

Terapie celowane w nowotworach neuroendokrynnych

Targeted therapies in neuroendocrine neoplasms

dr n. med. Violetta Rosiek, prof. dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła

*Klinika Endokrynologii, Szpital Kliniczny Nr 5
Katedra Patofizjologii i Endokrynologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła*



STRESZCZENIE

Leczeniem z wyboru nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego jest leczenie operacyjne, a jego zakres zależy od stopnia zaawansowania nowotworu. W przypadku choroby zaawansowanej stosowane są metody leczenia zachowawczego. Jedną z możliwych form terapii jest leczenie biologiczne oraz leczenie radioizotopowe (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*) z użyciem analogów somatostatyny znakowanych izotopem itru i/lub lutetu. Efekty tego typu leczenia mogą poprawiać kombinacje analogów somatostatyny znakowanych izotopami podawane dotętniczo oraz wykorzystanie radioczułych leków w połączeniu z PRRT lub PRRT w połączeniu z nowymi lekami celowanymi, takimi jak sunitynib lub ewerolimus. Nowe leki celowane (inhibitory angiogenezy, pojedyncze i mnogie inhibitory kinazy tyrozynowej i nowe analogi somatostatyny, np. **pasyreotyd**) oceniano też w badaniach klinicznych II i III fazy. Obecnie toczy się wiele badań dotyczących skuteczności kombinacji różnych, dotychczasowych i nowych, metod leczenia. Połączenie PRRT z sunitynibem lub ewerolimusem albo sekwencyjne zastosowanie PRRT i jednego z tych związków może stanowić obiecujące rozwiązanie w leczeniu chorych na nowotwory endokrynnne trzustki.

SŁOWA KLUCZOWE: nowotwory neuroendokrynnne, terapie celowane, PRRT, sunitynib, ewerolimus

ABSTRACT

The primary treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors is surgery, and its extent depends on the clinical stage of cancer. In advanced disease medical therapy is used. One possible form of treatment is biological therapy and radionuclide therapy (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*) using radiolabeled somatostatin analogues. The effects of these treatments can improve the combinations of radioactive labeled somatostatin analogues, intra-arterial administered, and the use of radio sensitizing drugs combined with PRRT or PRRT combined with new targeted therapeutic agents such as sunitinib or everolimus. New targeted agents (angiogenesis inhibitors, single and multiple tyrosine kinase inhibitors and new somatostatin analogues, such as pasyreotyd) also evaluated in II and III phase clinical trials. Currently, there are several studies on the efficacy of a combination of different, present and new treatments. PRRT with the combination of sunitinib or everolimus or sequential use of PRRT and one of these compounds may be a promising solution for the treatment of patients with pancreatic endocrine tumors.

KEY WORDS: neuroendocrine tumors, targeted therapy, PRRT, sunitinib, everolimus

WSTĘP

Nowotwory neuroendokryne (NEN, *neuroendocrine neoplasms*), które występują z częstością 2–5 przypadków na 100 000 osób, często stanowią wyzwanie dla lekarzy wielu specjalności z powodu ich odmiennego charakteru klinicznego [1, 2]. Guzy te są często wysoko zróżnicowane, mają powolny przebieg i w większości przypadków są rozpoznawane późno, w stadium przerzutowym. Z powodu wspólnego pochodzenia z komórek cewy nerwowej guzy te mogą wydzielać różne substancje, w tym chromograninę A (CgA), serotoninę lub 5-hydroksytryptaminę, synaptofizynę, somatostatynę i neuronospecyficzną enolazę. U chorych mogą więc występować różne izolowane objawy lub ich zespoły, na przykład zespół rakowiaka wynikający z nadprodukcji i wydzielania serotoniny, jej metabolitów i wielu innych amin biogennych (zastawkowa choroba prawego serca, zastoinowa niewydolność serca, zaczerwienienie twarzy i biegunka) [3, 4].

Leczeniem z wyboru nowotworów neuroendokrynych układu pokarmowego (GEP NENs, *gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms*) jest leczenie operacyjne z zamiarem wyleczenia lub redukcji masy guza, przynajmniej w części przypadków. Forma leczenia zależy od stopnia zaawansowania i od stopnia zróżnicowania nowotworu. W przypadku choroby rozlanej możliwości cytoredukcyjne są ograniczone. Jedną z możliwych, dostępnych w większości ośrodków europejskich, w tym w Polsce, form terapii NEN w stadium nieresekcyjnym i/lub przy obecności przerzutów jest leczenie radioizotopowe (PRRT, peptide receptor radionuclide therapy) [5] z użyciem analogów somatostatyny (SSA, somatostatin analogue) znakowanych izotopem itru i/lub lutetu (^{90}Y , ^{177}Lu). Odsetek odpowiedzi uzyskanych po leczeniu [^{90}Y -DOTA 0, Tyr 3] oktreotydem jest podobny jak po leczeniu [^{177}Lu -DOTA 0, Tyr 3] oktreotatem, tj. wynosi 10–30%, jednak po leczeniu [^{90}Y -DOTA 0, Tyr 3] oktreotydem obserwowano bardziej nasiloną nefrotoksyczność. Efekty leczenia PRRT mogą poprawiać kombinacje analogów somatostatyny znakowanych izotopami podawane dotętniczo oraz wykorzystanie radiouczulających leków w połączeniu z PRRT. Inne terapeutyczne zastosowanie PRRT to: dodatkowe cykle leczenia u pacjentów z progresją choroby po dobrych wynikach leczenia wstępnego, PRRT w adiuwantowym lub neoadiuwantowym postępowaniu lub PRRT w połączeniu z nowymi terapiami celowanymi [4].

NEN żołądka i jelit często powodują przerzuty do wątroby, zwykle są one widoczne w momencie rozpoznania i nieresekcyjne. W takiej sytuacji leczenie długo działającymi SSA może zahamować progresję i złagodzić objawy NEN, gdyż około

90% guzów posiada receptory somatostatynowe [6, 7]. Długo działający oktreotydem może wydłużyć czas do progresji zarówno czynnych, jak i nieczynnych hormonalnie NEN z przerzutami, wywodzących się z prajelity środkowego (midgut NEN), ale nie stanowi opcji terapeutycznej dla wszystkich chorych [6, 8].

W przypadku choroby z obecnością przerzutów odległych metodą terapeutyczną rzadko jest leczenie chirurgiczne, częściej prowadzi się postępowanie zachowawcze (terapię biologiczną) i leczenie radioizotopowe. Każda z tych strategii ma potencjalne korzyści terapeutyczne i określone wskazania do zastosowania.

Oporność NEN na konwencjonalną chemioterapię i radioterapię stanowi impuls do poszukiwania i badania nowych terapii molekularnych, ukierunkowanych na wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe, i pozwala na wprowadzenie do arsenału leczenia NEN nowych leków.

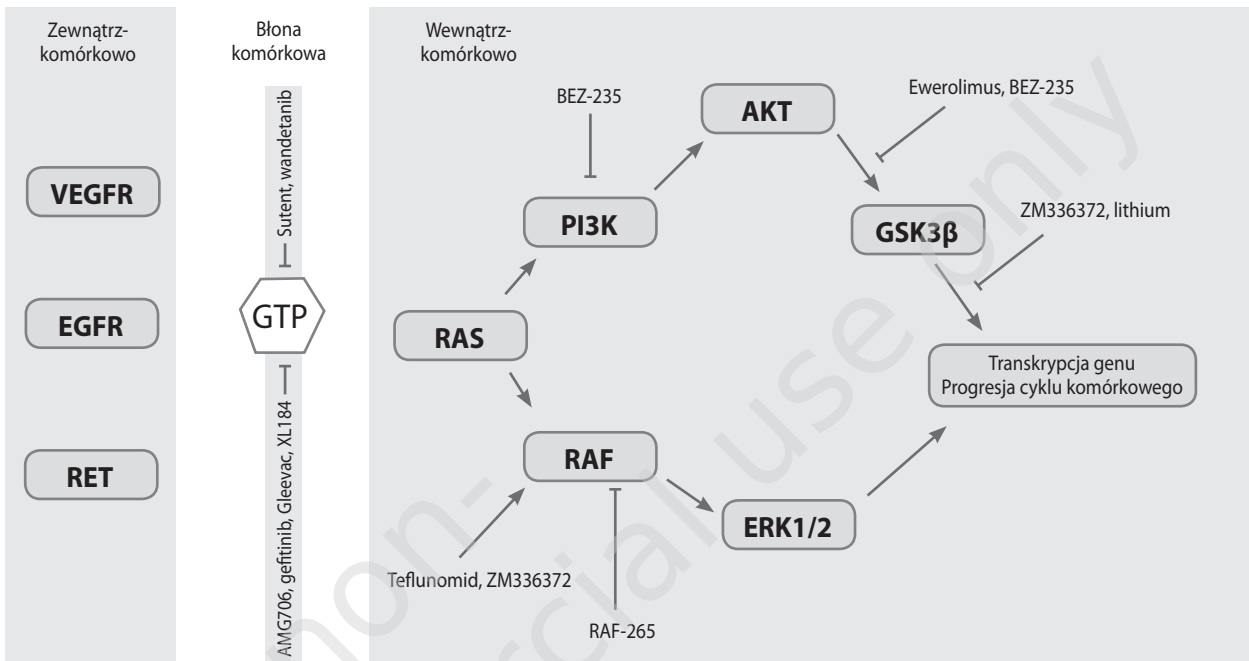
Celowane farmakoterapie są nową szansą w leczeniu GEP NENs, przede wszystkim wykorzystujące inhibitor kinazy tyrozynowej (sunitynib) oraz inhibitor mTOR (ewerolimus). Leczenie sunitynibem (Sutent) chorych z NEN trzustki spowodowało znaczne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*) w stosunku do placebo (11,4 vs 5,5 miesiąca) [9]. Podobnie leczenie ewerolimusem chorych z NEN trzustki spowodowało wydłużenie PFS w porównaniu z grupą placebo (11,0 vs 4,6 miesiąca) [10]. Połączenie PRRT z sunitynibem lub ewerolimusem lub sekwencyjne zastosowanie PRRT z jednym z tych związków może stanowić obiecującą opcję terapeutyczną u chorych z NEN trzustki. Jednak wymaga ona badań klinicznych.

SZLAKI SYGNAŁOWE WEWNĄTRZKOMÓRKOWE

Inicjatorem wewnątrzkomórkowego szlaku, który odgrywa rolę we wszystkich guzach pochodzenia neuroendokrynego, jest zmieniony przez transfekcję onkogen (RET). Onkogen RET może być głównym, niespecyficznym celem terapeutycznym, ponieważ aktywuje trzy wewnątrzkomórkowe szlaki: Ras/Raf/białkową kinazę aktywowaną mitogenem (MEK)/zewnątrzkomórkową kinazę sygnałową (ERK, *extracellular signal-related kinase*), c-Jun, N-końcową kinazę (JNK) i kinazę fosfatidyloinozytolu (PI3-AKT, *phosphatidylinositol 3-kinase*) (ryc. 1) [11, 12]. Jego inaktywacja skutkuje apoptotyczną śmiercią komórek neuronalnych [13]. Hamowanie na tym poziomie spowoduje zablokowanie wielu wewnątrzkomórkowych szlaków, a przez to terapie stają się bardziej specyficzne, być może mniej toksyczne i bardziej skuteczne. Stymulacja szlaku

RYCINA 1.

Onkogen RET, szlaki sygnałowe wewnątrzkomórkowe PI3K/AKT, Ras/Raf-1, czynniki wzrostu i środki farmakologiczne w NEN (zmodyfikowano wg [12]).



PI3-AKT została potwierdzona w przypadku raka jajnika, raka sutka i raka jelita grubego. Ograniczenie aktywacji AKT hamuje wzrost NEN przewodu pokarmowego i rakowiaka płuca [11]. Szlak Ras/Raf/MEK/kinaza białkowa ERK aktywowana mitogenem (MAP, mitogen-activating protein) odgrywa podobną podwójną rolę, działając jako onkogen w czerniaku i raku jelita grubego i płuca i jednocześnie jako supresor guza w NEN [11].

Innym obiecującym szlakiem sygnałowym jest Notch. Jest to białko błonowe, a jego izoforma (Notch-1) wykazuje aktywność zarówno jako onkogen (w raku trzustki, jelita grubego i niedrobnokomórkowym raku płuca), jak i jako supresor guza (w NENs trzustki, w raku rdzeniastym oraz w drobnokomórkowym raku płuca) [11].

mTOR (*mammalian target of rapamycin*) jest kinazą fosfotyloinozytenu 3-kinazy (PI3Ks)/białkową kinazą B (PKB lub AKT) szlaku sygnałowego, który jest jednym z najważniejszych przekazników wewnątrzkomórkowych kaskad sygnałowych [14] dla działania receptorów czynników wzrostu, w tym czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF1, *insulin-like growth factor 1*), oraz dla regulacji wzrostu, proliferacji i apoptozy komórki. Zaburzenia szlaku mTOR stwierdzono w wielu nowotworach. Szlak mTOR stanowi więc cel terapii przeciwnowotworowej w wielu nowotworach

złośliwych, w tym dla NEN. Inhibitory mTOR (rapamycyna i jej pochodne: ewerolimus, temsirolimus, ridaforolimus) są nowymi lekami celowanymi wykorzystywanymi w terapii nowotworów. Wiele czynników wzrostu i receptorów czynników wzrostu odgrywa istotną rolę w patogenezie guzów, częściowo wywierają one wpływ przez aktywację szlaku PI3K/AKT/mTOR. Inhibitory mTOR zakłócają aktywację różnych czynników mitogennych i angiogennych, dlatego mogą stanowić nową opcję terapeutyczną w NEN.

Na powierzchni komórek NEN wykazano ekspresję wielu czynników wzrostowych takich jak: VEGF, czynnika wzrostu płytek krwi (PDGF, *platelet derived growth factor*) i ich receptorów, czynnika wzrostu fibroblastów (bFGF, *basic fibroblast growth factor*) [15] oraz IGF1 i jego receptora (IGF1R, *insulin-like growth factor receptor*), czynnika wzrostu naskórka (EGF, *epidermal growth factor*) oraz receptora czynnika wzrostu naskórka (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) [16]. Wszystkie wymienione czynniki odgrywają rolę w rozwoju NEN, mają wpływ na wzrost guza, inwazję i rozsiew przez MEK oraz inne wewnątrzkomórkowe szlaki. Wiele receptorów wykazuje aktywność kinazy tyrozynowej [15], co daje nam nowe możliwości terapii ukierunkowanej z udziałem tych czynników wzrostu oraz ich receptorów [14]. Przeprowadzono niedawno badanie III fazy kontrolowane placebo z inhibitorem kinazy tyrozynowej (sunitynibem), z aktywnością przeciwko VEGF-R typu 1, 2 i 3, PDGF-R

a i b, C-KIT, RET i FLT-3, potwierdziło skuteczność sunitynibu u chorych z wysoko zróżnicowanymi NEN G1 trzustki [17]. Stwierdzono progresję w ciągu 6 miesięcy od uprzednio stosowanego leczenia, a średni czas PFS wyniósł 11,1 miesiąca w grupie leczonej sunitynibem oraz 5,5 miesiąca w grupie przyjmującej placebo [8, 15].

W badaniach z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej mTOR (*mammalian target of rapamycin kinase*), do których należy ewerolimus [15], stwierdzono hamujący wpływ na proliferację i aktywację apoptozy komórek nie tylko w NEN trzustki, ale w wielu innych typach nowotworów neuroendokrynych [15, 18]. Oceniano również skuteczność leku ewerolimus w połączeniu z długo działającym SSA (badanie II fazy). U 8 spośród 30 pacjentów z NEN trzustki obserwowano częściową odpowiedź [15, 19]. W badaniu II fazy RADIANT-1 porównywano skuteczność leku ewerolimus podawanego samodzielnie z połączeniem go z długo działającym SSA u chorych z zaawansowanymi NEN trzustki z progresją po stosowanej uprzednio chemioterapii. Zaobserwowano lepszą odpowiedź (zmniejszenie wielkości guza i stabilizację choroby) po stosowaniu dwóch leków (84,4% w grupie pacjentów otrzymujących ewerolimus oraz SSA vs 77% w grupie leczonej wyłącznie inhibitorem kinazy mTOR), dłuższy był również czas PFS (16,7 miesiąca vs 9,7 miesiąca) [14, 18]. W badaniu RADIANT-3 obserwowano dłuższy czas PFS w grupie chorych z zaawansowanymi NEN trzustki otrzymujących ewerolimus niż w grupie chorych otrzymujących placebo (11 miesięcy vs 4,6 miesiąca) [16, 20, 21].

Na podstawie przeprowadzonych badań można wnioskować, że zastosowana terapia celowana pozwala kontrolować nie tylko objawy chorobowe często towarzyszące NEN trzustki, ale także wzrost guza i hamować postęp choroby nowotworowej, a nawet doprowadzić do jej remisji [14]. Tabela 1 przedstawia środki farmakologiczne oraz ich działanie na szlaku wewnątrzkomórkowym.

TERAPIA RADIOIZOTOPOWA

Leczenie radioizotopowe (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*) jest metodą stosowaną zarówno w czynnych, jak i w nieczynnych hormonalnie NEN, niezależnie od lokalizacji ogniska pierwotnego [22, 23]. Badanie kliniczne II fazy wykazało, że wskaźniki częściowej remisji (PR) mieściły się między 0% a 33% [24, 25] i były wyższe dla NEN trzustki niż dla NEN wydzielających się z prajelita środkowego (midgut). W prospektywnym wieloośrodkowym badaniu II fazy w wyselekcjonowanej grupie chorych z opornym zespołem rakowiaka poddanych PRRT z użyciem ⁹⁰Y-DOTA-TOC wskaźnik częściowej remisji wynosił 4%, a wskaźnik stabilizacji choroby 70%. PFS wyniósł w tym badaniu 16,3 miesiąca [26].

Inne dane dotyczą zastosowania PRRT w leczeniu NEN z przerzutami do wątroby z wykorzystaniem ⁹⁰Y i ¹⁷⁷Lu-DOTA-TOC lub DOTA-TATE [23, 27]. Łączne zastosowanie SSA i leczenia radioizotopowego może być użyte, zależy jednak od możliwości poszczególnych ośrodków. Najczęściej stosuje się w NEN leczenie radioizotopowe SSA znakowanymi itrem lub lutetem

TABELA 1.

Leczenie farmakologiczne – typ szlaku wewnątrzkomórkowego, mechanizm działania leku (zmodyfikowano wg [11]).

Szlak	Lek	Mechanizm działania
RET	wandetanib (ZD6474) imatynib (ST1571) AMG706	kinaza tyrozynowa, VEGR, EGFR inhibitor kinaza tyrozynowa kinaza tyrozynowa
PI3-AKT	ewerolimus BEZ-235 lit	inhibitor mTOR inhibitor Torc 1 i Torc 2 inhibitor GSK3
Ras/Raf-1	RAF265 teriflunomid ZM336372	inhibitor Raf-1 inhibitor Ras/Raf-1 aktywator Raf, inhibitor GSK3β
Czynniki wzrostu	sunitynib (SU11248) gefitynib bewacyzumab	kinaza tyrozynowa, PDGFR, inhibitor VEGFR EGFR przeciwciała VEGF-A
Notch	kwask suberoyl bis-hydroksamowy kwask walproinowy	inhibitor deacylazy histonów aktywator Notch-1, inhibitor HDAC

(⁹⁰Y i/lub ¹⁷⁷Lu). Nie przeprowadzono dotychczas randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności zastosowania radionuklidów w tej grupie chorych, ale leczenie SSA znakowanym ¹⁷⁷Lu jest uważane za mniej nefrotoksyczne.

Według opublikowanych w tym roku zaleceń Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynych PRRT może być stosowane dopiero po nieskutecznej terapii zachowawczej pierwszego rzutu [26].

Leczenie radioizotopowe może być stosowane zarówno w czynnych, jak i w nieczynnych hormonalnie NEN, po potwierdzeniu obecności receptorów somatostatynowych (SSTR2) w scyntygrafii receptorowej (SRS), niezależnie od lokalizacji guza pierwotnego [28]. Im większa ekspresja SSTR2 w SRS, tym lepszy efekt terapeutyczny [23]. Istnieją różne protokoły leczenia PRRT z użyciem standardowej lub indywidualnej dawki oraz terapię o zmiennej liczbie cykli. Odstęp czasowy między dwoma cyklami powinien wynosić co najmniej 6 tygodni. Leczenie to jest ogólnie dobrze tolerowane, poważne działania niepożądane, obejmujące ciężką chorobę szpiku kości (ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny, zarówno u pacjentów po poprzedniej chemioterapii, jak i bez), niewydolność nerek i niewydolność wątroby, występują rzadko – u 3–5% pacjentów [23].

NOWE MOLEKULARNE TERAPIE CELOWANE

Nowotwory neuroendokryne trzustki

Nowe molekularne terapie celowane w NEN trzustki, ostatnio dostępne również w naszym kraju, opierają się zasadniczo na dwóch lekach: ewerolimusie i sunitynibie, które stanowią nowe opcje leczenia w zaawansowanym stadium choroby.

Wielokierunkowy inhibitor kinazy tyrozynowej **sunitynib** i inhibitor mTOR **ewerolimus** stosowane w terapii NEN zostały ocenione w badaniach klinicznych III fazy kontrolowanych placebo. Remisje guza przy stosowaniu tych małych cząsteczek są obserwowane rzadko, natomiast stabilizację choroby obserwuje się u znacznego odsetka pacjentów (60–80%). Pierwszorzędnym punktem końcowym tych badań było PFS, ze względu na niskie wskaźniki remisji z badań II fazy.

Ewerolimus i sunitynib są nowymi opcjami terapeutycznymi w NEN trzustki w zaawansowanym stadium choroby.

Zastosowanie **ewerolimusu** w NEN trzustki jest poparte wynikami dużego badania II fazy, które objęło 160 pacjentów, i kontrolowanego placebo badania III fazy z udziałem 410 pacjentów. Kryteria włączenia chorych do badania II fazy wymagały nieskuteczności co najmniej jednej poprzednio stosowanej linii chemioterapii. Jedna podgrupa pacjentów

otrzymywała najpierw oktreotyd i kontynuowała to leczenie podczas włączenia terapii ewerolimusem. Wysokiemu wskaźnikowi stabilizacji choroby po poprzedniej progresji guza towarzyszył korzystny czas PFS – 9,7 i 16,7 miesiąca, został on osiągnięty zarówno bez jednoczesnego stosowania oktreotydu, jak i z jego zastosowaniem [14, 19].

W badaniu RADIANT-3 z zastosowaniem ewerolimusu udowodniono skuteczność leku. Była ona równie wysoka w terapii pacjentów wcześniej nieleczonych, jak u chorych już leczonych [9].

Wczesne włączenie do terapii ewerolimusu nie jest zalecane z powodu braku danych dotyczących toksyczności w długoterminowym leczeniu tych nowotworów [21, 22]. Ewerolimus jest stosowany zwykle dopiero po niepowodzeniu chemioterapii w NEN trzustki, jednak może być rozważany jako leczenie pierwszego rzutu, lecz tylko w wybranych przypadkach jako leczenie alternatywne do terapii lokoregionalnych lub chemioterapii.

W kontrolowanym placebo badaniu podczas leczenia **ewerolimusem** w porównaniu z placebo osiągnięto wydłużenie PFS o 6,4 miesiąca (11,0 vs 4,6 miesiąca). Wskaźnik remisji guza był niski (5%). Ewerolimus miał akceptowalny profil bezpieczeństwa. Najczęstsze działania niepożądane obejmowały: zapalenie jamy ustnej (64%), wysypkę (49%) i biegunkę (34%), a najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. i 4. były: zapalenie jamy ustnej (7%), niedokrwistość (6%) i hiperglikemia (5%) [9]. W maju 2011 r. FDA zatwierdziła ewerolimus do leczenia guzów neuroendokrynych trzustki u pacjentów z chorobą nieoperacyjną, o miejscowym zaawansowaniu, w fazie progresji lub z przerzutami. W związku z tym Europejska Agencja Medyczna przyjęła pozytywną opinię o leku ewerolimus.

Podsumowując, można stwierdzić, że ewerolimus stanowi obiecującą opcję terapeutyczną, stosowaną najczęściej po niepowodzeniu zastosowanej chemioterapii w NEN trzustki. W wybranych przypadkach lek ten może być rozważany jako terapia pierwszego rzutu, szczególnie w przypadkach leczenia alternatywnego wobec lokoregionalnych terapii lub chemioterapii.

Sunitynib był pierwszym lekiem ocenianym w badaniu II fazy obejmującym 107 pacjentów (w tym 66 chorych z NEN trzustki) i w badaniu III fazy kontrolowanym placebo. Wyniki badania III fazy kontrolowanego placebo potwierdziły skuteczność sunitynibu, inhibitora wielotorowej kinazy tyrozynowej z aktywnością przeciwko VEGF-R typu 1, 2 i 3, PDGF-R a i b, C-KIT, RET i FLT-3, w progresywnym NEN trzustki [8, 29]. Większość pacjentów została poddana najpierw terapii systemowej, zwłaszcza chemioterapii systemowej. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi wynosił 16,7% w NEN trzustki, a wskaźnik sta-

bilizacji choroby wynosił 68% [26]. Wśród 8 chorych, którzy otrzymywali sunitynib, 7 miało guzy nieczynne hormonalnie, a u 1 osoby czynność guza była nieznana. Do badania III fazy kontrolowanego placebo z sunitynibem (37,5 mg/24 h w sposób ciągły) u pacjentów z progresywnym wysoko zróżnicowanym NET trzustki rekrutowano 171 z 340 planowanych chorych. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był PFS. Lepsze wyniki osiągnięto w grupie sunitynibu – 11,1 miesiąca w porównaniu z 5,5 miesiąca w grupie placebo [8]. Wskaźnik obiektywnej remisji wynosił mniej niż 10%. Najczęstsze działania niepożądane to: biegunka (59%), nudności (45%), wymioty (33%), osłabienie (33%) i zmęczenie (32%). Działania niepożądane rzadko miały nasilenie 3. lub 4. stopnia. Najczęstsze ciężkie działania niepożądane obejmowały nadciśnienie tętnicze (10%) i neutropenię (12%) [8].

Większość leczonych sunitynibem wcześniej poddano terapii systemowej, zwłaszcza chemioterapii. Podobnie jak w przypadku ewerolimusu brak danych dotyczących długoterminowego leczenia tym lekiem chorych z NEN.

Sunitynib został niedawno zatwierdzony przez FDA i EMA do leczenia zaawansowanego i/lub w fazie progresji wysoko zróżnicowanego NET trzustki.

Podsumowując: sunitynib może być stosowany jako terapia drugiego lub trzeciego rzutu w NEN trzustki. Może być również rozważany jako lek pierwszego rzutu w wybranych przypadkach jako opcja alternatywnego leczenia, jeśli SSA, chemioterapia i/lub lokoregionalne terapie nie są możliwe lub są nieskuteczne [21, 22].

Nowotwory neuroendokryne pochodzenia pozatrzustkowego

W największym dostępnym badaniu klinicznym NEN pochodzenia pozatrzustkowego, zwłaszcza NEN jelit z wywiadem zespołu rakowiaka (RADIANT-2), stosowano ewerolimus (10 mg/24 h doustnie) lub placebo, podawane z oktreotydem LAR 30 mg co 4 tygodnie i.m. w obydwu grupach leczonych. Do tego badania zostało włączonych 429 pacjentów z progresją choroby, która miała miejsce w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania. Badana populacja była bardzo różnorodna, podgrupa z NEN pochodzącymi z prajelita środkowego (typu migut) stanowiła 50%. Inne lokalizacje ogniska pierwotnego obejmowały między innymi płuca, jelito grube i trzustkę, a także nieznane ognisko pierwotne. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był PFS. Dla chorych leczonych ewerolimusem/oktreotydem wynosił on 16,4 miesiąca, a dla grupy placebo/oktreotydu 11,3 miesiąca. Jednak wynik ten był nieznamienny statystycznie [30] i dlatego lek nie zyskał

aprobaty FDA i EMA w leczeniu pozatrzustkowych NENs. Wziąwszy pod uwagę ograniczone możliwości leczenia antyproliferacyjnego chorych z NEN midgut i innych pozatrzustkowych lokalizacji, ewerolimus może być rozważany jako opcja leczenia w progresywnych, czynnych i nieczynnych hormonalnie NEN tylko wówczas, gdy inne opcje terapeutyczne, takie jak SSA, IFN i PRRT oraz terapie lokoregionalne, nie są skuteczne. Ewerolimus może być stosowany z równoczesnym dołączeniem SSA lub bez. Nie ma jednoznacznych dowodów, że terapia skojarzona ewerolimusem i oktreotydem LAR jest lepsza od monoterapii ewerolimusem, a więc leczenie skojarzone nie jest rekomendowane w nieczynnych hormonalnie nowotworach. Działania niepożądane podczas leczenia NEN pozatrzustkowych są na ogół łagodne i najczęściej obejmują zapalenie jamy ustnej (62%), wysypkę (37%) i zmęczenie (31%). Ewerolimus należy jednak stosować ostrożnie, gdyż wieloletnia immunosupresja może stanowić zagrożenie dla pacjenta, a zakażenia odnotowano u 20% chorych. Innym potencjalnym działaniem ubocznym są zmiany płucne (np. nacieki płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc), które wystąpiły u 12% pacjentów. Dlatego w trakcie terapii tym lekiem wymagany jest staż nadzór nad pacjentem.

Podobnie jak ewerolimus wielokierunkowy inhibitor kinazy tyrozyny **sunitynib** nie może być zalecany w NEN pozatrzustkowych w przypadku braku badań potwierdzających jego skuteczność. Do tej pory sunitynibem było leczonych (w badaniu II fazy) tylko 41 chorych z NEN pozatrzustkowym różnego pochodzenia, ponad połowa otrzymywała jednocześnie oktreotydu. Podczas terapii sunitynibem częściową remisję guza obserwowano tylko u 2% chorych, a czas do progresji guza wynosił 10 miesięcy [26].

Małe cząsteczki, takie jak sunitynib lub ewerolimus, powinny być stosowane tylko w sytuacji wystąpienia progresji nowotworu. W wyjątkowych przypadkach, takich jak ciężka choroba objawowa, nietolerancja trwającego leczenia lub gdy pacjent nie odpowiada na chemioterapię albo terapię lokoregionalną, ewerolimus lub sunitynib może być uznany za opcję terapeutyczną pierwszego rzutu (tab. 1). Czas włączenia do terapii NEN leków celowanych nie zależy od stopnia histologicznej dojrzałości (gradingu: G1 lub G2). Być może czynniki prognostyczne dadzą nam w przyszłości odpowiedź, jak zracjonalizować podejście terapeutyczne w tej grupie chorych.

PODSUMOWANIE

Na podjęcie decyzji terapeutycznych w nowotworach neuroendokrynych (NEN) ma wpływ kilka czynników, w tym czynność hormonalna, lokalizacja ogniska pierwotnego, stopień

histologicznej dojrzałości (grading), wychwyty SRI, obecność lub brak przerzutów odległych (do wątroby i pozawątrobowych) oraz ich zakres, w tym obecność przerzutów do kości. Opcje terapeutyczne i warunki preferencyjnego stosowania jako terapii pierwszego rzutu są podsumowane w tabeli 1. Analogi somatostatyny (SSA, *somatostatin analogue*) są terapią pierwszego rzutu w wysoko zróżnicowanych NEN, czynnych i nieczynnych hormonalnie (NEN G1) pochodzących z prajelita środkowego (midgut), również z przerzutami do wątroby. SSA i/lub interferon (IFN) mają słabe działanie antyproliferacyjne w NEN, dlatego wczesne zastosowanie kombinacji SSA i IFN nie jest zalecane. Oktreotyd powinien być leczeniem systemowym antyproliferacyjnym pierwszego rzutu tylko u chorych z zaawansowanym nieoperacyjnym NEN wywodzącym się z prajelita środkowego. Terapie drugiego rzutu w czynnych hormonalnie NEN po niepowodzeniu SSA obejmują terapię lokoregionalną i ablacyjną, IFN i PRRT. PRRT może być stosowane w leczeniu przerzutów NEN G1/G2, szczególnie obiecujące rezultaty uzyskano z użyciem ⁹⁰Y i/lub ¹⁷⁷Lu-DOTA-TOC lub DOTA-TATE. Stosowanie PRRT nie jest zalecane jako leczenie pierwszego rzutu, ale po niepowodzeniu leczenia zachowawczego. Warunkiem koniecznym do korzystania z PRRT jest silna ekspresja receptorów somatostatyny typu 2 (SSTR2) potwierdzona w scyntygrafii receptorowej. W NEN nieczynnych hormonalnie PRRT jest często stosowane jako leczenie drugiego rzutu przy braku innych zatwierdzonych terapii antyproliferacyjnych.

Małe cząsteczki, takie jak **sunitynib** lub **ewerolimus**, powinny być stosowane tylko w progresji nowotworu. W wyjątkowych przypadkach, takich jak ciężka choroba objawowa lub nietolerowanie trwającego leczenia albo gdy pacjent nie odpowiada na chemioterapię lub terapię lokoregionalną, ewerolimus lub sunitynib może być uznany za opcję terapeutyczną pierwszego rzutu (tab. 1).

Ewerolimus i sunitynib reprezentują nowe opcje terapeutyczne u chorych z nieoperacyjnymi, progresywnymi NEN trzustki, po zastosowanej uprzednio chemioterapii lub jako leczenie alternatywne. W NEN pozatrzustkowych ewerolimus może stanowić opcję terapeutyczną po niepowodzeniu innych metod leczenia. Jeśli obecne są przerzuty pozawątrobowe (np. do kości), chorzy mogą wymagać dodatkowego leczenia, np. bisfosfonianami, a PRRT może być zastosowane znacznie wcześniej.

W NEN trzustki G1/G2 dostępnych jest kilka opcji terapeutycznych: SSA, chemioterapia, nowe molekularne leki (sunitynib i ewerolimus) oraz PRRT. W nisko zróżnicowanych przerzutowych rakach neuroendokrynnych (NEC) niezależnie od lokalizacji ogniska pierwotnego stosowana jest chemioterapia jako postępowanie pierwszego rzutu (najczęściej w schemacie etopozyd/cisplatyna).

Nie znamy jak dotychczas istotnych czynników prognostycznych progresji choroby. Ich znajomość w przyszłości pozwoli nam z pewnością zrationalizować podejście terapeutyczne u chorych z NEN.

Piśmiennictwo

1. Rindi G., Wiedenmann B.: Neuroendocrine neoplasms of the gut and pancreas: new insights. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011; 8: 54-64.
2. Kos-Kudła B.: Algorytm postępowania w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego. W: *Guzy neuroendokrynnego układu pokarmowego*. B. Kos-Kudła (red.). Via Medica, Gdańsk 2010: 1-6.
3. Moller J.E., Connolly H.M., Rubin J. et al.: Factors associated with progression of carcinoid heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1005-1015.
4. Chan J.A., Kulke M.H.: New treatment options for patients with advanced neuroendocrine tumors. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2011; 12: 136-148.
5. van Vliet E.L., Teunissen J.J.M., Kam B.L.R. et al.: Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors with Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Neuroendocrinology* 2012 [online: DOI: 10.1159/000335018].
6. Oberg K.E., Reubi J.C., Kwekkeboom D.J. et al.: Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy. *Gastroenterology* 2010; 139: 742-753, 753 e1.
7. Oberg K.: Cancer: antitumor effects of octreotide LAR, a somatostatin analog. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2010; 6: 188-189.
8. 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.
9. Raymond E., Dahan L., Raoul J.L. et al.: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 501-513.
10. Yao J.C., Shah M.H., Ito T. et al.: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 514-523.
11. Ichihara M., Murakumo Y., Takahashi M.: RET and neuroendocrine tumors. *Cancer Lett.* 2004; 204: 197-211.
12. Carter Y., Jaskula-Sztul R., Chen H., Mazeh H.: Signaling Pathways as Specific Pharmacologic Targets for Neuroendocrine Tumor Therapy: RET, PI3K, MEK, Growth Factors, and Notch. *Neuroendocrinology* 2012 [online: DOI: 10.1159/000335136].
13. Ye L., Santarpia L., Gagel R.F.: The evolving field of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of endocrine tumors. *Endocr. Rev.* 2010; 31: 578-599.

14. De Martino M.C., van Koetsveld P.M., Pivonello R. et al.: Role of the mTOR Pathway in Normal and Tumoral Adrenal Cells. *Neuroendocrinology* 2010; 92(suppl. 1): 28-34.
15. Hubalewska-Dydejczyk A., Sowa-Staszczak A., Stefańska A.: Postępowanie u chorych z endokrynną postacią raka trzustki, w tym w przypadkach o mieszanym utkaniu histologicznym. *Onkol. Prak. Klin.* 2011; 7(2): 49-57.
16. Basu B., Sirohi B., Corrie P.: Systemic therapy for neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic origin. *Endocr. Relat. Cancer* 2010; 17: 75-90.
17. Wiedenmann B., Pavel M., Kos-Kudła B.: From Targets to Treatments: A Review of Molecular Targets in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2011; 94: 177-190.
18. Zitzmann K., De Toni E.N., Brand S. et al.: The novel mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) induces antiproliferative effects in human pancreatic neuroendocrine tumour cells. *Neuroendocrinology* 2007; 85: 54-60.
19. Yao J., Phan A., Chang D. et al.: Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumours: results of a phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4311-4318.
20. 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.
21. 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.
22. Jensen R.T., Cadiot G., Brandi M.L. et al.: ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 98-119.
23. Falconi M., Bartsch K.D., 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* 2012; 95: 120-134.
24. Kwekkeboom D.J., de Herder W.W., van Eijck C.H. et al.: Peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin. Nucl. Med.* 2010; 40: 78-88.
25. Kwekkeboom D.J., de Herder W.W., Kam B.L. et al.: Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA 0, Tyr 3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2124-2130.
26. Bushnell D.L. Jr, O'Dorisio T.M., O'Dorisio M.S. et al.: ⁹⁰Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1652-1659.
27. Pavel M., Baudin E., Couvelard A. et al.: ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 157-176.
28. Bushnell D.L. Jr, O'Dorisio T.M., O'Dorisio M.S. et al.: ⁹⁰Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1652-1659.
29. Jensen R.T., Delle Fave G.: Promising advances in the treatment of malignant pancreatic endocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 564-565.
30. Pavel M., Hainsworth J.D., Baudin 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. *Lancet* 2011; 378(9808): 2005-2012.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Violetta Rosiek
Klinika Endokrynologii, Szpital Kliniczny nr 5
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Ceglana 35, 40-952 Katowice
tel./fax: (32) 358-13-66
e-mail: endoklin@sum.edu.pl