

Chemioterapia w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (GEP-NEN)

Chemotherapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm (GEP-NEN)

dr n. med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła

*Oddział Chemioterapii, Klinika Onkologii Centrum Onkologii–
Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
Ordynator: lek. Jerzy Piotrowski*



STRESZCZENIE

Nowotwory neuroendokrynnego układu pokarmowego w chwili rozpoznania choroby są w stadium rozsianym u ok. 2/3 chorych. Chemioterapia z użyciem schematu cisplatyna + etopozyd pozostaje standardem w przypadku zaawansowanych postaci niskozróżnicowanych raków neuroendokrynnych (NEC G3 wg klasyfikacji WHO z 2010 r.).

W przypadku dobrze zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki streptozotocyna, doksorubicyna i/lub 5-Fu są uważane za chemioterapię standardową, mimo że nie ma randomizowanych badań porównujących ją z innymi terapiami. Międzynarodowe wytyczne nie rekomendują stosowania chemioterapii w rozsianych nowotworach neuroendokrynnych pochodzących ze środkowego odcinka prajelita (midgut). Chorzy ci powinni być kwalifikowani do innego typu leczenia.

SŁOWA KLUCZOWE: nowotwory neuroendokrynnego przewodu pokarmowego (GEP-NEN), chemioterapia

ABSTRACT

Approximately two-thirds of malignant GEP-NENs are metastatic at discovery. Chemotherapy with platinum and etoposide is a standard therapy for poorly differentiated GEP-NEC. For well-differentiated pancreatic GEP-NEN association of streptozotocin/doxorubicin and/or 5-Fu is a standard. However, it requires comparison with other established therapies. International recommendations have suggested abandoning the use of classical cytotoxics in the treatment of metastatic midgut tumours in favour of more suitable options when applicable.

SŁOWA KLUCZOWE: gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm GEP-NEN, chemotherapy

WSTĘP

Guzy neuroendokrynnne, obecnie na podstawie zaleceń ENETS nowotwory neuroendokrynnne (NET, *neuroendocrine tumors*, NEN, *neuroendocrine neoplasm*), tworzą heterogenną grupę rzadko występujących nowotworów, wywodzących się z komórek endokrynnych rozproszonych w całym organizmie człowieka, tworzących rozlany system endokrynnny (DES, *diffuse endocrine system*) [1]. Ostatnie prace wskazują dodatkowo na udział komórek macierzystych w patogenezie tych nowotworów [2]. Nowotwory te mają różny przebieg: od stosunkowo łagodnego wzrostu lokalnego do agresywnego, dającego szybko przerzuty, co powoduje, że istotnie różnią się rokowaniem, a odsetek 5-letniego przeżycia waha się w szerokim zakresie 15–95% [3].

Nowotwory żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP, *gastroenteropancreatic*) stanowią 70% wszystkich guzów NEN i ok. 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego. Pomimo wzrostu wykrywalności nowotworów GEP-NEN w ostatnich latach, co zapewne wiąże się z rozwojem wiedzy na ich temat i metod diagnostycznych, a także szkoleniami histopatologów, nadal należą one do tzw. nowotworów rzadkich, z zachorowalnością wynoszącą 2–5/100 000/rok [4]. Nowotwory te występują z podobną częstością u kobiet i u mężczyzn, a szczyt zachorowalności występuje po 50. r.ż., przy czym zachorowalność na GEP-NEN wyrostka robaczkowego obserwuje się na ogół przed 30. r.ż. [4]. Wśród guzów neuroendokrynnych trzustki 10–15% może się wiązać z guzami genetycznie uwarunkowanymi, np. VHL (zespół von Hippel-Lindaua) i MEN-1 (zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1) [5]. Występują one ok. 15 lat wcześniej niż guzy sporadyczne [6]. Aspekt genetyczny innych GEP-NEN został słabiej poznany, ale wydaje się, że jest on rzadszy.

Objawy kliniczne choroby mogą być niespecyficzne, związane z masą guza bądź (w 20–50% przypadków) uzależnione od substancji wydzielanych przez nowotwory GEP-NEN [5–7]. Prawdopodobieństwo wystąpienia objawów związanych z nadprodukcją hormonalną nowotworów neuroendokrynnych zależy od miejsca rozwoju. Częstsze występowanie objawów, zależnych od aktywnych substancji, obserwuje się u chorych z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki oraz pochodzącymi ze środkowego odcinka prajelita (midgut – dystalne jelito czcze, kręte, wyrostek i początkowy odcinek jelita grubego) niż u pacjentów z guzami wywodzącymi się z przedniego odcinka prajelita (foregut – żołądek, dwunastnica) i tylnego odcinka prajelita (hindgut – dystalny – odcinek jelita grubego i odbytnica).

Najczęściej stwierdza się objawy zespołu rakowiaka, zależne przede wszystkim od wydzielania serotoniny, takie jak zaczerwienienie skóry (flush), biegunka, zmiany zastawkowe w prawej części serca, bóle brzucha, objawy bronchospastyczne, skurcze mięśni,

teleangiektazje, obrzęki, sinica, miopatia i rzadziej występujące objawy stawowe [4, 5].

Kliniczne manifestowanie się NEN trzustki zależy od produkowanych przez poszczególne nowotwory substancji, takich jak insulina, gastryna, glukagon, wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal peptide*) czy somatostatyna [4–7].

W uaktualnionej klasyfikacji histopatologicznej guzów GEP-NEN, opublikowanej w 2010 r., za główny element uznano stopień dojrzałości histologicznej nowotworu, gdyż jest on, w odróżnieniu od innych parametrów oceny patomorfologicznej GEP-NEN, wspólny dla całej grupy i opiera się na kryteriach niezależnych od umiejscowienia nowotworu [8].

Klasyfikacja WHO z 2010 r. nowotworów GEP-NEN wyróżnia:

- NET (*neuroendocrine tumor*) G1 – nowotwór neuroendokrynnny o wysokim stopniu zróżnicowania
- NET G2 – nowotwór neuroendokrynnny o średnim stopniu zróżnicowania
- NEC (*neuroendocrine carcinoma, large cell or small cell type*)
 - rak neuroendokrynnny wielkokomórkowy lub drobnokomórkowy
- MANEC (*mixed adenoneuroendocrine carcinoma*) – rak o mieszanym utkaniu gruczołowo-neuroendokrynnym (każdy komponent, czyli gruczołowy i neuroendokrynnny, powinien stanowić co najmniej 30% utkania nowotworu).

Ze względu na indolentny przebieg choroby u większości chorych rozpoznanie stawia się dopiero w stadium przerzutowym. Decyzje diagnostyczno-terapeutyczne powinny być podejmowane w oparciu o opinię wielodyscyplinarnego zespołu lekarzy specjalistów z wielu dziedzin medycyny, szczególnie chirurgii onkologicznej, onkologii, endokrynologii, gastroenterologii, pulmonologii, medycyny nuklearnej i patomorfologii.

Postępowanie onkologiczne z chorymi na nowotwory neuroendokrynnne układu pokarmowego GEP-NEN zależy od wielu czynników i wymaga, jak już wcześniej wspomniano, wielodyscyplinarnego podejścia. Doszczętny zabieg chirurgiczny rzadko jest możliwy u chorych w zaawansowanym stadium procesu nowotworowego i dlatego też konieczne wydaje się wykorzystanie innych metod terapeutycznych. Decyzja o rozpoczęciu chemioterapii zależy od wielu czynników, takich jak pierwotny punkt wyjścia guza, histologiczne zróżnicowanie, stopień złośliwości i indeks proliferacyjny nowotworu.

W odróżnieniu od innych nowotworów układu pokarmowego w guzach GEP-NEN często możliwa jest strategia wyczekująca [7]. W każdym przypadku zaawansowanego GEP-NEN przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu chemioterapii należy rozważyć paliatywne metody leczenia systemowego z użyciem analogów recep-

tora somatostatynowego (bioterapia) lub miejscowego, takie jak chirurgiczne wycięcie przerzutów (metastazektomia), leczenie lokalne z użyciem metod termicznych niszczenia nowotworów – termoablacji (częstotliwościowa lub mikrofalowa) albo metod nietermicznych, takich jak nieodwracalna elektroporacja (IR, *irreversible electroporation*). Kolejną metodą leczenia miejscowego może uwzględniać radioembolizację zmian przerzutowych do wątroby z uwagi na ich bogate unaczynienie, a tym samym możliwość wykorzystania donaczyniowej brachyterapii z użyciem znakowanych radioizotopowo sfer żywicznych czy szklanych [9].

Chemioterapia GEP-NEN ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby (niedoszczętna pierwotna operacja lub nawrót po pierwotnym leczeniu i niemożność zastosowania paliatywnego leczenia miejscowego). Uzupełniająca chemioterapia w przypadku nowotworów neuroendokrynych nie znajduje uzasadnienia w świetle obecnego stanu wiedzy. Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia cytostatycznego u chorych z nowotworami GEP-NEN w następujących sytuacjach klinicznych:

- niskozróżnicowany rak neuroendokryny (NEC)
- progresja niskozróżnicowanego nowotworu (NEC) po wcześniejszej operacji
- progresja średniozróżnicowanego nowotworu o wysokim wskaźniku proliferacji Ki-67 > 10% (NET G2), przed operacją i/lub po operacji
- progresja wysoko-/średniozróżnicowanego nowotworu NET G1, NET G2 przed wcześniejszą operacją i/lub po wcześniejszej operacji oraz po wcześniejszym leczeniu biologicznym (analogi receptora SST).

CHEMIOTERAPIA W NISKOZRÓŻNICOWANYCH RAKACH NEUROENDOKRYNYCH

Niskozróżnicowane GEP-NEC mają agresywny przebieg, z wysokim indeksem proliferacyjnym, i stanowią ponad 10% wszystkich nowotworów neuroendokrynych. Ich szybki wzrost sprawia, że są bardziej wrażliwe na leczenie cytotoksyczne niż nowotwory dobrze zróżnicowane, niemniej mają one dużo gorsze rokowanie. Większość danych dotyczących leczenia niskozróżnicowanych raków neuroendokrynych pochodzi z małych badań II fazy lub analiz retrospektywnych. Standardowym postępowaniem w przypadku progresji niskozróżnicowanego GEP-NEC jest stosowanie chemioterapii w oparciu o schematy zawierające cisplatynę i etopozyd, co pozwala na uzyskanie u 42–70% chorych odpowiedzi (w tym odpowiedzi całkowitej u 20–25% z czasem trwania rzadko przekraczającym 10 miesięcy) i mediany czasu przeżycia wahającej się w granicach od 15 do 19 miesięcy [10, 11]. Schemat ten obciążony jest jednak istotnymi działaniami niepożądanymi

i skutkami ubocznymi, takimi jak: nefrotoksyczność, nudności, wymioty, ototoksyczność zależna od dawki, zaburzenia elektrolitowe, a także mielotoksyczność i rzadko występujące hepatotoksyczność i retinopatia.

Badano także inne schematy wykorzystujące cisplatynę. Zmodyfikowany schemat PE (cisplatyna + etopozyd) z wykorzystaniem trzeciego leku – paklitakselu w dawce 200 mg/m² – i zastosowaniem karboplatyny (AUC 6) (zamiast cisplatyny) oraz etopozydu w dawce 50 mg/m² pozwolił Hainsworthowi na uzyskanie 53% całkowitych odpowiedzi w grupie 78 chorych, z medianą czasu przeżycia 14,5 miesiąca. Nie zaobserwowano różnic wynikających z histologii czy umiejscowienia zmiany pierwotnej między poszczególnymi podgrupami. Schemat ten był obciążony bardzo wysokim, wynoszącym ok. 82%, odsetkiem powikłań pod postacią neutropenii w stopniach 3. i 4., z czego u 19% chorych pod postacią gorączki neutropenicznej, w tym odnotowano 3 zgony z powodu sepsy [12].

Inny schemat, oksaliplatyna w połączeniu z kapecytabiną, został wykorzystany u 13 chorych z niskozróżnicowanymi rakami neuroendokrynymi. Uzyskano 23% częściowych odpowiedzi i zaledwie 5-miesięczne przeżycie całkowite [13].

W 2010 r. ukazała się retrospektywna analiza danych 82 chorych z nieoperacyjnymi GEP-NEN leczonych chemioterapią z użyciem 5-FU w dawce 500 mg/m², cisplatyny 70 mg/m² i streptozocyny 1000 mg/m², podawaną co 3 tyg. (max. do 6 cykli) jako chemioterapia pierwszego rzutu. Powyższy schemat nie był bardziej skuteczny od PE w grupie chorych z niskozróżnicowanymi rakami neuroendokrynymi [14].

Grupa Okity w 2011 r. opublikowała zachęcające wyniki badań dotyczące stosowania schematu cisplatyna z irynotekaniem w grupie 12 chorych z niskozróżnicowanymi rakami neuroendokrynymi żołądka. Uzyskała ona odsetek odpowiedzi obiektywnych wynoszący 75% z medianą czasu przeżycia (OS) 22,6 miesiąca. Analiza ta została przeprowadzona w oparciu o bardzo małą liczbę chorych i wymaga dalszych badań [15].

Wielu lekarzy zastępuje cisplatynę karboplatiną w schematach z etopozydem ze względu na lepszy profil toksyczności. Schemat taki nie ma jednak udokumentowanej badaniami skuteczności w rakach neuroendokrynych. Dopiero niedawno opublikowano pilotażowe badanie przeprowadzone w grupie 20 chorych z zapłucną postacią zaawansowanego raka neuroendokrynnego leczonych z użyciem karboplatyny i etopozydu. Uzyskano odsetek odpowiedzi terapeutycznych (RR) wynoszący 50%, w tym 15% całkowitych odpowiedzi (CR), i 9-miesięczny czas wolny od progresji (PFS). Mediana całkowitego czasu przeżycia (OS) wyniosła 20 miesięcy. Leczenie to było obciążone działaniami niepożądanymi u 65% chorych, pod postacią neutropenii 3. lub 4. stopnia [16]. Jeśli dalsze doniesienia potwierdzą przytoczone wyżej wyni-

ki, to będą podstawą stosowania schematów karboplatyna + etopozyd w niskozróżnicowanych rakach neuroendokrynych.

Na ostatnim ASCO zaprezentowano wyniki badania dotyczącego zastosowania chemioterapii II rzutu z wykorzystaniem temozolomidu lub kapecytabiny i bewacizumabu w nowotworach neuroendokrynych niskozróżnicowanych. U 71% chorych z 25 uzyskano stabilizację, czas wolny od progresji (PFS) wyniósł 6 miesięcy, a mediana całkowitego czasu przeżycia (OS) 22 miesiące. Wyniki te oczywiście wymagają potwierdzenia w dalszych randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach. Niemniej jednak leczenie to wydaje się obiecującą alternatywą dla obecnie stosowanego w reindukcji programu PE lub ewentualnie schematu CAV, które są wykorzystywane przez analogię do leczenia drobnokomórkowych raków płuca.

Niewątpliwie w niskozróżnicowanych NEC jest miejsce dla poszukiwania nowych schematów chemioterapii oraz leczenia celowanego molekularnie. Konieczne także wydaje się poszukiwanie czynników prognostycznych i predykcyjnych odpowiedzi na leczenie w tej grupie chorych. Być może rozpatrywanie raków neuroendokrynych jako jednej grupy nowotworów jest błędne.

CHEMIOTERAPIA W NOWOTWORACH NEUROENDOKRYNYCH TRZUSTKI

Skuteczność chemioterapii w przypadku wysoko- i średniozróżnicowanego GEP-NEN (NET G1 i NET G2) jest znacznie większa w przypadku nowotworów wywodzących się z trzustki niż w przypadku innych GEP-NEN. Początki chemioterapii z użyciem streptozotocyny w monoterapii sięgają lat 70.; pozwalała ona na uzyskanie odsetka odpowiedzi wynoszącego ok. 36–42% i mediany całkowitego przeżycia wynoszącej ok. 17 miesięcy. Badania te jednak były krytykowane za metodologię, a ocenę odpowiedzi często przeprowadzano wyłącznie w oparciu o badanie przedmiotowe i podmiotowe, bez użycia metod radiologicznych stosowanych obecnie [17].

Także inne cytostatyki próbowano stosować w monoterapii (5-fluorouracyl, doksorubicynę [DOX], dakarbazynę, chlorotozotocin), jednak ze względu na mały odsetek odpowiedzi (RR) i krótki czas jej trwania przy stosunkowo wysokiej toksyczności wprowadzono schematy wielolekowe.

Dodanie do streptozotocyny (STZ) 5-fluorouracylu (5-FU) zwiększyło odsetek odpowiedzi do 63% i wydłużyło medianę przeżycia całkowitego do 26 miesięcy [18].

W badaniu III fazy Moertel i wsp. w grupie 69 pacjentów z nowotworami neuroendokrynymi trzustki, po zastosowaniu chemioterapii wg programów STZ + DOX vs STZ + 5-FU, uzyskał odsetek odpowiedzi (RR) odpowiednio 69% vs 45%, średni czas trwania RR 18 vs 14 miesięcy i medianę całkowitego czasu przeżycia (OS) 26 vs 18 miesięcy [19].

Innym badaczom nie udało się uzyskać tak dobrych rezultatów, a następne publikacje potwierdzają niezmiennie odsetek odpowiedzi po STZ + DOX ± 5-FU rzędu 36–55%, z czasem trwania RR 11–22 miesięcy i medianą przeżycia całkowitego nieco ponad 20 miesięcy [20, 21]. Wyjątkiem były dwa niewielkie retrospektywne badania z użyciem STZ + DOX, w których uzyskano odsetek odpowiedzi zaledwie 6%, ale z czasem trwania RR ok. 18 miesięcy [22, 23].

Badanie z 2004 r., ze znacznie lepszą metodologią niż poprzednio cytowane, oceniło skuteczność chemioterapii z zastosowaniem streptozotocyny (STZ) w skojarzeniu z doksorubicyną (DOX). Delaunoy i wsp. [21] uzyskali odsetek odpowiedzi (RR) 36% oraz 2-letnie i 3-letnie przeżycie odpowiednio u 50% i 24% spośród 45 chorych na wyspiaki [24].

W dobrze przeprowadzonym metodologicznie badaniu Kouvaraki [22] po dodaniu 5-FU do streptozotocyny i doksorubicyny uzyskała w grupie 84 chorych odsetek odpowiedzi 39%, z czasem trwania 9,3 miesiąca oraz 2-letnie PFS u 41% i 2-letnie OS u 71% badanych. Z publikacji tej wynika, że ani typ guza i stopień zróżnicowania histologicznego, ani też resekcja chirurgiczna nie korelowały statystycznie z czasem całkowitego przeżycia.

W przeprowadzonej dodatkowo analizie wieloczynnikowej jedynie procent zajętej wątroby przez przerzuty (> 75% zajęcia narządu) wiązała się z krótszym PFS [25].

W kolejnym badaniu, z wykorzystaniem liposomalnej doksorubicyny i streptozotocyny w grupie 30 chorych na GEP-NEN trzustki uzyskano odsetek odpowiedzi obiektywnych 40%, z czasem trwania RR 9 miesięcy i medianą przeżycia całkowitego 52 miesiące. W publikacji tej nie opisywano kardiotoksyczności związanej ze stosowaniem doksorubicyny [26].

W najnowszych badaniach prezentowanych na tegorocznym ENETS i ASCO w oparciu o wcześniej publikowane dane o aktywności trójlekowego schematu STZ + 5-FU + cisplatyna, zaprezentowano wyniki dotyczące porównania schematu STZ + kapecytabina ± cisplatyna. Pokazały one niewielki wzrost częściowych odpowiedzi, z 8% do 14%, przy nasilonej toksyczności [27].

Stosowanie streptozotocyny (STZ) wymaga uważnego monitorowania funkcji nerek.

Alternatywą dla schematów ze STZ wydają się schematy oparte o dakarbazynę (DTIC) lub temozolomid. Dakarbazyna wydawała się obiecującym lekiem na podstawie badania II fazy, przeprowadzonego w grupie 50 chorych z guzami neuroendokrynymi trzustki, gdyż pozwoliła uzyskać odsetek odpowiedzi terapeutycznych na poziomie 34% [28].

W kolejnych badaniach wykazano skuteczność DTIC lub temozolomidu od 8% do 45%, przy czym 45% uzyskano w badaniu przeprowadzonym w grupie zaledwie 11 chorych leczonych połą-

czaniem temozolomidu z antyangiogennym talidomidem. Leczenie to jednak było obciążone bardzo wysoką toksycznością, rzędu 55% (w tym neuropatiami, limfopeniami i wiążącymi się z nimi zakażeniami oportunistycznymi u 10% pacjentów) [29].

W kolejnym badaniu II fazy, w grupie 17 chorych z NEN trzustki wykorzystano temozolomid z innym lekiem antyangiogennym – bewacizumabem. Uzyskano odsetek obiektywnych odpowiedzi w oparciu o kryteria RECIST wynoszący 24%. Warto nadmienić, że u 70% chorych uzyskano stabilizację choroby, a spadek stężenia chromograniny A (CgA) przekraczał 50% u 36% (4/11) pacjentów z podwyższonym CgA przed rozpoczęciem badania [30].

W retrospektywnym badaniu Strosberga z 2011 r. u 30 chorych z postępującym nowotworem neuroendokrynnym trzustki, bez wcześniejszego leczenia cytotoksycznego po zastosowaniu schematu kapecytabina z temozolomidem uzyskano odsetek odpowiedzi RR 70% i 27% stabilizacji (SD) z medianą czasu wolnego od progresji (PFS) 18 miesięcy. Tak wysoki odsetek odpowiedzi nie był wcześniej obserwowany [31].

Temozolomid jest doustnym lekiem wygodnym w stosowaniu, stosunkowo dobrze tolerowanym, po którym można spodziewać się głównie stabilizacji rzędu 67% [32]. Mechanizm wrażliwości na temozolomid nie został do końca poznany, ale wydaje się, że może być związany z niskim stężeniem enzymu naprawczego DNA – MGMT (metylotransferaza O⁶-metyloguaniny-DNA), którego niedobory częściej są obserwowane w nowotworach neuroendokrynnych trzustki (ok. 50%) niż w guzach neuroendokrynnych jelita cienkiego [33].

Kolejnym lekiem badanym w NEN trzustki jest oksaliplatyna, w połączeniu z gemcytabiną, 5-FU lub kapecytabiną. Jej skuteczność wahała się od 17% do 30%, a stabilizację uzyskano w 50–67%. Badania te zostały przeprowadzone na bardzo małych grupach chorych i wymagają dalszego potwierdzenia [34].

W nowotworach NEN trzustki streptozotocyna nadal jest uważana za standard leczenia, pomimo że brak randomizowanych badań porównujących programy oparte o STZ z innymi terapiami (radioembolizacja, chemioterapia z zastosowaniem temozolomidu czy oksaliplatyny, terapie celowane).

CHEMIOTERAPIA W NOWOTWORACH NEUROENDOKRYNNYCH POCHODZĄCYCH ZE ŚRODKOWEGO ODCINKA PRAJELITA

Generalnie nowotwory neuroendokrynnie pochodzące ze środkowego odcinka prajelita (często określane jako rakowiaki) są mniej wrażliwe na leczenie cytotoksyczne – odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych wynosi od 0% do 40%, przy czym czas trwania odpowiedzi rzadko przekracza 3 miesiące

[10, 35]. Warto na wstępie zaznaczyć, że w większości omawianych prac w badanych grupach znaleźli się chorzy z NET typu foregut i hindgut sklasyfikowanymi histopatologicznie jako rakowiaki.

Po zachęcających wynikach zastosowania streptozotocyny w nowotworach neuroendokrynnych trzustki przeprowadzono badanie II/III fazy dotyczące leczenia rakowiaka rozsianego potwierdzonego w badaniu histopatologicznym z wykorzystaniem streptozotocyny w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) lub cyklofosfamidem (CTX). Autorzy uzyskali odsetek odpowiedzi dla schematu STZ + 5-FU wynoszący 33% (14/42), a dla CTX + STZ – 27% (12/47), przy średnim przeżyciu odpowiednio 27 i 46 tygodni [36]. W badaniu tym odpowiedź na leczenie określono na podstawie palpacyjnego badania wątroby (obecnie nie jest to podstawą określenia skuteczności leczenia).

Kolejne badanie randomizowane II i III fazy, opublikowane w 1984 r. [13], wykazało, że u 172 chorych z nieresekcyjnym i przerzutowym rakowiakiem chemioterapia STZ + 5-FU w porównaniu z monoterapią doksorubicyną (DOX) pozwoliła na uzyskanie odsetka odpowiedzi odpowiednio 22% i 21%, z medianą całkowitego przeżycia (OS) 64 tyg. i 48 tyg., różnica OS nie była statystycznie znamienna ($p < 0,25$) [35]. Wyjątkowo dobre wyniki uzyskali Frame i wsp. po zastosowaniu STZ + DOX. Odsetek odpowiedzi wyniósł 40% [38]. W następnych badaniach II/III fazy nie uzyskano już tak dobrych wyników.

W badaniu z 2005 r. chorzy z rozsiałym rakowiakiem byli randomizowani do schematu streptozotocyna + 5-fluorouracyl lub streptozotocyna + doksorubicyna; w obu grupach uzyskano odsetek odpowiedzi 16%. Warto podkreślić, że w schemacie streptozotocyna + 5-fluorouracyl uzyskano znamiennej poprawę mediany przeżycia o ponad 9 miesięcy (24,3 miesiąca vs 15,7 miesiąca) [39].

Schematy z cisplatyną także próbowano wykorzystać w leczeniu rozsiałych nowotworów neuroendokrynnych dobrze zróżnicowanych. W badaniu II fazy w grupie 13 chorych po zastosowaniu cisplatyny z etopozydem uzyskano 15-procentowy odsetek odpowiedzi, w oparciu o zmiany rozmiaru guza lub powiększonej wątroby w badaniu przedmiotowym albo obrazowym, czy też zmiany funkcji sekrecyjnej guza [10].

W kolejnym badaniu II fazy po zastosowaniu schematu trójlekowego cisplatyna + fluorouracyl + streptozotocyna u 32 chorych uzyskano odsetek odpowiedzi 25% [14]. Niemniej jednak obecnie cisplatyna nie jest standardowym cytostatykiem wykorzystywanym w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych pochodzących ze środkowego odcinka prajelita.

Dakarbazyna i temozolomid miały mniejszą aktywność w rozsiałych rakowiakach niż w nowotworach neuroendokrynnych

trzustki. W badaniu II fazy – u 56 chorych z rozsiałym rakiem po leczeniu dakarbazyną uzyskano odsetek odpowiedzi wynoszący 16% [40], podczas gdy w innych dwóch małych badaniach II fazy po zastosowaniu schematu temozolomid z lekiem antyangiogenym: talidomidem (15 chorych) lub bewacizumabem (16 chorych) – odsetek odpowiedzi wynosił odpowiednio 7% i 0% [29, 30].

Ostatnie doniesienia dotyczące zastosowania oksaliplatyny w połączeniu z gemcytabiną lub kapecytabiną nie wykazały żadnej odpowiedzi obiektywnej. Badania te miały charakter pilotażowy i zostały przeprowadzone na bardzo małej grupie chorych [13, 34].

Międzynarodowe wytyczne nie rekomendują użycia chemioterapii w rozsiałych nowotworach neuroendokrynych pochodzących ze środkowego odcinka prajelita. Chorzy z tymi nowotworami powinni być kwalifikowani do innego typu leczenia skojarzonego. Zwłaszcza jeśli występuje ekspresja receptorów somatostatynowych (SST), powinni być oni leczeni z wykorzystaniem długo działających analogów SST, a w przypadku dalszej progresji klinicznej, biochemicznej czy na podstawie progresji wielkości guza (diagnostyka obrazowa) – powinni być kwalifikowani do leczenia celowaną peptydową terapią radioizotopową w oparciu o znakowane analogi receptora somatostatynowego (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*), radioembolizacją z użyciem sfer znakowanych radioizotopowo, chemoembolizacją, terapią molekularną celowaną lub w ramach badań klinicznych.

PODSUMOWANIE

Nowotwory neuroendokryne układu pokarmowego w chwili rozpoznania choroby są w stadium rozsiałym u ok. 2/3 chorych. Radykalne leczenie chirurgiczne jest możliwe u stosunkowo niewielkiej liczby pacjentów. Chemioterapia z użyciem standardowego schematu cisplatyna + etopozyd (PE) pozostaje leczeniem z wyboru w przypadku zaawansowanych postaci niskozróżnicowanych raków neuroendokrynych (NEC G3 wg klasyfikacji WHO z 2010 r.), niezależnie od operacyjności czy braku operacyjności ogniska pierwotnego. Chemioterapia, w zależności od stopnia zróżnicowania komórek nowotworowych, jest częstą opcją terapeutyczną u chorych z objawami klinicznymi, dużą masą guza czy postępującą chorobą, szczególnie w przypadku nowotworów pochodzących z przedniego lub tylnego odcinka prajelita. W przypadku nowotworów neuroendokrynych trzustki schematy chemioterapii w oparciu o streptozotocynę z doksorubicyną i/lub 5-Fu pozwalają uzyskać obiektywne odpowiedzi u ok. 35–40% chorych. Są one uważane za standard, mimo że brak randomizowanych badań porównujących schematy z STZ z innymi terapiami (radioembolizacją, chemioterapią z temozolomidem czy oksaliplatyną, terapiami celowanymi). Wydaje się, że należy zwiększyć wysiłki w celu przeprowadzenia kolejnych wielośrodkowych badań dotyczących zastosowania różnych schematów chemioterapii w zaawansowanych nowotworach neuroendokrynych. Być może warto połączyć leczenie cytotoksyczne z leczeniem celowanym molekularnie.

Piśmiennictwo

1. Rindi B., Bordi C.: Etiology, molecular pathogenesis and genetics. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterology* 2005; 19: 519-534.
2. Gaur P., Sceusi E.L., Samuel S. et al.: Identification of cancer stem cells in human gastrointestinal carcinoid and neuroendocrine tumors. *Gastroenterology* 2011; 141: 1728-1737.
3. Modlin I.M., Oberg K., Chung D.C. et al.: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 61-72.
4. Kos-Kudła B.: Polskie zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynych układu pokarmowego (GEP NET). *Nowotwory J. of Oncology* 2006; 56: 584-589.
5. Oberg K.: Pancreatic endocrine tumors. *Semin. Oncol.* 2010; 37: 594-618.
6. Kulke M.H., Siu L.L., Tepper J.E. et al.: Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 934-943.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine Tumors Version 1.2011 [online: <http://www.nccn.org>].
8. Bosman F., Carneiro F., Hruban R. et al.: WHO classification of tumors of digestive system. Lyon, IARC Press 2010.
9. Kennedy A.S., Dezarín W.A., McNeillie P. et al.: Radioembolization for unresectable Neuroendocrine Hepatic Metastatic Using Resin 90Y Microspheres: Early Results in 148 Patients. *Am. J. Clin. Oncol.* 2008 Jun; 31(3): 271-9.
10. Moertel C.G., Kvols L.K., O'Connell M.U. et al.: Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991; 68: 227-232.
11. Mityr E., Baudin E., Ducreux M. et al.: Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br. J. Cancer* 1999; 81: 1351-1355.
12. Hainsworth J.D., Spigel D.R., Litchy S. et al.: Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma a Minnie Pearl Cancer Research Network Study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3548-3554.
13. Bajetta E., Catena L., Procopio G. et al.: Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2007; 59: 632-642.

14. Turner N.C., Strauss S.J., Sarker D. et al.: Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozocin for neuroendocrine tumours. *Br. J. Cancer* 2010; 102: 1106-12.
15. Okita N.T., Kato K., Takahari D. et al.: Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. *Gastric Cancer* 2011; 14: 161-5.
16. DiMeglio G., Massacesi C., Radice D. et al.: Carboplatin with etoposide in patients with extrapulmonary aggressive neuroendocrine carcinoma. *J. Clin. Oncology* 2010; 28: abstract e13072.
17. Broder L.E., Carter S.K.: Pancreatic islet cell carcinoma. I. Clinical features of 52 patients. *Ann. Intern. Med.* 1973; 79: 101-107.
18. Moertel C.G., Hanley J.A., Johnson L.A.: Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303: 1189-94.
19. Moertel C.G., Lefkopoulo M., Lipsitz S. et al.: Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 519-23.
20. Öberg K.: Management of neuroendocrine tumours. *Ann. Oncol.* 2004; suppl. 4: 293-8.
21. O'Toole D., Hentic O., Corcos O., Ruszniewski P.: Chemotherapy for gastro-enteropancreatic endocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (suppl. 1): 79-84.
22. Cheng P.N., Saltz L.B.: Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 944-8.
23. McCollum A.D., Kulke M.H., Ryan D.P. et al.: Lack of efficacy of streptozocin and doxorubicin in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Am. J. Clin. Oncol.* 2004; 27: 485-488.
24. Delaunoy T., Ducreux M., Boige V. et al.: The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma; a judicious option? *Eur. J. Cancer* 2004; 40: 515-20.
25. Kouvaraki M.A., Ajani J.A., Hoff P. et al.: Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 4762-71.
26. Fjallskog M.L., Janson E.T., Falkmer U.G. et al.: Treatment with combined streptozotocin and liposomal doxorubicin in metastatic endocrine pancreatic tumors. *Neuroendocrinology* 2008; 88: 55-58.
27. Corrie P., Caplin M., Reed N.: Treatment of advanced neuroendocrine tumors. Results of the UKINETS and NCRI randomized phase II NET01 trial. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (suppl.): abstr. 4121.
28. Ramanathan R.K., Cnaan A., Hahn R.G. et al.: Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma: Study of the Eastern Cooperative Oncology Group E-6282. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 1139-1143.
29. Kulke M., Stuart K., Enzinger P.C. et al.: Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 401-406.
30. Kulke M.H., Stuart K., Earle C.C. et al.: A phase II study of temozolomide and bevacizumab in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(18S): 4044.
31. Strosberg J.R., Fine R.L., Choi J. et al.: First Line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117: 268-275.
32. 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.
33. 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: 388-345.
34. Cassier P.A., Walter T., Eymard B. et al.: Gemcitabine and Oxaliplatin Combination Chemotherapy for Metastatic Well-differentiated Neuroendocrine Carcinomas. *Cancer* 2009; 115: 3392-9.
35. Engstrom P.E., 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.
36. Moertel C.G., Hanley J.A.: Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Clin. Trials* 1979; 2: 327-34.
37. Frame J., Kelsen D., Kemeny N. et al.: A phase II trial of streptozotocin and adriamycin in advanced APUD tumors. *Am. J. Clin. Oncol.* 1988; 11: 490-5.
38. 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.
39. Bukowski R.M., Tangen C.M., Peterson R.F. et al.: Phase II trial of dimethyltriazenoimidazole carboxamide in patients with metastatic carcinoid. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1994; 73: 1505-1508.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Agnieszka Kolańska-Ćwikła
Oddział Chemioterapii, Klinika Onkologii Centrum Onkologii -
Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
ul. Wawelska 15, 00-973 Warszawa
tel.: (22) 570-92-14
e-mail: akolasinska@coi.pl