NETs.

Stopień histologicznej dojrzałości (cecha G)	Aktywność mitotyczna/liczba figur podziału/10 dpw	Indeks proliferacyjny Ki 67%
G1 – wysoko dojrzałe, o niskiej złośliwości	<2	≤2
G2 – średnio dojrzałe, o średniej złośliwości	2–20	3–20
G3 – nisko dojrzałe, o wysokiej złośliwości	>20	>20

## OGÓLNE ZASADY LECZENIA

### Terapia lokalna i regionalna

Podstawową metodą leczenia we wczesnych stopniach zaawansowania tego typu nowotworów jest leczenie chirurgiczne. Operacje cytoredukcyjne oraz resekcyjne zmian metastatycznych (zazwyczaj w wątrobie oraz przerzutów do węzłów chłonnych krezkowych) są akceptowane u nielicznych chorych, głównie u pacjentów z dolegliwościami bólowymi, niedrożnością prze-

cym 33 miesiące [8]. Paliatywna embolizacja lub chemoembolizacja może zmniejszyć sekrecję hormonów i innych związków lub spowodować regresję radiologiczną. Chorzy z zespołem rakowiaka mieli lepszą obiektywną odpowiedź (67% v. 35%) i PFS (23 miesiące v. 16 miesięcy) oraz OS (34 miesiące v. 23 miesiące) w porównaniu z chorymi z NETs trzustki [9]. Inną metodą lokoregionalnej terapii jest selektywne dotętnicze podanie radioizotopu itru 90 (<sup>90</sup>Y) z mikrosferami. W wielośrodkowym badaniu

u 60% z 148 chorych stwierdzono częściową radiologiczną odpowiedź na leczenie ze średnim PFS wynoszącym 70 miesięcy. Tylko jedna trzecia leczonych osób miała objawy uboczne 3. i 4. stopnia wg *Common Toxicology Criteria* [10].

## Chemioterapia systemowa

WD-NETs w znacznej większości są odporne na chemioterapię. Fluorouracyl (5-FU) i streptozocyna są jednymi z pierwszych leków stosowanych w leczeniu chorych z NETs. W badaniu Engstroma i wsp. odpowiedź na leczenie uzyskano u 22% chorych z OS 14,9 miesiąca w grupie leczonej 5-FU i streptozocyną. W grupie leczonej wyłącznie doksorubicyną procent obiektywnych odpowiedzi dotyczył 21% z OS 11,1 miesiąca [11]. W II/III fazie badań klinicznych schemat terapii 5-FU i streptozocyną porównano z kombinacją terapii 5-FU i doksorubicyną (FU-DOX). Współczynnik odpowiedzi w tym badaniu wyniósł 16% w obu grupach, przy czym w grupie leczonej 5-FU i streptozocyną stwierdzono dłuższy OS (24,3 miesiąca). Natomiast w grupie chorych leczonych doksorubicyną OS wyniósł 15,7 miesiąca [12]. Bardziej obiecujące są wyniki badań z zastosowaniem zarówno eskalowanej dawki 5-FU, dakarbazyny i epirubicyny, jak również cisplatyny i etopozydu, gdzie radiologiczną odpowiedź stwierdzono u 20–30% chorych [13, 14]. W badaniu Ansella i wsp., w którym zastosowano wysokie dawki paklitakselu, uzyskano odpowiedź na leczenie poniżej 10% [15]. Podobne wyniki uzyskano z zastosowaniem wysokich dawek 5-FU i hydroksymocznika, gemcytabiny, docetakselu i irinotecanu w połączeniu z cisplatyną [16–19].

Ze względu na toksyczne skutki terapii streptozocyną w leczeniu NETs przeprowadzono badania z doustnym związkiem alkilującym – temozolomidem. Temozolomid był oceniany w dwóch prospektywnych i kilku retrospektywnych badaniach u chorych z zaawansowanymi rakowiakami i NETs trzustki. W badaniu Ekeblada i wsp. chorych z NETs trzustki i rakowiakiem leczono tylko temozolomidem w dawce 200 mg/m<sup>2</sup>. Średni całkowity czas do progresji (TTP, *time to progression*) u chorych wyniósł 7 miesięcy. Radiologiczną częściową odpowiedź (PR, *partial response*) na leczenie stwierdzono u 14% chorych, a stabilizację choroby (SD, *stable disease*) u 53% [20]. W jednym z badań z użyciem temozolomidu i talidomidu częściową odpowiedź obserwowano u 7% chorych z rakowiakiem i u 45% chorych z NETs trzustki [21]. Zaobserwowane różnice w skuteczności leczenia pomiędzy rakowiakami a NETs trzustki mogą wynikać z różnej ekspresji metylotransferazy O<sup>6</sup>-metyloguaniny (MGMT, *O<sup>6</sup>-metyloguanine methyltransferase*). Leki alkilujące powodują między innymi metylację genów, w następstwie czego dochodzi do wyłączenia wielu funkcji komórki. W efekcie prowadzi to do apop-

tozy. MGMT jest jednym z enzymów powodujących wycinanie zmetylowanych fragmentów genów, a tym samym oporność na leki alkilujące [22]. Mniejsza ekspresja MGMT w NETs trzustki niż w rakowiakach łączyła się z lepszą odpowiedzią na leczenie związkami alkilującymi [23].

## Terapie targetowe

### Analogi somatostatyny

Nowotwory neuroendokrynne charakteryzują się wysoką ekspresją receptorów dla somatostatyny (SSTR, *somatostatin receptor*). Papotti i wsp., którzy przebadali 81 przypadków NETs (trzustki i żołądkowo-jelitowe), w swojej pracy stwierdzili, że najczęstsze podtypy to SSTR1 i SSTR2 wykryte w ponad 80%, SSTR3 i SSTR5 wykrywane w około 67%. Natomiast SSTR4 wykrywany był rzadko [24]. Sumaryczne działanie przeciwnowotworowe analogów somatostatyny można podzielić na bezpośrednie i pośrednie. Bezpośrednie działania obejmują efekt antymitotyczny (cytostaticzny), apoptotyczny (cytotoksyczny), bezpośrednie blokowanie auto- i parakrynych związków umożliwiających przeżycie komórek nowotworowych (*survival factor*) wydzielanych przez komórki nowotworowe, jak również m.in. osłabienie przylegania komórek nowotworowych do naczyń krwionośnych. Efekty pośredniego działania przeciwnowotworowego obejmują zmniejszenie wydzielania GH (*growth factor*), a w konsekwencji IGF-1 (*insuline-like growth factor-1*, insulinopodobny czynnik wzrostu 1), zmniejszenie wydzielania hormonów tropowych (np. insulina, prolaktyna), hamowanie angiogenezy oraz czynników proangiogenicznych [25].

Obecnie podstawowym lekiem do opanowania objawów klinicznych wydzielających NETs są analogi somatostatyny. Badaniem, które uzupełniałoby dotychczasowe wskazanie, było badanie PROMID, w którym u dotychczas nieleczonych chorych z zaawansowanymi, wysoko zróżnicowanymi NETs typu migot oceniono efekt antyproliferacyjny oktreotydu LAR. Chorych podzielono na dwie grupy. Grupa leczona otrzymywała oktreotyd LAR w dawce 30 mg w iniekcji co 4 tygodnie. Drugą grupę stanowili chorzy placebo. Głównym punktem końcowym ocenianym w tym badaniu był TTP. Średni TTP u chorych leczonych oktreotydem LAR wyniósł 14,3 miesiąca w porównaniu z 6 miesiącami w grupie placebo. Zaobserwowana stabilizacja choroby po 6 miesiącach u chorych leczonych oktreotydem LAR wyniosła 66,7%, natomiast w grupie placebo 37,2%. W 6. miesiącu leczenia progresję choroby w grupie z oktreotydem stwierdzono u 24% chorych i u 66% pacjentów w grupie placebo. Najlepsze efekty lecznicze stwierdzono u chorych z przerzutami obejmującymi mniej niż 10% miąższu wątroby i z usuniętym ogniskiem pierwotnym [26].

Nowym analogiem somatostatyny jest pasireotyd, analog somatostatyny wykazujący większe powinowactwo do większości receptorów somatostatynowych. Ma 30-krotnie większe powinowactwo do SST1, 5-krotnie większe do SSTr3 i 40-krotnie większe do SSTr2 w porównaniu z oktreotydem [27]. W celu uzyskania kontroli objawów jest podawany w postaci wstrzyknięcia s.c. 300 µg dwa razy dziennie ze zwiększeniem dawki do 1200 µg dwa razy dziennie co 3 dni. W badaniu II fazy z pasireotydem u chorych z rozsianym rakowiakiem uzyskano kontrolę objawów u 27% pacjentów, poprzednio nieodpowiadających na leczenie oktreotydem LAR [28].

Do terapii NETs w kilku krajach (również w kilku ośrodkach polskich) jest stosowana terapia radioizotopowa. Stosuje się połączenie analogów somatostatyny z izotopami. Warunkiem terapii jest potwierdzenie obecności SSTr w tych guzach za pomocą scyntygrafii. Pierwszych prób terapii dokonał w 1990 r. Valkema i wsp. W swoich badaniach do terapii zastosowali <sup>111</sup>In-[DTPA]-octreotyd. Odpowiedź pozytywną zaobserwowano jednak w kilku przypadkach [29]. Najprawdopodobniej było to spowodowane brakiem optymalnych właściwości fizykochemicznych preparatu. Kolejne próby doprowadziły do syntezy nowych związków będących nośnikami dla radioizotopów itru (<sup>90</sup>Y) oraz lutetu (<sup>177</sup>Lu). Takim związkiem okazał się <sup>90</sup>Y-DOTA-TOC (<sup>90</sup>Y-[DOTA]<sup>0</sup>-Tyr<sup>3</sup>-octreotide). Otte i wsp. zastosowali <sup>90</sup>Y-DOTA-TOC u 29 pacjentów w 4 i więcej dawkach, we wzrastającej aktywności, w 6-tygodniowych odstępach. Całkowita dawka wyniosła 6,120 ± 1,347 MBq/m<sup>2</sup>. U 20 z tych pacjentów stwierdzono stabilizację choroby, u 2 częściową remisję, u 4 remisję nieznaczną, a u 3 zaobserwowano progresję [30]. Waldherr i wsp. przebadali grupę 39 pacjentów z progresją guzów neuroendokrynnych pochodzenia żołądkowo-jelitowego i oskrzelowego. W grupie tej zastosowali całkowitą dawkę radioizotopu <sup>90</sup>Y-DOTA-TOC 7,4 GBq/m<sup>2</sup> w 4 równych dawkach w przedziałach 6-tygodniowych. Obiektywną odpowiedź stwierdzono u 23% pacjentów. Najwyraźniejszą odpowiedź stwierdzono u 13 pacjentów z guzami endokrynnymi pochodzenia trzustkowego, co stanowiło 38%. Całkowitą remisję stwierdzono u 5%, czyli u 2 z 39 pacjentów, częściową remisję u 18% (7 z 39 pacjentów), ustabilizowanie choroby u 69% (27 z 39 pacjentów), progresję choroby obserwowano u 8% (3 z 39 pacjentów). Znaczącą redukcję objawów klinicznych stwierdzono w przypadku: biegunek (83%), napadowego zaczerwienienia twarzy (46%), napadowej duszności (63%) oraz w przypadku pelagry (75%). W podsumowaniu autorzy określili całkowitą przydatność <sup>90</sup>Y-DOTA-TOC u 63% chorych [31].

Ze względu na syntezę nowego radiofarmaceutyku <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE przeprowadzono kilka badań z jego zastosowaniem w terapii guzów neuroendokrynnych z ekspresją receptorów dla

somatostatyny. Kwkkeboom i wsp. zastosowali <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE u 131 chorych z guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wykazującymi nadmierną ekspresję receptorów dla somatostatyny. Całkowitą remisję procesu chorobowego stwierdzono u 2% chorych, częściową u 32 chorych (co stanowiło 26%), nieznacznego stopnia odpowiedź na leczenie (zmniejszenie rozmiarów guza pomiędzy 25–50%) u 24 chorych (16%), stabilizację choroby u 44 chorych (32%), natomiast progresję choroby u 22 pacjentów (18%). We wnioskach autorzy podkreślają przydatność tego leku w terapii nowotworów z obecnością receptorów dla somatostatyny [32]. Podobne wnioski autorzy prezentują w innej pracy [33]. Ze względu na opisywaną w innych pracach [34] większą przydatność <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE w terapii zmian poniżej 3 cm zdecydowano o rozszerzeniu badań i zastosowaniu powyższego preparatu u chorych ze zmianami średnicy do 3 cm.

### Inhibitory mTOR

Lekiem, który niedawno został zarejestrowany do terapii NETs, jest everolimus. Everolimus jest inhibitorem seryno-treoninowej kinazy mTOR (*mammalian target of rapamycin*), która stymuluje zarówno wzrost i proliferację komórek, jak i angiogenezę [35]. Zostało również udowodnione, że mTOR ma udział w patogenezie guzów neuroendokrynnych trzustki. Dla przykładu defekt genu TSC2, który hamuje mTOR, powoduje rozwój PNETs [36]. Everolimus poprzez hamowanie aktywności mTOR powoduje zablokowanie przekazywania sygnałów w głębi komórki, pochodzących od IGF-1, VEGF i TBC [37]. Yao i wsp. w badaniu RAD001, w którym u chorych z NETs zastosowano łączną terapię everolimusem w dawce 5 mg lub 10 mg z oktreotydem LAR i.m. w interwałach 4-tygodniowych, stwierdzili 20-proc. odpowiedź na zastosowane leczenie ze średnim PFS – 60 tygodni. Grupa chorych liczyła 60 osób [38]. W kolejnym badaniu Yao i wsp. (badanie RADIANT-1) chorych ze średnio i wysoko zróżnicowanymi PNETs w trakcie progresji po chemioterapii oceniano w dwóch ramionach. Pierwsze ramię stanowili chorzy przyjmujący everolimus w dawce 10 mg dziennie, drugie ramię – chorzy, którzy przez 3 ostatnie miesiące otrzymywali oktreotyd LAR (kontynuacja leku w dawce 30 mg i.m. co 28 dni plus everolimus 10 mg/dobę). W badaniach radiologicznych w grupie pierwszej stwierdzono częściową odpowiedź (PR, *partial response*) na leczenie u 11 chorych (9,6%), stabilizację choroby (SD, *stable disease*) u 78 chorych (67,8%) i u 16 chorych (13,9%) progresję choroby (PD, *progress disease*). Średni PFS w tej grupie pacjentów wyniósł 9,7 miesiąca. W drugiej grupie w 2 przypadkach zaobserwowano PR (4,4%), u 36 pacjentów (80%) – SD, u żadnego z pacjentów nie stwierdzono progresji

choroby. Średni PFS w tej grupie chorych wyniósł 16,7 miesiąca [39]. Bazując na powyższych danych, przeprowadzono badanie RADIANT-3. Grupę badaną stanowiło 410 chorych z nisko i średnio zróżnicowanymi PNET z radiologicznie potwierdzoną progresją. Podzielono ich na dwie grupy: pierwszą (207 pacjentów) stanowili chorzy przyjmujący everolimus w dawce 10 mg, druga grupa to pacjenci przyjmujący placebo. W badaniu tym stwierdzono, że średni PFS w grupie z everolimusem wyniósł 11,0 miesięcy w porównaniu z 4,6 miesiąca w grupie placebo [40].

### Pozostałe terapie targetowe

Komórki nowotworów neuroendokrynnych wykazują ekspresję wielu czynników wzrostu i ich receptorów (wiele z nich o aktywności kinazy tyrozynowej), takich jak: śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), czynnik wzrostu płytek krwi (PDGF, *platelet-derived growth factor*) oraz jego receptor (PDGFR), czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF, *basic fibroblast growth factor*), insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor*) oraz jego receptor (IGF-1R) i receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) [41].

W II fazie randomizowanych badań klinicznych u 44 chorych z zaawansowanymi rakowiakami zastosowano leczenie oktreotydem w kombinacji z pegylowanym INF $\alpha$ -2b bevacizumabem, który jest humanizowanym białkiem IgG mAb przeciwko VEGF. Pacjenci leczeni bevacizumabem mieli wyższy wskaźnik odpowiedzi radiologicznej PR w porównaniu z INF $\alpha$ -2b (18% v. 0%) i PFS (96% v. 68%). W czynnościowej tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) u chorych leczonych bevacizumabem zaobserwowano zmniejszenie przepływu krwi i objętości krwi w zmianach nowotworowych [42]. Bevacizumab był również badany w połączeniu z innymi lekami. W jednym z badań II fazy zastosowano łączną terapię bevacizumabem i temozolomidem, PR uzyskano u 14% i SD u 79%. Grupę stanowiło 34 chorych z zaawansowaną postacią choroby. Wszyscy z PR chorowali na zaawansowany PNET [43].

Sorafenib pierwotnie został odkryty jako inhibitor kinazy BRAF, obecnie jest znany również jako inhibitor kinaz związanych z VEGFR 2, FLT3, PDGFR i FGFR. W badaniu II fazy u 93 chorych

z GI-NETs oraz PNET obiektywną odpowiedź (RRs, *response rates*) w rakowiakach uzyskano w 7% przypadków, a w PNET – 11%. Innym lekiem charakteryzującym się blokowaniem wielu kinaz tyrozynowych jest sunitynib. Wykazuje działanie antyproliferacyjne i antiangiogenne. Hamuje działanie VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , KIT, RET, FMS-LTK-3 i receptor dla CSF-1R. W badaniu przeprowadzonym przez Kulke i wsp. na 107 chorych (41 chorych z rakowiakiem i 66 z PNET) całkowitą obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR, *overall objective response rate*) stwierdzono u 16,7% (11 z 66 pacjentów), a SD u 68% (45 z 66 chorych z PNET). U chorych z rakowiakami wyniki wynosiły odpowiednio: ORR – 2,4% (1 chory z 41 pacjentów), SD u 83% (34 z 41 chorych). Średni TTP u chorych z PNET wyniósł 7,7 miesiąca w porównaniu z 10,2 miesiąca u chorych z rakowiakami. Czas jednorocznego przeżycia w grupie PNET był na poziomie 81,1%, natomiast u pacjentów z rakowiakami 83,4%. W podsumowaniu autorzy stwierdzają, że sunitynib ma działanie w PNET. Efekt terapeutyczny w rakowiakach wymaga dalszych badań klinicznych [44]. Wstępne wyniki z III fazy badań klinicznych z zaawansowanymi PNET zostały przerwane ze względu na znaczną przewagę sunitynibu w osiągnięciu PFS wynoszącym 11,5 miesiąca w porównaniu z grupą placebo [45]. Pazopanib jest kolejnym lekiem blokującym działanie VEGFR-1, VEGFR-2,  $\alpha$ VEGFR-3, PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$  i KIT. W prospektywnym badaniu II fazy PR zaobserwowano u 22 chorych z rakowiakami. Spośród chorych z PNET u 5 pacjentów (17%) stwierdzono PR. Średni PFS w dwóch grupach był podobny i wyniósł odpowiednio 12,7 miesiąca u chorych z rakowiakiem i 11,7 miesiąca u chorych z PNET [46].

### WNIOSKI

Leczenie zaawansowanych postaci wysoko zróżnicowanych NETs się zmienia. Analogi somatostatyny są lekami pierwszej linii wysoko zróżnicowanych NETs głównie w opanowaniu objawów klinicznych, lecz – jak wykazano w badaniach – wykazują również działanie antyproliferacyjne. Jednak konieczne są dalsze badania w tym kierunku. Nowe generacje leków, takie jak analogi somatostatyny znakowane izotopowo, leki alkilujące, inhibitory szlaku VEGF i mTOR, wykazują zachęcające wyniki leczenia tego typu nowotworów.

### Piśmiennictwo

1. 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.
2. Panzuto F., Nasoni S., Falconi M. et al.: Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: Comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr. Relat. Cancer* 2005; 12: 1083-1092.

3. Schmidt C., Bloomston M., Shah M.H.: Well-differentiated neuroendocrine tumors: a review covering basic principles to loco-regional and targeted therapies. *Oncogene* 2011; 30: 1947-1505.
4. Sarmiento J.M., Que F.G.: Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2003; 12: 231-242.
5. Que F.G., Nagorney D.M., Batts K.P. et al.: Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am. J. Surg.* 1995; 169: 36-42.
6. Sarmiento J.M., Heywood G., Rubin J. et al.: Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J. Am. Coll. Surg.* 2003; 197: 29-37.
7. Hodul P.J., Strosberg J.R., Kvols L.K. et al.: Aggressive surgical resection in the management of pancreatic neuroendocrine tumors: when is it indicated? *Cancer Control.* 2008 Oct; 15(4): 314-21.
8. Bloomston M., Al-Saif O., Klemanski D. et al.: Hepatic artery chemoembolization in 122 patients with metastatic carcinoid tumor: lessons learned. *J. Gastrointest. Surg.* 2007; 11: 264-271.
9. Gupta S., Johnson M.M., Murthy R. et al.: Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: Variables affecting response rates and survival. *Cancer* 2005; 104: 1590-1602.
10. Kennedy A.S., Dezarn W.A., McNeillie P. et al.: Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am. J. Clin. Oncol.* 2008; 31: 271-279.
11. Engstrom P.F., Lavin P.T., Moertel C.G. et al.: Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor. *J. Clin. Oncol.* 1984; 2: 1255-1259.
12. Sun W., Lipsitz S., Catalano P. et al.: Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4897-4904.
13. Bajetta E., Ferrari L., Procopio G. et al.: Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 614-621.
14. Fjällskog M.L., Granberg D.P., Welin S.L. et al.: Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001; 92: 1101-1107.
15. Ansell S.M., Pitot H.C., Burch P.A. et al.: A Phase II study of high-dose paclitaxel in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001; 91: 1543-1548.
16. Kaubisch A., Kaley R., Haynes H. et al.: Phase II clinical trial of parenteral hydroxyurea in combination with fluorouracil, interferon and filgrastim in the treatment of advanced pancreatic, gastric and neuroendocrine tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2004; 53: 337-340.
17. Kulke M.H., Kim H., Clark J.W. et al.: A Phase II trial of gemcitabine for metastatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2004a; 101: 934-939.
18. Kulke M.H., Kim H., Stuart K. et al.: A phase II study of docetaxel in patients with metastatic carcinoid tumors. *Cancer Invest.* 2004b; 22: 353-359.
19. Kulke M.H., Wu B., Ryan D.P. et al.: A phase II trial of irinotecan and cisplatin in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Dig. Dis. Sci.* 2006c; 51: 1033-1038.
20. 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.
21. Kulke M.H., Stuart K., Enginger P.C. et al.: Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 401-406.
22. Sudhakar A., Sugimoto H., Yang C. et al.: Human tumstatin and human endostatin exhibit distinct antiangiogenic activities mediated by alpha v beta 3 and alpha 5 beta 1 integrins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100: 4766-4771.
23. Kulke M.H., Hornick J.L., Fraumeni 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.
24. Papotti M., Bongiovanni M., Volante M. et al.: Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch.* 2002 May; 440(5): 461-75.
25. Susini C., Buscail L.: Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Ann. Oncol.* 2006 Dec; 17(12): 1733-42.
26. 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.
27. Schmid H.A., Schoeffter P.: Functional activity of the multiligand analog SOM230 at human recombinant somatostatin receptor subtypes supports its usefulness in neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2004; 80(suppl. 1): 47-50.
28. Kvols L., Wiedenmann B., Oberg K. et al.: Safety and efficacy of pasireotide (SOM230) in patients with metastatic carcinoid tumors refractory or resistant to octreotide LAR: Results of a phase II study [abstract]. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4082.
29. Valkema R., De Jong M., Bakker W.H. et al.: Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [In-DTPA]-octreotide: the Rotterdam experience. *Semin. Nucl. Med.* 2002; 32(2): 110-22.
30. Otte A., Herrmann R., Heppeler A. et al.: Yttrium -90 DOTATOC: first clinical results. *Eur. J. Med.* 1999; 26(11): 1439-47.
31. Waldherr C., Pless M., Maecke H.R. et al.: Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq 90Y-DOTATOC. *J. Nucl. Med.* 2002; 43(5): 610-6.
32. Kwekkeboom D.J., Teunissen J.J., Bakker W.H. et al.: Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J. Clin. Oncol.* 2005 Apr 20; 23(12): 2754-62.
33. Kwekkeboom D.J., Bakker W.H., Kam B.L. et al.: Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177Lu-DOTA(0),Tyr3]octreotate. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2003 Mar; 30(3): 417-22 [Epub 2003 Jan 9].
34. de Jong M., Breeman W.A., Valkema R. et al.: Combination radionuclide therapy using 177Lu- and 90Y-labeled somatostatin analogs. *J. Nucl. Med.* 2005 Jan; 46(suppl. 1): 13S-7S.
35. O'Donnell A., Faivre S., Burris H.A. III. et al.: Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1588-95.
36. Missiaglia E., Dalai I., Barbi S. et al.: Pancreatic endocrine tumors: expression profiling evidences a role for AKT-mTOR pathway. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 245-55.
37. Vignot S., Faivre S., Aguirre D. et al.: mTOR-targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 525-537.
38. Yao J.C., Phan A.T., Chang D.Z. et al.: Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4311-8.
39. Yao J.C., Lombard-Bohas C., Baudin E. et al.: Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: A phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 69-76.

40. Yao J.C., Shah M.H., Ito T. et al.: RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 514-523.
41. Basu B., Sirohi B., Corrie P.: Systemic therapy for neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic origin. *Endocr. Relat. Cancer* 2010; 17: 75-90.
42. Yao J.C., Phan A., Hoff P.M. et al.: Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: A random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1316-1323.
43. Kulke M.H., Stuart K., Earle C. et al.: A phase II study of temozolomide and bevacizumab in patients with advanced neuroendocrine tumors [abstract]. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4044.
44. Kulke M.H., Lenz H.J., Meropol N.J. et al.: Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3403-3410.
45. Raymond E., Nicoli-Sire P., Bang Y. et al.: Updated results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors (NET) [abstract 127]. Presented at the 2010 American Society for Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, FL, January 22-24, 2010.
46. Phan A.T., Yao J.C., Fogelman D.R. 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.* 2010; 28(15 suppl.): Abstract 4001.

**Adres do korespondencji:**

dr n. med. Norbert Szaluś  
Zakład Medycyny Nuklearnej  
Wojskowy Instytut Medyczny  
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa  
tel.: (22) 681-61-29  
e-mail: nszalus@wp.pl