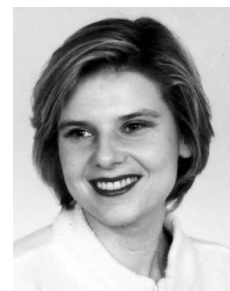


Sprawozdanie z kursu *Advanced Course In Diagnosis and Treatment of NET'S* zorganizowanego przez Klinikę Onkologii Endokrynologicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Uppsali (Szwecja) w dniach 26–28 listopada 2012 r.



dr n. med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła
Oddział Chemioterapii, Klinika Onkologii, Centrum Onkologii – Instytut

OGÓLNE SPRAWOZDANIE Z KONFERENCJI

Konferencja *Advanced Course In Diagnosis and Treatment of NET'S* miała charakter naukowy i dydaktyczny, przeznaczona była dla onkologów, endokrynologów oraz innych specjalistów zajmujących się problematyką guzów neuroendokrynnych. Została ona doskonale przygotowana, a wyważona tematyka obejmowała najważniejsze zagadnienia dotyczące guzów żołądkowo-trzustkowo-jelitowych, omawiane na różnych płaszczyznach: od standardów diagnostyki i terapii po nowe metody leczenia i monitorowania chorych z tego typu guzami. Wybrane sesje i prezentacje były poświęcone także zagadnieniom z zakresu nauk podstawowych, dotyczącym patomechanizmu rozwoju guzów i potencjalnych sposobów terapii.

Zwracała uwagę duża liczba prezentacji klinicznych mających aspekt praktyczny, przygotowanych zarówno przez tamtejszą klinikę, jak i uczestników kursu.

SZCZEGÓŁOWE SPRAWOZDANIE UWZGLĘDNIAJĄCE PRZEDSTAWIONE INFORMACJE NAUKOWE

Guzy neuroendokrynne (NET, *neuroendocrine tumours*) stanowią heterogenną grupę nowotworów. Cechują się mechanizmami gromadzenia prekursorów amin biogennych oraz

ekspresją specyficznych białek receptorowych na swojej błonie komórkowej, stanowiących pomoc przy lokalizacji guzów oraz ich leczeniu. Guzy o typie NET różnią się między sobą substancjami wydzielanymi przez komórki, obecnością lub brakiem czynności hormonalnej, objawami klinicznymi, cechami histopatologicznymi oraz rokowaniem. Pochodzą one z gruczołów wydzielania wewnętrznego (przysadka, przytarczycy, rdzeń nadnercza) oraz dodatkowo z komórek rozlanego systemu endokrynego, o lokalizacji w ścianie przewodu pokarmowego, trzustce, tarczycy, grasicy czy oskrzelach. Guzy NET pochodzące z układu pokarmowego (GEP-NET, *gastro-entero-pancreatic*) stanowią większość tego typu guzów (ponad 60% wszystkich NET). Zapadalność na nowotwory neuroendokrynne (na podstawie danych z bazy SEER) wzrosła w ciągu ostatnich 30 lat o 500%. Ich częstsze wykrywanie ma zapewne związek z lepszą diagnostyką i postępami w kształceniu histopatologów. Nowotwory te stwierdza się z podobną częstością u kobiet i u mężczyzn, a szczyt zachorowalności występuje po 50. r.ż., jedynie zachorowania na GEP-NEN wyrostka robaczkowego obserwuje się na ogół przed 30. r.ż. Spośród guzów neuroendokrynnych trzustki 10–15% mogą stanowić guzy genetycznie uwarunkowane, np. VHL (zespół von Hippel–Lindau), MEN1 (zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1). Występują one ok. 15 lat wcześniej niż guzy sporadyczne. Podłoże genetyczne innych GEP-NEN jest mniej poznane, ale wydaje się, że jest ono rzadsze.

Objawy kliniczne mogą być niespecyficzne, wynikać z masy guza bądź (w 20–50% przypadków) substancji wydzielanych przez nowotwory GEP-NEN. Guzy neuroendokrynne NET są heterogenną grupą nowotworów różniących się między sobą substancjami wydzielanymi przez komórki, obecnością lub brakiem czynności hormonalnej, objawami zespołów klinicznych, cechami histopatologicznymi oraz rokowaniem. Do połowy lat 90. używano różnych synonimów na określenie tych nowotworów, między innymi rakowiak (*carcinoid*), APUD-oma, wyspiak (*islet cell tumor*) lub guz z komórek Kulczyckiego. Prawdopodobieństwo wystąpienia objawów związanych z nadprodukcją hormonalną nowotworów neuroendokrynnych zależy od miejsca ich rozwoju. Występowanie objawów zależnych od aktywnych substancji częściej obserwuje się u chorych z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki oraz pochodzącymi ze środkowego odcinka jelita – *midgut* (dystalne jelito czcze, kręte, wyrostek i początkowy odcinek jelita grubego) niż u pacjentów z guzami wywodzącymi się z przedniego odcinka jelita – *foregut* (żołądek, dwunastnica) i tylnego odcinka jelita – *hindgut* (dystalny odcinek jelita grubego i odbytnica).

Najczęściej stwierdza się objawy zespołu rakowiaka zależne od wydzielania głównie 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.

Objawy kliniczne NEN trzustki zależą od produkowanych przez poszczególne nowotwory substancji, takich jak insulina, gastryna, glukagon, wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal peptide*) czy somatostatyna.

W uaktualnionej klasyfikacji histopatologicznej GEP-NEN, opublikowanej w 2010 r., za główny element przyjęto 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.

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. Odsetek 5-letnich przeżyć w przerzutowych nowotworach neuroendokrynnych jest podobny do odsetka 5-letnich przeżyć w innych nowotworach przerzutowych i wynosi od 4% w rakach neuroendokrynnych do 35% w NET G1 i G2.

Badania obrazowe i ocena swoistych markerów guzów NET umożliwiają identyfikację i określenie stadium zaawansowania tych rzadkich nowotworów, dodatkowo mają wartość prognostyczną. Najbardziej uniwersalną techniką obrazową wykorzystywaną w badaniu NET jest scyntygrafia receptorów somatostatynowych (SRS). Inne badania obrazowe, jak spiralna wielorzędowa tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (MR), endoskopowe oraz śródoperacyjne badanie USG, używane są do precyzyjnej anatomicznej lokalizacji zmian patologicznych. Kolejnym badaniem czynnościowym wykorzystywanym w diagnostyce NET jest scyntygrafia mIBG (metajodobenzylguanidyna). Badanie to pozwala zidentyfikować przede wszystkim guza chromochłonnego oraz raka rdzeniastego tarczycy (MTC). W postaciach złośliwych guza chromochłonnego oraz raka rdzeniastego tarczycy znaczenie ma również badanie SRS. Bardzo ważnym aspektem wykorzystania technik obrazowych (głównie TK, SRS i MR) jest ocena odpowiedzi na leczenie.

Coraz większego znaczenia klinicznego w lokalizacji guzów NET nabiera badanie PET z użyciem nowych ligandów receptorowych znakowanych ⁶⁸Ga. Standardowe FDG PET wykorzystywane jest w guzach NET o wysokiej złośliwości. Kluczowym elementem jest różnicowanie guzów. Z uwagi na dość podobny obraz histologiczny komórek guzów neuroendokrynnych elementem różnicującym mającym wpływ na dalsze postępowanie jest położenie ogniska pierwotnego.

Z uwagi na właściwości tego typu guzów standardem w diagnostyce obrazowej jest stosowanie metod anatomicznych i czynnościowych łącznie – jedna technika badania nie ma wystarczającej czułości ani swoistości. Dobra jakość badań obrazowych jest elementem kluczowym w ustaleniu punktu wyjścia nowotworu oraz ocenie stadium zaawansowania. Ma to podstawowe znaczenie przy ustalaniu postępowania chirurgicznego, śledzeniu odpowiedzi na zastosowaną terapię oraz dodatkowo ma znaczenie rokownicze.

Do najczęściej stosowanych technik diagnostyki obrazowej zalicza się badania anatomiczne, takie jak ultrasonografia (USG), spiralna tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (MR) i ultrasonografia endoskopowa (EUS). Następnie wykorzystuje się techniki czynnościowe, badania scyntygraficzne (radioizotopowe), zwykle z użyciem analogów somatostatyny (SRS, scyntygrafia receptorów somatostatynowych) znakowanych ^{111}In lub $^{99\text{m}}\text{Tc}$, oraz w mniejszym odsetku badania z użyciem analogu amin biogennych znakowanych ^{123}I lub ^{131}I mIBG (metajodobenzylguanidyna). Czulość badań radioizotopowych w diagnostyce guzów NET wynosi 65–100% w zależności od grupy guzów. Często identyfikują one zmiany nieobjęte obrazowaniem anatomicznym, co przyczynia się do właściwego ustalenia stopnia zaawansowania nowotworu.

Obecnie w wykrywaniu ogniska pierwotnego oraz w ocenie rozległości nowotworu powszechnie wykorzystywane są morfologiczne badania tomograficzne: wielorzędowa spiralna TK oraz MR. Oba charakteryzują się podobną czulością w detekcji guza. Przyjmuje się, że TK ma nieco wyższą czulość w identyfikacji zmiany pierwotnej w obrębie jamy brzusznej, natomiast MR jest metodą lepszą w ocenie ognisk w wątrobie z uwagi na możliwość dokładnej charakterystyki zmian patologicznych.

Stały i gwałtowny rozwój technik obrazowych wykorzystujących systemy wielorzędowe w TK oraz środki kontrastowe i nowe sekwencje w MR stwarza wciąż nowe możliwości diagnostyczne. Wydaje się, że do oceny obecności i stadium zaawansowania nowotworu najbardziej przydatną pojedynczą metodą jest badanie scyntygraficzne z użyciem znakowanych ligandów receptora somatostatynowego bądź badanie PET z użyciem nowych ligandów receptorowych znakowanych ^{68}Ga . Obecnie uważa się, że jednym z pierwszych badań obrazowych przy klinicznym podejrzeniu obecności guza neuroendokrynnego powinno być SRS lub PET-Ga.

Guzy o typie NET z reguły odznaczają się nadekspresją receptorów somatostatynowych, szczególnie typu 2 (SST 2). Aktywacja receptora przez jego ligandy, np. natywną somatostatynę czy liczne, znane, syntetyczne analogi somatostatyny, działa hamująco na wiele procesów trawiennych, motorykę jelitową oraz oddziałuje na komórki guza. Znalazło to zastosowanie w terapii objawowej guzów sekrecyjnych (wydzielających hormony oraz inne substancje czynne), np. w zespole rakowiaka. Chromogranina A (CgA) stanowi najczęściej używany wskaźnik niespecyficzny dla nowotworów neuroendokrynnych, ponieważ jest białkiem produkowanym, magazynowanym i uwalnianym przez komórki neuroendokrynnie i wydziela-

nym do krwi razem z innymi hormonami na drodze egzocytozy. Stężenie CgA jest znacząco podwyższone w większości NET, chociaż w bardzo małych guzkach (oprócz gastrinoma) może się mieścić w granicach normy, na przykład w insulinoma, paraganglioma, małych rakowiakach oskrzeli i guzach przysadki. Szczególnie wysokie stężenia obserwuje się w zespole rakowiaka, w którym mogą być one podwyższone nawet kilkaset razy. Chromogranina A w guzach neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET, *gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors*) może służyć także jako niezależny czynnik prognostyczny przeżycia chorych z NET, jednak czulość tego badania jest różna w różnych guzach, zależnie od ich położenia i waha się między 10% a 100%, natomiast swoistość wynosi 68–100%. Ostatnie doniesienia wskazują także, iż może być to czynnik predykcyjny odpowiedzi na leczenie ewerolimusem. Najwyższą czulość zaobserwowano w przypadkach gastrinoma, glukagonoma i w rakowiakach. Jednoczesne oznaczanie innych markerów razem z CgA zwiększa czulość testu. Badania wykazały, że stężenie krążącej chromograniny A wiąże się ze stopniem zróżnicowania nowotworów neuroendokrynnych (w guzach nisko zróżnicowanych stężenie CgA jest niższe niż w wysoko zróżnicowanych) i istnieje korelacja między stężeniem CgA a masą nowotworu. Najwyższe stężenia CgA obserwowano w przypadkach z przerzutami do wątroby. Innym biomarkerem jest NSE (*non-specific enolase*), której podwyższone stężenie obserwuje się w rakach neuroendokrynnych. Jej czulość wynosi 63% w LCNEC (*large cell NEC*) i 62% w SCNEC (*small cell NEC*). Stężenie NSE jest niezależnym czynnikiem prognostycznym w rakach neuroendokrynnych. Znacznie niższa jest jej czulość w NET G1 i G2, wynosząca odpowiednio 19% i 54%.

Dodatkowo u chorych z objawami klinicznymi charakterystycznymi dla sekrecyjnych guzów GEP należy przeprowadzić oznaczenia stężenia hormonów specyficznych dla danego zespołu, w zależności od występujących objawów klinicznych, np. kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA, *5-hydroxyindoleacetic acid*) w dwóch dobowych zbiórkach moczu (z uwzględnieniem diety) oraz serotoniny (w zespole rakowiaka), gastryny (w guzie gastrynowym), insuliny (w guzie insulinowym), glukagonu (w guzie glukagonowym), VIP (w VIP-oma), somatostatyny w surowicy krwi itd.; stężenie parathormonu (PTH, *parathyroid hormone*), wapnia, kalcytoniny, hormonów przysadkowych (w celu wykluczenia zespołu gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej [MEN, *multiple endocrine neoplasia*]), α -fetoproteiny, antygenu karcynoembrionalnego (CEA, *carcinoembryonic antygen*)

i ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej β (β -HCG, *human chorionic gonadotrophin* β). W rzadkich przypadkach, gdy u chorych z charakterystycznymi objawami klinicznymi stwierdza się prawidłowe wartości specyficznych wskaźników dla danego zespołu i istnieje duże prawdopodobieństwo guzów GEP, można wykonać testy stymulacyjne, np. test stymulacji sekretyną lub wlewem wapnia w przypadku guza gastrynowego.

Decyzje diagnostyczno-terapeutyczne powinny być podejmowane w oparciu o opinię wielodyscyplinarnego zespołu lekarzy specjalistów z wielu dziedzin medycyny, zwłaszcza chirurgii onkologicznej, onkologii, endokrynologii, gastroenterologii, pulmonologii, medycyny nuklearnej i patomorfologii. Większość danych dotyczących leczenia nowotworów neuroendokrynnych pochodzi z doświadczeń ośrodków takich jak w Uppsali oraz opiera się na wynikach badań retrospektywnych. Trudności w prowadzeniu badań klinicznych dotyczących nowych metod leczenia spowodowane są wspomnianą heterogennością tych guzów, a także małą liczebnością grup badanych, co z kolei wynika z epidemiologii tych nowotworów. Ponadto, poważnym problemem jest stosowanie (inaczej niż w innych nowotworach) różnych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie, niekoniecznie opartych na kryteriach obrazowych Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST), a także zmiany w klasyfikacji GEP-NET.

Postępowanie onkologiczne w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (GEP-NEN) zależy od wielu czynników i wymaga, jak już wcześniej wspomniano, wielodyscyplinarnego podejścia. Leczeniem z wyboru GEP-NET jest postępowanie chirurgiczne: radykalne – z intencją wyleczenia i paliatywne – mające na celu poprawę jakości życia (leczenie żółtaczk mechanicznej, niedrożności i/lub krwawienia z przewodu pokarmowego, bólu). Specyficzną formą chirurgicznego leczenia paliatywnego są operacje cytoredukcyjne (zmniejszenie masy guza przynajmniej o 90%) mające w onkologii sens tylko wówczas, gdy istnieje możliwość zastosowania leków działających selektywnie na dany typ nowotworu i wykazujących większą skuteczność przy zmniejszonej masie nowotworu. Doszczętny zabieg chirurgiczny rzadko można wykonać u chorych w zaawansowanym stadium procesu nowotworowego i dlatego konieczne wydaje się wykorzystanie innych metod terapeutycznych.

W każdym przypadku zaawansowanego GEP-NET należy rozważyć paliatywne metody leczenia miejscowego, takie jak chirurgiczne wycięcie przerzutów (metastazektomia) i leczenie lokalne z użyciem metod termicznych niszczenia nowo-

tworów – termoablacji (częstotliwościowej lub mikrofalowej) – lub metod nietermicznych – nieodwracalnej elektroporacji (IR, *irreversible electroporation*). Kolejna metoda leczenia miejscowego może uwzględniać chemoembolizację. Do najczęściej stosowanych cytostatyków w zabiegach chemoembolizacji należą: 5-fluorouracyl, doksorubicyna, mitomycyna C. Stężenie leku podawanego dotętniczo zazwyczaj jest 20-krotnie wyższe niż stężenie leku podawanego dożylnie. Odsetek odpowiedzi wynosi 30–50%, a mediana całkowitego przeżycia 15–30 miesięcy, przy śmiertelności ok. 7%. Kolejna metoda to radioembolizacja 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.

W leczeniu radioizotopowym stosuje się izotopy promieniotwórcze ^{111}In , ^{90}Y , ^{177}Lu , a także izotopy sprzężone z analogami somatostatyny. Do terapii izotopowej analogami somatostatyny kwalifikują się chorzy z silną ekspresją receptora SST w skali Krenninga. Odsetek całkowitych regresji nie przekracza 5%, a częściowych odpowiedzi wynosi 23–45%. W farmakoterapii GEP-NET stosuje się: bioterapię (analogi somatostatyny i interferon α), chemioterapię oraz terapię ukierunkowaną molekularnie (terapię celowaną). Głównym celem bioterapii jest opanowanie objawów choroby, jednak ma ona również działanie antyproliferacyjne – wykazane w badaniu PROMID dla oktreotydu LAR 30 mg u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi *midgut* (regresję guza obserwowano u ok. 5% chorych, a stabilizację choroby u 40–80% pacjentów, wydłużony czas do progresji u 6 miesięcy do 14,3 miesiąca). Skuteczność analogów somatostatyny jest uwarunkowana powinowactwem do wybranych receptorów typu 2 i 5 (mniejsze do podtypu 3). Z kolei leczenie interferonem α wiąże się z dużym odsetkiem działań niepożądanych (50–89%).

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 nowotworach neuroendokrynnych nie znajduje uzasadnienia w świetle obecnego stanu wiedzy. Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia cytostatycznego u chorych z nowotworami GEP-NEN w następujących sytuacjach klinicznych:

- nisko zróżnicowany rak neuroendokrynny (NEC)
- progresja nisko zróżnicowanego nowotworu (NEC) po wcześniejszej operacji

- progresja średnio zróżnicowanego nowotworu o wysokim wskaźniku proliferacji Ki-67 > 10% (NET G2), która nastąpiła przed operacją i/lub po operacji
- progresja wysoko/średnio zróżnicowanego nowotworu NET G1 lub NET G2 przed operacją i/lub po operacji oraz po wcześniejszym leczeniu biologicznym (analogi receptora SST).

Nisko zróżnicowane GEP-NEC mają agresywny przebieg z wysokim indeksem proliferacyjnym i stanowią ponad 10% wszystkich nowotworów neuroendokrynych. Ich szybki wzrost sprawia, że są one bardziej wrażliwe na leczenie cytotoksyczne niż nowotwory dobrze zróżnicowane, niemniej dużo gorzej rokują. Większość danych dotyczących leczenia nisko zróżnicowanych raków neuroendokrynych pochodzi z małych badań II fazy lub analiz retrospektywnych. Standardowym postępowaniem w przypadku progresji nisko zróżnicowanego GEP-NEC jest chemioterapia oparta na schematach zawierających cisplatynę i etopozyd, pozwalających na uzyskanie odpowiedzi u 42–70% chorych (w tym odpowiedzi całkowitej u 20–25%), z czasem trwania odpowiedzi rzadko przekraczającym 10 miesięcy i z medianą czasu przeżycia wahającą się w granicach 15–19 miesięcy. W schematach z etopozydem wielu lekarzy zastępuje cisplatynę karboplatyną 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 pozapłucną postacią zaawansowanego raka neuroendokrynego, w którym użyto karboplatyny i etopozydu. Użytkano 50-procentowy odsetek odpowiedzi terapeutycznych (RR), w tym 15% całkowitych odpowiedzi (CR), i 9-miesięczny czas wolny od progresji (PFS). Mediana całkowitego czasu przeżycia (OS) wyniosła 20 miesięcy.

Skuteczność chemioterapii w przypadku wysoko i średnio zróżnicowanego GEP-NEN (NET G1 i NET G2) jest znacznie większa w przypadku nowotworów wywodzących się z trzustki niż innych GEP-NEN. Początki chemioterapii z użyciem streptozotocyny (STZ) w monoterapii sięgają lat 70. Pozwalała ona uzyskać ok. 36–42% odpowiedzi i medianę całkowitego przeżycia wynoszącą ok. 17 miesięcy. W przypadku nowotworów neuroendokrynych trzustki schematy wielolekowe chemioterapii oparte na streptozotocynie z doksorubicyną i/lub 5-Fu pozwalają uzyskiwać obiektywne odpowiedzi u ok. 35–40% chorych. Są one uważane za standard, mimo że brak randomizowanych badań porównujących schematy z STZ z innymi terapiami (radio-

embolizacją, chemioterapią z temozolomidem czy oksaliplatiną, terapiami celowanymi). W przypadku niepowodzenia chemioterapii I rzutu korzystne wydaje się stosowanie temozolomidu w monoterapii lub w skojarzeniu z kapecytabiną. Takie leczenie pozwoliło uzyskać obiektywną odpowiedź lub stabilizację choroby u 71% chorych, w tym: u 4% całkowitą regresję, u 29% częściową regresję, u 38% stabilizację. Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 22 miesiące. Międzynarodowe wytyczne nie rekomendują użycia chemioterapii w rozsiażonych nowotworach neuroendokrynych pochodzących ze środkowego odcinka prąjelita (*midgut*). Chorzy ci powinni być kwalifikowani do innego typu leczenia skojarzonego. Zwłaszcza w przypadku ekspresji receptorów somatostatynowych (SST) należy leczyć ich przy użyciu długo działających analogów SST, a w przypadku dalszej progresji klinicznej, biochemicznej czy na podstawie rozwoju guza (diagnostyka obrazowa) powinni być kwalifikowani do: leczenia celowaną peptydową terapią radioizotopową w oparciu o znakowane analogi receptora somatostatynowego (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*), radioembolizacji z użyciem sfer znakowanych radioizotopowo, chemioembolizacji, terapii molekularnie celowanych lub leczenia w ramach badań klinicznych.

Największy postęp dokonał się w terapii guzów neuroendokrynych trzustki. Szczególnie istotne są 2 badania:

1. dotyczące terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej – sunitynibem
2. opisujące stosowanie inhibitora szlaku mTOR – ewerolimus.

Obie prace prezentowały wyniki randomizowanych badań III fazy. W pierwszym Raymond i wsp. wykazali, że sunitynib stosowany w dawce 37,5 mg dziennie powoduje w porównaniu z placebo ponad 2-krotne wydłużenie mediany czasu wolnego od progresji i wzrost odsetka obiektywnych odpowiedzi. Mediany czasu wolnego od progresji choroby wyniosły odpowiednio 11,4 miesiąca oraz 5,5 miesiąca. Drugie badanie dotyczyło inhibitora mTOR (cel rapamycyny w komórkach ssaków, *the mammalian Target Of Rapamycin*), który obecnie jest uważany za nowy, ważny cel w leczeniu nowotworów. mTOR jest wewnątrzkomórkową kinazą białkową treoninowo-serynową i działa jako główny regulator proliferacji komórki, angiogenezy i metabolizmu komórki oraz jest kluczowym wewnątrzkomórkowym punktem zbieżnym wielu szlaków przekazywania sygnałów, które są nieprawidłowo zaktywowane w wielu rodzajach nowotworów. Hamowanie

mTOR może powstrzymywać nieprawidłową proliferację komórki, angiogenezę guza i nieprawidłowy metabolizm komórki. Preparatem hamującym mTOR jest ewerolimus, który został przetestowany w zaawansowanych guzach neuroendokrynych trzustki (PET).

W pierwszym badaniu II fazy uczestniczyło 30 chorych na PET. Otrzymywali oni skojarzone leczenie długo działającym analogiem receptora somatostatynowego (oktreotyd LAR) w dawce 30 mg co 4 tygodnie i preparatem badanym – ewerolimusem w dawkach 5 mg i 10 mg. Odpowiedź terapeutyczną w oparciu o kryteria RECIST stwierdzono u 27% chorych, a czas wolny od progresji (PFS) wynosił 50 tygodni w grupie otrzymującej dawkę 10 mg.

W innym badaniu II fazy potwierdzono skuteczność ewerolimusu w leczeniu zaawansowanych guzów neuroendokrynych trzustki. W badaniu RADIANT-1 oceniono skuteczność ewerolimusu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z oktreotydem LAR u chorych na zaawansowane, odporne na chemioterapię NET trzustki. Chorzy zostali przydzieleni do grupy (115 chorych) otrzymującej ewerolimus 10 mg/24 h lub do grupy (45 chorych) otrzymującej oktreotyd LAR i ewerolimus w dawce 10 mg. Całkowitą odpowiedź i stabilizację nowotworu w oparciu o kryteria RECIST obserwowano u 84% badanych w grupie leczenia skojarzonego i u 77% w grupie otrzymującej wyłącznie ewerolimus. Dłuższą medianę PFS zaobserwowano również w grupie leczenia skojarzonego – 16,7 vs 9,7 miesiąca. Zmniejszenie masy nowotworu o ponad 50% uzyskano u odpowiednio 56% i 49% chorych.

Zauważono też korelację między zmniejszeniem stężenia chromograniny A a medianą PFS. Leczenie było dobrze tolerowane. Odnotowano nieliczne działania niepożądane w 3. i 4. stopniu i były to głównie zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, zmęczenie, biegunki.

Opublikowane w 2011 r. wyniki badania III fazy RADIANT-3 potwierdziły skuteczność ewerolimusu w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem neuroendokrynym trzustki. W badaniu tym uczestniczyło 410 chorych z zaawansowanym NET trzustki, u których potwierdzono radiologicznie progresję choroby w ostatnich 12 miesiącach. Chorzy zostali przydzieleni losowo do grupy (207 chorych) otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg/24 h lub do grupy (203 chorych) otrzymującej placebo. Wykazano znamienne statystycznie poprawę PFS, który był pierwszorzędnym punktem końcowym: wynosił on 11 miesięcy w grupie otrzymującej ewerolimus i 4,6 miesiąca w grupie placebo. Leczenie to było dobrze tolerowane. Toksyczność NCI-CTC 3. i 4. stopnia w grupie chorych otrzymujących ewerolimus związana była z następującymi działaniami niepożądanymi: niedokrwistością (u 6% pacjentów), hiperglikemią (u 5% pacjentów).

Podsumowując kurs, wydaje się, że należy zwiększyć wysiłki w celu przeprowadzenia kolejnych wielośrodkowych badań dotyczących zastosowania różnych schematów leczenia u chorych z nowotworami neuroendokrynnymi, gdyż obecnie brak algorytmów postępowania diagnostyczno-terapeutycznego opartych na zasadach EBM.

Opracowanie przygotowała:

dr n. med. Agnieszka Kolańska-Ćwikła
Starszy asystent Oddziału Chemioterapii,
Klinika Onkologii, Centrum Onkologii – Instytut
ul. Wawelska 15, 02-034 Warszawa