

# Systémová terapia gastroenteropankreatických neuroendokrinných nádorov

MUDR. Tomáš Šálek

Národný onkologický ústav, Bratislava

Neuroendokrinné nádory (NET) sú zriedkavé a pomerne heterogénne ochorenia. V posledných desaťročiach došlo k prudkému nárastu ich incidencie a prevalencie. Klinický obraz metastatických NET-ov je veľmi variabilný. Liečba sa najmä v poslednom období výrazne vyvíja a mení. Symptómy z hormonálnej hypersekrécie sa účinne liečia somatostatínovými analógmi. Systémová terapia je jednou z mnohých možností liečby, ktoré sa bežne používajú pri liečbe pokročilých, nerezekovateľných NET-ov. Na rozdiel od mnohých iných spôsobov liečby NET-ov existuje tu dôkazová základňa, ktorá odôvodňuje jej použitie. Dobře dizajnované klinické štúdie sú limitované, keďže vykonávanie klinického výskumu v tejto komplexnej skupine zriedkavých malignít je pomerne náročné. Molekulárna biológia NET-ov sa teraz postupne objasňuje, čo prináša nové príležitosti na rozvoj cielených terapií.

**Kľúčové slová:** neuroendokrinné nádory, systémová terapia, somatostatínové analógy, interferón, everolimus, sunitinib

## Systemic therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors

Neuroendocrine tumors are rare and heterogeneous group of diseases. Incidence and prevalence have been increasing over the last decades. The clinical course of patients with metastatic NETs is highly variable. The treatment is evolving and changing in the recent years. Symptoms of hormone hypersecretion can usually be treated effectively with somatostatin analogs. Systemic therapy is one of a number of treatment options routinely used in the management of advanced, unresectable neuroendocrine tumors (NETs). In contrast to many of the other NET treatment modalities, there is at least some evidence base to justify its use. Even so, well-designed clinical trials are limited, since conducting clinical research in this complex group of rare cancers is challenging. The molecular biology of NETs is now step by step being unravelled, which affords new opportunities for development of targeted therapies.

**Key words:** neuroendocrine tumors, systemic therapy, somatostatine analogues, interferon, everolimus, sunitinib

Onkológia (Bratisl.), 2017; roč. 12(5): 334–339

## Úvod

Neuroendokrinné gastroenteropankreatické nádory (GEP-NET) tvoria heterogénnu skupinu nádorov s ich pôvodom v neuroendokrinných bunkách embryonálneho čreva. Väčšinou sa primárna lézia nachádza v žalúdočnej sliznici, sliznici tenkého a hrubého čreva, konečníka a pankreasu. Hrubá incidencia sa v posledných rokoch výrazne zvýšila. Prevalencia sa nedávno vypočítala na 35/100 000 ročne. Výskyt neuroendokrinných nádorov (NET) tenkého čreva sa odhaduje od 0,32/100 000/rok v Anglicku do 1,12/100 000 ročne (Švédsko). Výskyt rektálnych nádorov je 0,86/100 000/rok, pankreatických nádorov 0,32 /100 000/rok a pre žalúdočné NET-y 0,30/100 000/rok. Neuroendokrinné GEP nádory sa objavujú vo všetkých vekových kategóriách, pričom najvyšší výskyt je od piateho desaťročia ďalej. Výnimkou je karcinoid apendixu, ktorý má najvyšší výskyt vo veku okolo 40 rokov. Mierne vyšší celkový výskyt NET-ov je u mužov v porovnaní so ženami. Pacienti s viacnásobnou endokrinnou neopláziou typu 1 (MEN-1) alebo von Hippelovou-Lindauovou chorobou (VHL) môžu mať klinický nástup o 15 – 20 rokov skôr ako pacienti s príslušným sporadickým typom neuroendokrinných nádorov (1).

Pojem karcinoid prvýkrát zaviedol v roku 1907 Oberndorfer, ktorý tento nádor opisoval ako benígny, resp. ako malígny tumor s extrémne pomalou progresiou (2).

Prognóza ochorenia závisí od viacerých faktorov, medzi ktoré patria histologická štruktúra, lokalizácia, veľkosť primárneho tumoru, diseminácia ochorenia a ďalšie. Päťročná miera prežívania pacientov s midgut karcinoidom čreva pre všetky štádiá je 60 %. V špecializovaných centrách 5-ročná miera prežívania je pre metastatické štádium karcinoidných nádorov 75 %. Päťročná miera prežitia pacientov s endokrinnými nádormi pankreasu sa odhaduje na 60 % – 100 % pre lokalizované ochorenia, 40 % pre regionálne, 25 % pre metastatické a 80 % pre všetky štádiá. Podobne, v špecializovaných centrách je 5-ročná miera prežitia metastatických NET-ov pankreasu nad 60 % (3 – 6). Liečbou voľby pokročilého ochorenia je systémová terapia.

## Systémová terapia

**Systémová chemoterapia** je indikovaná v prípade progredujúcich alebo pokročilých pankreatických NET-ov a v G3 NEN-och podľa ENETS odporúčaní (7, 8).

**Chemoterapia** sa za určitých podmienok môže indikovať aj v NET-och iných lokalít (pľúca, týmus, žalúdok, hrubé črevo, konečník), napríklad pri vysokom indexe Ki-67 (nad G2), pri rýchlom progredujúcom ochorení a/alebo po zlyhaní iných liečebných postupov alebo ak je negatívne zobrazenie somatostatínových receptorov pri Octreoscane (7, 8). Chemoterapia na báze streptozocínu (STZ) je jednou z možností liečby G1/G2 pankreatických NET-ov a odporúča sa u pacientov s vyšším objemom nádorovej hmoty, s pridruženými klinickými symptómami alebo bez nich a/alebo u pacientov s významnou progresiou nádoru počas 6 až 12 mesiacov (9 – 12). Kombinácia STZ s doxorubicínom bola v pilotnej randomizovanej štúdií Moertela účinnejšia ako STZ s 5-fluorouracilom (5FU) (11). Použitie doxorubicínu je však obmedzené kumulatívnou kardiotoxicitou. Chemoterapeutické možnosti po zlyhaní STZ zahŕňajú: temozolomid (TMZ) +/- kapecitabín (13 – 18), dakarbazín (19 – 21), kombinácie oxaliplatiny s fluoropyrimidínmi (5-FU alebo kapecitabínom) (22, 23) a irinotekanom (24). Hoci údaje o chemoterapii na báze TMZ sú stále obmedzené, TMZ môže nahradiť STZ v pankreatických NEN-och, ak STZ nie je k dispozícii, môže sa s TMZ uvažovať aj o terapii

v NET G3 a pri vysokorizikových NET-och iných primárnych lokalít (napr. pľúcny NET) (tabuľka) (25 – 27). Pri neuroendokrinných karcinómoch s vysokým gradingom (NEC G3) je chemoterapia nevyhnutnou súčasťou multimodálneho prístupu pri lokalizovanom ochorení a základom starostlivosti pri pokročilom alebo metastatickom ochorení (7). Chemoterapia na báze platiny je všeobecne indikovaná za predpokladu, že pacient má adekvátne funkcie orgánov a dobrý vykonostný stav (28, 29, 30). Kombinácia cisplatiny a etopozidu alebo alternatívne režimy nahradzujúce karboplatinu za cisplatínu alebo irinotekan za etopozid sú odporúčané ako liečba prvej línie (31 – 34). Keďže miera odpovede týchto režimov je nižšia u pacientov s Ki-67 v nižšom rozmedzí G3 (21 – 55 %), môžu sa u týchto pacientov skúsiť ďalšie možnosti liečby (najmä v prípade G3 NEN s pôvodom v gastrointestinálnom systéme), hoci sa doteraz nedokázala žiadnymi štúdiami zvýšená účinnosť týchto alternatívnych režimov. Liečbou voľby však zostávajú schémy na báze temozolomidu, irinotekanu alebo oxaliplatinu. Účinnosť chemoterapie v NET G3 je v súčasnosti nie celkom jasne definovaná.

### Somatostatínové analógy

Prírodný somatostatín je efektívny pri kontrole symptómov ochorenia, blokuje všetkých 5 podtypov somatostatínových receptorov (SSTR), ale vzhľadom na krátky biologický polčas pôsobenia (do dvoch minút) musí byť aplikovaný vo forme kontinuálnej infúzie. Najaktívnejším syntetickým preparátom je v 80. rokoch minulého storočia vyvinutý somatostatínový analóg – oktapeptid – oktreetidacetát. Oktreetid (cyklický syntetický oktapeptid) blokuje podtypy receptorov SSTR2 a SSTR5 a má polčas vylučovania 2 – 3 hodiny, čo umožňuje s.c. dávkovanie každých 8 – 12 hodín. Inicialne sa podáva 100 – 600 ug/deň rozdelený v 2 – 4 dávkach. Oktreetid sa používa nielen v liečbe chronických ťažkostí spojených s NET-mi, ale aj v liečbe karcinoidnej krízy. Je veľmi dobre tolerovaný, pri chronickom podávaní však môže spôsobovať dysfunkciu žľazy, cholecystolitiázu, tukovú malabsorpciu so zvýšeným vylučovaním tuku stolicou, retenciu tekutín, nauzeu, nechutenstvo, meteorizmus a glukózovú intoleranciu. Miestne reakcie sa môžu vyskytnúť v mieste injekčného podania, ale sú zvyčajne mierne a trvajú len krátko.

NET-y exprimujú v 80 – 95 % SST receptory (najmä SSTR2), ku ktorým má octreetid afinitu. Receptory v súčasnosti vieme vizualizovať scintigrafiou s oktapeptidom – octreetidom označeným rádioaktívnym izotopom - Indium 111

**Tabuľka.** Efektivita režimov na báze streptozocínu a temozolomidu – metastatický endokrinný tumor pankreasu

Štúdia	Režim	Pacienti, n	Liečebná odpoveď, %	Medián celkového prežitia, m
<b>Prospektívne štúdie</b>				
Moertel et al., 1992	Chlorozotocín	33	30	18.0
	Fluorouracil + streptozocín	33	45	16.8
	Doxorubicín + streptozocín	36	69	26.4
Ramanathan et al., 2001	Dakarbazín	50	34	19.3
Kulke et al., 2006	Temozolomid + talidomid	11	45	NR
Kulke et al., 2006	Temozolomid + bevacizumab	17	24	NR
<b>Retrospektívne štúdie</b>				
Kouvaraki et al., 2004	Streptozocín + doxorubicín + fluorouracil	84	39	37
Isacoff et al., 2006	Temozolomid + kapecitabín	17	59	8.9
Ekeblad et al., 2007	Temozolomid (monoterapia)	12	8	NR
Strosberg et al., 2008	Temozolomid + kapecitabín	17	71	NR
NR – not reported				

(Octreoscan: 111 Indium-DTPA-Oktreetid sken), kde pozitívna vyšetrenia predikuje účinok liečebného prípravku. Limitácie tejto vyšetrovacej metódy sú veľkosť nádoru (pod 0,5 cm) a nádory s chýbajúcimi receptormi SSTR2 a SSTR5.

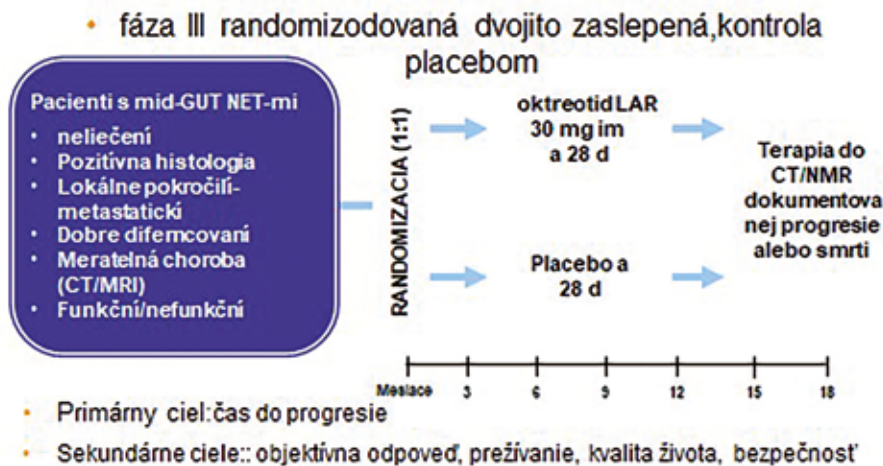
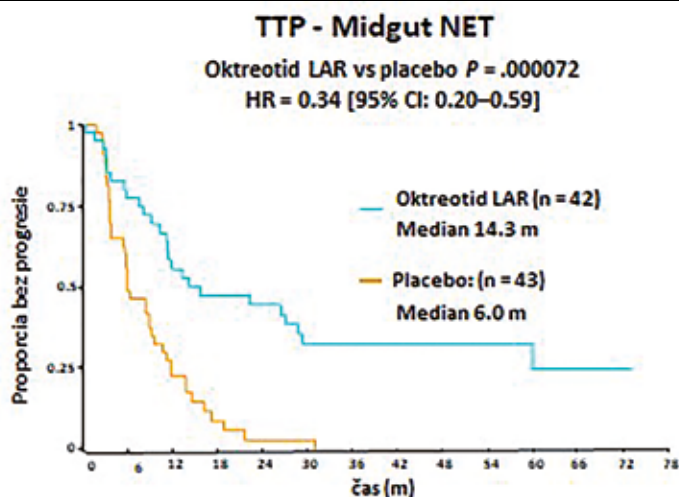
Účinnosť preparátu sledujeme na úrovni symptomatickej odpovede (ústup ťažkostí), biochemickej odpovede (pokles vylučovania kyseliny 5-hydroxyindolooctovej a chromogranínu A), objektívnej odpovede (objektívne zmenšenie nádoru) a zlepšovania kvality života pacienta.

Symptomatická odpoveď (zmiernenie príznakov ochorenia) sa pohybuje medzi 90 – 100 %. Biochemická odpoveď, ktorá je definovaná ako 50- a viacpercentné zníženie vylučovania jednotlivých hormónov do séra, resp. moču, sa dosahuje u 40 – 60 % pacientov a celková objektívna odpoveď (objektívne zmenšenie nádoru minimálne o 50 %) u 5 – 10 % pacientov. Terapiou sa dosahuje pomerne vysoké percento stabilizácie ochorenia (40 – 70 %). Somatostatínové analógy (SSA) sú ďalej indikované na inhibíciu proliferácie NET-ov (35 – 38). Z tohto hľadiska je oktreetid LAR registrovaný pre terapiu midgut NET-ov a NET-ov s neznámym primárnym ložiskom a lanreotid AG je registrovaný pre črevné a pankreatické NET-y a NET-y s neznámym primárnym ložiskom. Vo všeobecnosti by mal byť pozitívny stav somatostatínových receptorov pri somatostatínovej receptorovej scintigrafii (SRI), ak sa používajú SSA s antiproliferatívnym zámerom (39). Úloha SSA v terapii neuroendokrinných tumorov – okrem sekrečných tumorov – bola dlhšie obdobie nie úplne jasne definovaná. Retrospektívne a malé prospektívne štúdie udávali približne 8 % liečeb-

ných odpovedí a pomerne široký interval – od 28 do 87 % – stabilizácii ochorenia.

Prospektívne údaje však poskytli až štúdie PROMID a CLARINET.

V štúdiu **PROMID** – „Placebo controlled-double blind, prospective Randomized study on the effect of Octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine **MID** gut tumors“ – namiesto plánovaných 162 bolo liečených v rokoch 2001 až 2008 85 pacientov s dobre diferencovanými nádormi. Pacienti boli randomizovaní na dve ramená; v prvom bola terapia 30 mg oktreetidu LAR, v druhom placebo. Terapia, resp. placebo sa aplikovalo v 4-týždňových intervaloch. Primárnym cieľom štúdie bol čas do progresie (obrázok 1). V ramene s terapiou bol 14,3 mesiaca, v ramene s placebom 6,0 mesiaca s HR 0,34 (95 % Ci: 0,20 – 0,59), s vysokou štatistickou signifikanciou s hodnotou  $p = 0,000072$ . Štúdia potvrdila efektivitu oktreetidu LAR v zmysle významného predĺženia času do progresie u pacientov so sekrečnými i nesekrečnými typmi tumorov a najvýznamnejším efektom bola stabilizácia ochorenia (graf 1) (40). V štúdiu **CLARINET** – „Controlled study of Lanreotide Antiproliferative Response **In NET**“ – bolo od roku 2006 do roku 2013 zaradených 204 pacientov s dobre a stredne diferencovanými gastroenteropankreatickými NET-mi, ktorí boli liečení lanreotidom autogel 120 mg, resp. placebom. Primárnym cieľom štúdie bolo prežívanie bez progresie (PFS). V ramene s terapiou sa PFS nedosiahol, v ramene s placebom bol 18 mesiacov (95 % Ci: 12,1 – 24,0) s HR 0,42 s vysokou štatistickou signifikanciou  $p = 0,0002$  (41). Pri porovnaní oboch štúdií

**Obrázok 1.** PROMID: skúšanie antiproliferatívneho efektu oktreotidu LAR 30 mgRinke A et al. *J Clin Oncol* 2009;27:4656-4663**Graf 1.** PROMID: Oktreotid LAR spomaľuje progresiu midgut NET-ov

HR = hazard ratio. PROMID = Placebo-controlled prospective Randomized study on the antiproliferative efficacy of Octreotide LAR in patients with metastatic neuroendocrine MIDgut tumors; TTP = time to progression  
Rinke A et al. *J Clin Oncol*. 2009;27:4656-4663.

musíme konštatovať pomerne veľkú odlišnosť jednotlivých parametrov. V štúdiu PROMID boli zaradení pacienti s MID gut tumormi, 39 % malo sekrečný tumor, len s dobre diferencovanými tumormi, bez stanovenia hornej hranice Ki67, ktorí nesmeli byť predliečení, nemali definovaný „baseline progression status“ a boli hodnotení podľa škály WHO. V štúdiu CLARINET boli zaradení pacienti s enteropankreatickými NET-mi a NET-mi z neznámeho origa, sekrečné ochorenia nesmeli byť zaradené, mohli byť zaradení aj pacienti so stredne diferencovanými tumormi, Ki67 muselo byť menej ako 10 %, nebola dovolená predchádzajúca terapia, „baseline progression status“ bol vo väčšine prípadov stabilizácia ochorenia a boli hodnotení podľa škály RECIST. Diferencie medzi oboma štúdiami sú prítomné i v stanovení primárnych cieľov a štatistického hodnotenia. Štúdia PROMID je prvou randomizovanou štúdiou demonštrujúcou antiproliferatívny efekt

somatostatínového analógu. Výsledky tejto štúdie viedli aj k zmenám existujúcich odporúčaní na liečbu NET-ov. Štúdia CLARINET je najväčšou štúdiou fázy III, ktorá je smerovaná na sledovanie antiproliferatívneho účinku SSA. Potvrďuje výsledky štúdie PROMID a definuje efektivitu SSA v terapii pankreatických NET-ov (40, 41).

Octreotid a lanreotid sú v Európe registrované lieky pre NET. Oktreotid je k dispozícii ako kratšie pôsobiaci v subkutánnej forme (sc) a dlhodobo pôsobiaci pri intramuskulárnej injekčnej forme (Octreotide LAR 10, 20 a 30 mg). Lanreotid je dostupný ako formula s dlhodobým účinkom (30, 60, 90 a 120 mg) so subkutánnou aplikáciou. Optimálne antiproliferatívne pôsobiace dávky SSA zatiaľ neboli skúmané, ale na základe placebom kontrolovaných štúdií fázy III sa odporúča oktreotid LAR 30 mg/mesiac a lanreotid 120 mg/mesiac. Nižšie dávky sa dajú použiť na kontrolu hormonálnych symptómov, ale na-

še znalosti o antiproliferatívnych účinkoch vo vzťahu k veľkosti dávok ukazujú, že tieto dávky sú pri dosahovaní antiproliferatívneho efektu výhodnejšie. Počiatočná dávka oktreotidu LAR podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) je 20 mg na kontrolu symptómov (s dvojtýždňovým prekrytím u pacientov so stabilizáciou na oktreotide sc) a 30 mg ako antiproliferatívna. V závislosti od závažnosti symptómov a rozšírenia ochorenia u niektorých pacientov s funkčným NET-om môžeme potrebovať 30 mg oktreotidu LAR mesačne. V prípade lanreotidu SPC odporúčajú počiatočnú dávku v rozmedzí 60 – 120 mg/mesiac. Tolerabilita k SSA u pacientov, u ktorých môžeme očakávať vedľajšie účinky, sa môže testovať s dávkami oktreotidu 50 – 100 µg 2-krát denne alebo 3-krát denne s eskaláciou počas 3 – 4 dní, až do 600 µg/deň. Vo všeobecnosti sa liečba SSA realizuje tak dlho, kým z nej pacient profituje. V prípadoch syndrómu refraktérneho karcinoidu alebo nekontrolovaných špecifických príznakov (napríklad hnačky), ktoré sa týkajú funkčne aktívnych pankreatických NET (pNET), dávky SSA sa môžu zvýšiť alebo indikujeme skrátenie intervalu injekcie od 4-týždňového po 3-, alebo dokonca 2-týždňový, ak je to klinicky potrebné. Alternatívne, ak je potrebný okamžitý účinok, môže byť použitý podľa potreby „záchranný“ oktreotid 100 – 200 µg sc (8). U pacientov s karcinoidným syndrómom pred chirurgickým zákrokom alebo akoukoľvek plánovanou intervenčnou terapiou je indikovaná kontinuálna intravenózna infúzia oktreotidu (50 – 100 µg/h), ktorá trvá 24 – 48 hodín v závislosti od druhu operácie a rozsahu nádorového postihnutia. Infúzia by mala začať 12 hodín pred operáciou (42).

Nedávno boli vyvinuté nové analógy somatostatínu, ktoré sú širšie zamerané a majú vyššiu afinitu k receptorom somatostatínu.

### Pasireotid

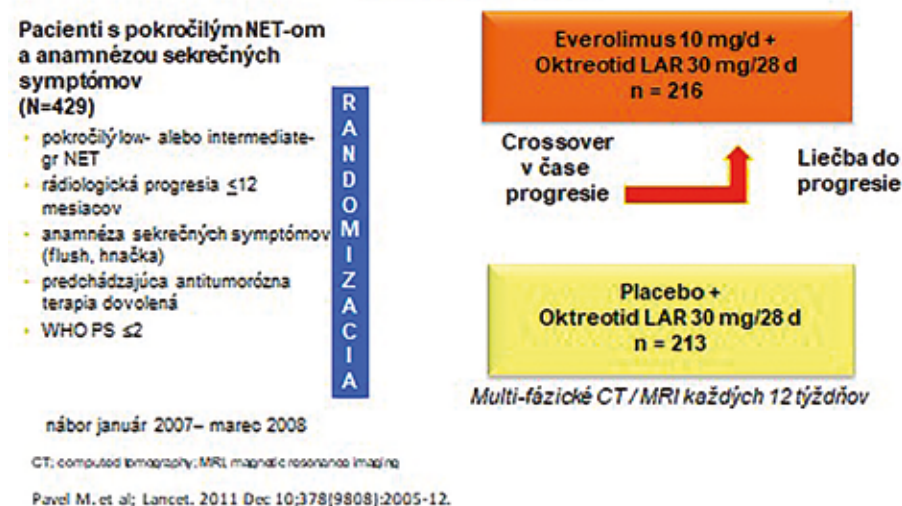
Je to multiligandový somatostatínový analóg, ktorý vykazuje vysokú väzobnú afinitu k SSTR1, SSTR2, SSTR3 a SSTR5. V porovnaní s oktreotidom má pasireotid 30-, 5- a 40-krát vyššiu väzobnú afinitu k receptorom SSTR1, SSTR3 a SSTR5 a porovnateľnú afinitu k SSTR2 (43). V štúdiu fázy II bolo liečených 44 pacientov s metastatickými karcinoidnými nádormi, ktorých symptómy hnačky a flaš boli nedostatočne kontrolované oktreotidom LAR. Pasireotidom podávaným v dávke 300 µg subkutánne dvakrát denne a zvýšením na maximálnu dávku 1 200 µg dvakrát za každý deň sa dosiahla kontrola symptómov u 12 z 44 pacientov (27 %) (44).



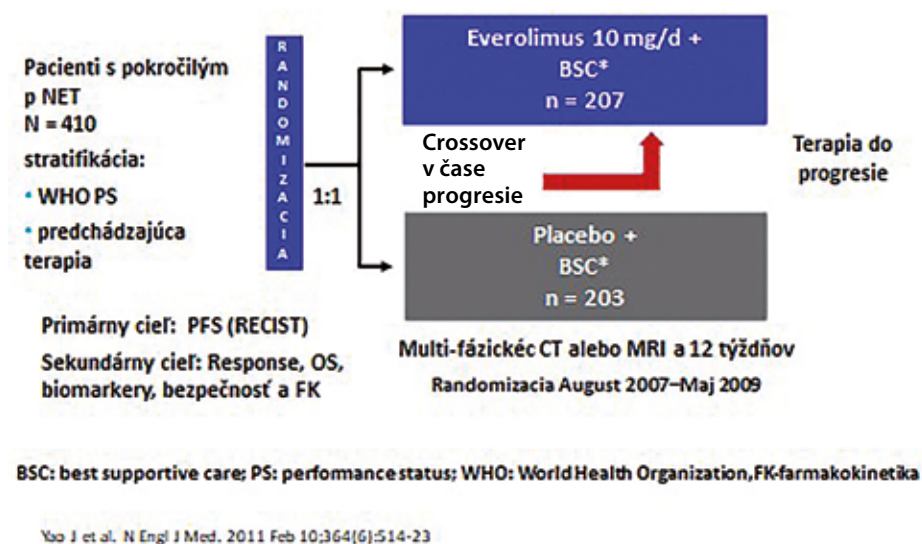
## Interferón

Interferóny boli zavedené do liečby karcinoidov na začiatku 80. rokov minulého storočia. Pôsobia priamo na tumorózne bunky mechanizmom blokovania bunkového cyklu v G1/S fáze, inhibíciou syntézy hormónov a proteínov a antiangiogénne blokovaním angiogénnych faktorov. Sú viac toxické ako somatostatínové analógy, ale dosahujú vyššie percentá objektivných odpovedí. Horúčka, únava, anorexia, depresie, strata na hmotnosti, anémia, leukopénia a trombocytopenia sú bežné vedľajšie účinky. Interferón (IFN) -alfa-2b je registrovaný v Európe na liečbu NET-ov spojených s karcinoidným syndrómom, používa sa aj pri funkčne aktívnych pNET-och (napr. vipóm, glukagonóm, inzulinóm) s cieľom zmiernenia príznakov spojených s hypersekreciou amínov a peptidov. Vo všeobecnosti sa používa ako doplnok terapie k SSA v prípade syndrómu refraktérneho karcinoidu alebo ak SSA nie sú uprednostňovanou terapiou (napr. stav SSTR) alebo terapia SSA nie je tolerovaná. Nekontrolované aj prospektívne randomizované štúdie preukázali aktivitu IFN podobnú ako v prípade SSA pri gastroenteropankreatických NET-och (45 – 47). Veľká kontrolovaná štúdia realizovaná v roku 2006 pri pokročilých „karcinoidov“ potvrdila antiproliferačnú aktivitu interferónov (48). IFN však nie je zaregistrovaný ako antiproliferačný preparát, ale môžeme ho považovať za alternatívu, najmä pre pacientov s nepankreatickými NET-mi (7). Štandardný IFN-alfa sa podáva trikrát týždenne; pegylovaný IFN-alfa raz týždenne. Podľa usmernení ENETS, štandardná dávka IFN alfa-2b je 3 – 5 MU trikrát týždenne (7). Odporúča sa počiatočná dávka 3 MU trikrát týždenne s titráciou dávky podľa znášanlivosti. Štandardná dávka IFN-alfa-2a je 3 – 4, 5 MU trikrát týždenne. Z bezpečnostných dôvodov by počet bielych krviniek nemal byť nižší ako  $3 \times 10^9/l$ . PEG-IFN alfa-2b v dávke 0,5  $\mu g/kg$  sa používa aj v NET-och (49, 50) počnúc 50  $\mu g/týždenne$  sa dávka zvyšuje v 4-týždňových intervaloch až do 150  $\mu g/týždeň$  (v závislosti od hmotnosti a tolerancie). V klinických štúdiách zameraných na liečbu karcinoidov sa biochemické odpovede pohybovali od 7 – 66 %, objektivné odpovede od 7 – 25 % a symptomatické odpovede do 70 % s dĺžkou trvania odpovede do 36 mesiacov a mediánom prežívania okolo 80 mesiacov. Nie je však stanovené optimálne dávkovanie ani dĺžka podávania interferónu. Ukazuje sa, že kombinácia oktrotidu a interferónu alfa pôsobí aditívne až synergicky, ale i tu sa údaje v odbornej literatúre rôznia (51).

**Obrázok 2.** Dizajn štúdie RADIANT-2



**Obrázok 3.** Dizajn štúdie RADIANT-3



Systémová liečba neuroendokrinných nádorov vzhľadom na jej limitovanú efektivitu zaznamenala v poslednom období ústup od chemoterapie smerom k bioterapii, najmä k liečbe somatostatínovými analógmi, interferónom a novým progresívnym liečebným prípravkom typu targetových terapií, ktoré zmenili liečebné postupy pri viacerých typoch onkologických ochorení vrátane neuroendokrinných malignít. Najsľubnejšími pre pacientov s progredujúcimi metastatickými dobre diferencovanými pankreatickými NET-mi sa javia everolimus a sunitinib.

## Everolimus

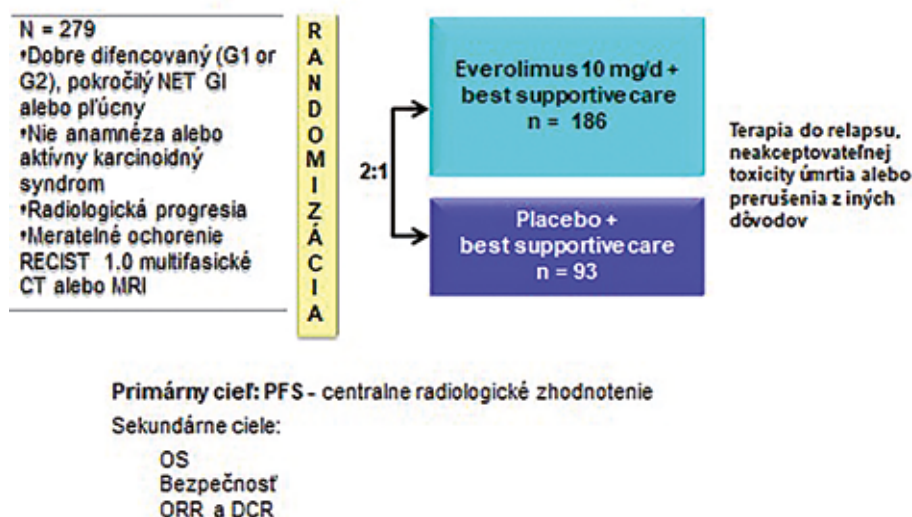
Je to perorálny inhibítor mTOR serintreonínkinázy (mTOR – mammalian target of rapamycin), ktorá sa podieľa na regulácii translácie a jej prerušením navodí apoptózu nádorovej bunky. Použitie mTOR inhibítora v liečbe neuroendokrinných tumorov má význam, pretože niektoré NET-y majú genetické abnormality, kto-

ré aktivujú mTOR signálne dráhy, najčastejšie pri pankreatických neuroendokrinných tumoroch.

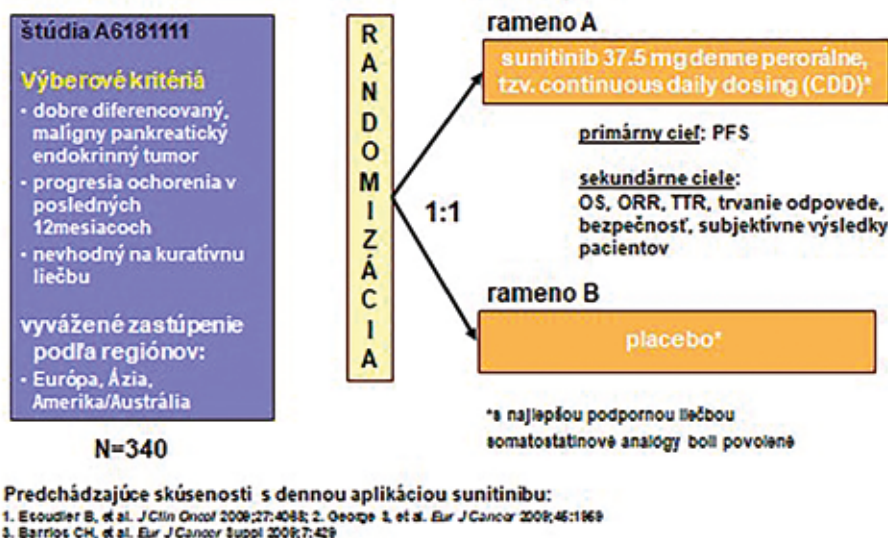
Na prvé údaje o účinnosti everolimu nadviazala prospektívna randomizovaná štúdia RADIANT-2 (obrázok 2). V štúdiu bolo zaradených 429 pacientov s funkčným metastatickým NET-om s karcinoidným syndrómom, ktorí progredovali počas posledných 12 mesiacov. Pacienti užívali buď everolimus s oktrotidom LAR, alebo placebo s oktrotidom LAR. Čas do progresie ochorenia bol dlhší u pacientov liečených everolimom s oktrotidom LAR (16,4 vs 11,3 mesiaca, HR = 0,77, p = 0,026) (52).

V roku 2011 Yao et al. (53) uviedli výsledky štúdie RADIANT-3 fázy III. (obrázok 3). V štúdiu bolo zaradených 410 predliečených pacientov s dobre a stredne diferencovaným pankreatickým NET-om, ktorí užívali raz denne 10 mg everolimu alebo placebo. Čas do progresie ochorenia bol dlhší u pacientov liečených everolimom (11,0 mes. vs 4,6 mesiaca, p < 0,0001) a 73 %

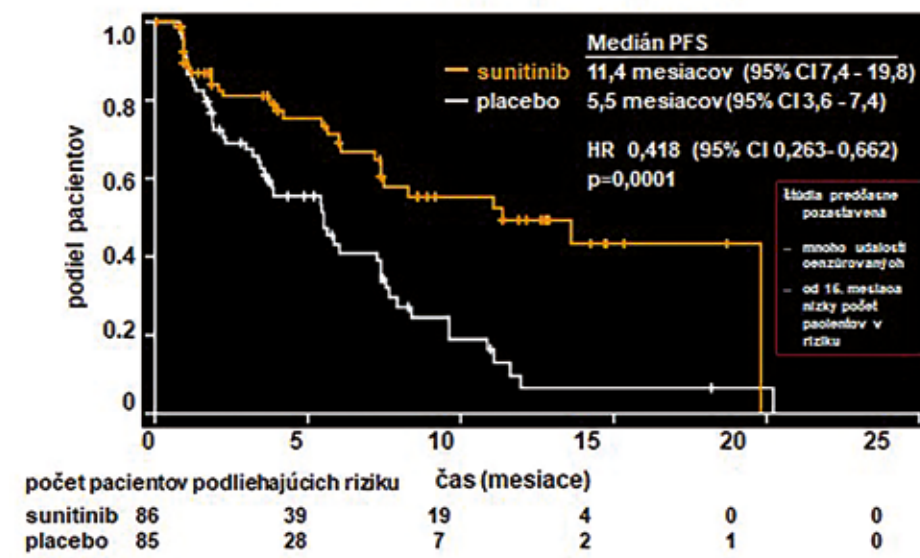
**Obrázok 4.** RADIANT-4: fáza III. Everolimus vs placebo u pacientov s pokročilým gastrointestinálnym alebo pľúcnym NET-om: dizajn štúdie



**Obrázok 5.** Dvojito zaslepená, randomizovaná štúdia fázy III: sunitinib vs placebo u pacientov s pokročilým progresívnym, dobre diferencovaným pankreatickým neuroendokrinným tumorom



**Graf 2.** Primárny cieľ: Prežívanie bez progresie (PFS)



malo stabilizované ochorenie v porovnaní s 51 % pacientov liečených placebom. Účinok liečby bol rovnaký pri funkčných, ako aj nefunkčných tumoroch. Everolimus spôsoboval stomatitídy, raš, hnačky, slabosť a infekcie. Počas liečby malo 6 % pacientov anémiu ťažkého stupňa a 5 % hyperglykémie. Predĺženie času do progresie ochorenia o 5,5 mesiaca u pacientov liečených everolimom potvrdilo jeho význam v liečbe NET-ov. Everolimus sa stal liekom voľby pre pacientov a metastatickým a lokálne pokročilým pankreatickým neuroendokrinným tumorom progresujúcim po predchádzajúcej liečbe. Everolimus má aj antisekrečný účinok, zlepšuje kontrolu hypoglykémie u pacientov s inzulínomom.

Po štúdiu fázy II, ktorá preukázala vysokú mieru stabilizácií ochorenia s everolimom v nefunkčných NET-och, štúdia fázy III RADIANT-4 ďalej hodnotila skupinu NET-ov zahrňujúcu hormonálne nefunkčné NET-y z gastrointestinálneho traktu a pľúc (vrátane NET-ov z neznámeho primárneho ložiska) (obrázok 4). Pacienti v štúdiu boli randomizovaní na everolimus verzus placebo so zakázanými súbežnými analógmi somatostatínu pri vstupe do štúdie. Crossover nebol zahrnutý do návrhu dizajnu štúdie. Celkovo bolo zaradených 302 pacientov z rôznych primárnych miest vrátane pľúc, gastroduodéna a kolorekta. Štúdia RADIANT-4 preukázala významný prínos everolimu v tejto skupine pomerne agresívnych nádorov: medián PFS bol 11,0 mesiacov v skupine s everolimom oproti 3,9 mesiaca v skupine s placebom (HR, 0,48,  $p < 0,00001$ ); predbežná analýza OS bola povzbudzivá (HR, 0,64,  $p = 0,37$ ) (54). Na základe štúdie RADIANT-4 bol everolimus schválený FDA na liečbu pokročilých nefunkčných NET-ov z gastrointestinálneho traktu a pľúc. Medzi vedľajšie účinky everolimu patria perorálne aftózne vredy, vyrážka, hnačka, imunosupresia spôsobujúca atypické infekcie, pneumonitídu, hyperglykémiu a hyperlipidémiu. V dôsledku toho treba starostlivo posúdiť riziko a prospech pri zvažovaní indikácie tohto lieku a vyberať pacientov s klinicky významnou progresiou ochorenia. S vhodnými podpornými opatreniami a adekvátnym znížením dávky môže väčšina pacientov tolerovať dlhodobú liečbu everolimom.

NET-y sú hypervaskularizované tumory, ktoré majú zvýšenú expresiu receptora pre vasculárny rastový faktor. Zvýšená expresia VEGF v nádore koreluje s metastatickým potenciálom a horším prežívaním pacienta. V klinických štúdiách sa skúmal účinok viacerých inhibítorov angiogenézy – monoklonálnej protilátky bevacizumabu a inhibítorov tyrozínkináz – sunitinibu,



sorafenibu, pazopanibu a ďalších. Bevacizumab bol použitý v liečbe lokálne pokročilého alebo metastatického karcinoidu v kombinácii s pegylovaným interferónom alfa 2b + oktreotidom LAR. Bevacizumab v kombinácii potvrdil liečebnú odpoveď u 18 % pacientov (49).

### Sunitinib

Je to perorálny multityrozínkinázový inhibítor, ktorý inhibuje signálne dráhy, rastové faktory a receptory, ako je receptor pre vaskulárny rastový faktor VEGFR 1, 2 a 3, receptor pre doštičkový rastový faktor (PDGFR), receptor pre faktor stimulujúci kmeňové bunky (c-KIT) a ďalšie. Inhibuje patologickú angiogénu, proliferáciu nádoru a metastázovanie (55). Kulke a spolupracovníci (56) v klinickej štúdii fázy II analyzovali súbor 93 pacientov s diseminovaným neresekabilným neuroendokrinným tumorom liečených sunitinibom v 6-týždňových cykloch v dávke 50 mg per os/deň počas štyroch týždňov s nasledujúcou dvojtýždňovou pauzou. V súbore bolo 52 pacientov s islet-cell tumorom a 41 s karcinoidom. U 86 pacientov boli prítomné nežiaduce účinky spojené s terapiou sunitinibom – celková únava, neutropénia, trombocytopenia, nauzea, vomitus, hnačka a niektoré ďalšie. V skupine pacientov s islet-cell nádormi bola objektívna odpoveď dosiahnutá v 13,5 % prípadov, stabilizácia ochorenia v 77 % a progresia ochorenia v 5,5 %, kým v skupine s karcinoidom bola zaznamenaná progresia ochorenia len u 2,6 % chorých, stabilizácia v 92,3 % prípadov a objektívna odpoveď sa zistila u 5,1 %. Počas štvormesačného sledovania sa nezaznamenali žiadne relevantné zmeny v kvalite života. Z uvedeného je zrejme, že sunitinib je dobre tolerovaný a v monoterapii sa dosahuje vysoké percento stabilizácie ochorenia. V roku 2011 Raymond et al. (57) prezentovali výsledky multicentrickej klinickej štúdie fázy III (obrázok 5), v ktorej 171 pacientov s inoperabilným progredujúcim pankreatickým NET-om užívalo buď kontinuálne sunitinib 37,5 mg denne, alebo placebo. Pacienti mohli súčasne užívať aj SSA. Štúdia bola predčasne ukončená po predbežnej analýze, ktorá potvrdila účinok sunitinibu. Pacienti liečení sunitinibom prežili dlhšie bez progresie ochorenia v porovnaní s pacientmi liečenými placebom (11,4 vs 5,5 mes.) (graf 2). Z nich 92 % pacientov malo pečenné metastázy, 66 % pacientov malo systémovú liečbu pred zaradením do štúdie a 35 % pacientov užívalo SSA. Liečebná odpoveď bola nízka – 9,3 %, ale 63 % pacientov malo stabilizované ochorenie. Sunitinib najčastejšie spôsobil hnačky, nauzeu, únavu, vomitus, hand-foot syndróm, zriedkavo tyroidálnu dysfunkciu.

Sunitinib a everolimus predlžujú čas do progresie ochorenia pri metastatických alebo lokálne pokročilých pankreatických NET-och. Kombinácia inhibítorov mTOR a anti-VEGF preparátov sa ukazuje sľubnou, najmä v pankreatických NET-och. Prvá štúdia fázy II ukázala, že s kombináciou bevacizumabu a temsirolimu možno dosiahnuť vysokú mieru odpovede. Táto kombinácia bola spojená s celkovými odpoveďami 41 % a stredným PFS 13,2 mesiaca u 56 pacientov s pankreatickými NET-mi (58). Keď sa everolimus porovnával s kombináciou everolimus a bevacizumab v randomizovanej štúdii so 150 pacientmi s pankreatickým NET-om, miera odpovede na kombináciu everolimus – bevacizumab bola 31 % (oproti 12 % s everolimom  $p = .005$ ). Zlepšenie PFS bolo však menšie: 16,7 mesiaca medián PFS s kombináciou v porovnaní s 14-mesačným PFS s everolimom ( $p = 0.12$ ). Zdá sa teda, že kombinovaním inhibítora mTOR s bevacizumabom sa môže podstatne zlepšiť miera odpovedí, ale len s miernym ovplyvnením PFS (59).

### Záver

Nové ciele liečby na kontrolu rastu nádorov a hormonálnej sekrécie zmenili terapeutickú taktiku pre pacientov s pokročilými NET-mi. Zatiaľ čo SSA ostávajú vhodnou liečbou prvej línie pre väčšinu nádorov exprimujúcich receptory somatostatínu, v čase rádiografickej alebo symptomatickej progresie máme k dispozícii viaceré systémové možnosti. Nové klinické štúdie v súčasnosti skúmajú nové preparáty vrátane CDK 4/6 inhibítorov a inhibítorov imunitných kontrolných bodov, čo zrejme povedie k ďalšiemu rozšíreniu terapeutických možností pre pacientov s pokročilými NET-mi.

### Literatúra

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after „carcinoid“: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063–3072.
2. Oberndorfer S. Karzinome des Dünndarms. *Frankf Z Pathol*. 1907;1:426–429.
3. Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K et al. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clin Cancer Res*. 2008;14(23):7798–7803.
4. Ahmed A, Turner G, King B, et al. Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(3):885–894.
5. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol*. 2008;19(10):1727–1733.
6. Townsend A, Price T, Yeend S, et al. Metastatic carcinoid tumor: changing patterns of care over two decades. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(3):195–199.

7. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. Consensus Guidelines for High Grade Gastro-Entero-Pancreatic (GEP) Neuroendocrine Tumours and Neuroendocrine Carcinomas (NEC). *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):186–194.
8. Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016;103:172–185.
9. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1980;303(21):1189–1194.
10. Eriksson B, Öberg K. An update of the medical treatment of malignant endocrine pancreatic tumors. *Acta Oncol*. 1993;32:203–208.
11. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsity S, et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1992;326(8):519–523.
12. Eriksson B, Skogseid B, Lundqvist G, et al. Medical treatment and longterm survival in a prospective study of 84 patients with endocrine pancreatic tumors. *Cancer*. 1990;65:1883–1890.
13. Olsen IH, Sørensen JB, Federspiel B, et al. Temozolomide as second or third line treatment of patients with neuroendocrine carcinomas. *The Scientific World Journal*. 2012;2012:170496.
14. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2007;13(10):2986–2991.
15. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, et al. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer*. 2011;117(20):4617–4622.
16. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer*. 2011;117(2):268–275.
17. Saif MW, Kaley K, Brennan M, et al. A retrospective study of capecitabine/temozolomide (CAPTEM) regimen in the treatment of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) after failing previous therapy. *JOP*. 2013;14(5):498–501.
18. Fine RL, Gulati AP, Krantz BA, et al. Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers: The Pancreas Center at Columbia University experience. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(3):663–670.
19. Altamari A, Badrinath K, Reisel H, et al. DTIC therapy in patients with malignant intraabdominal neuroendocrine tumors. *Surgery*. 1987;102(6):1009–1017.
20. Ramanathan RK, Cnaan A, Hahn RG, et al. Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-E6282. *Ann Oncol*. 2001;12(8):1139–1143.
21. Mueller D, Krug S, Majumder M, et al. Low dose DTIC is effective and safe in pretreated patients with well differentiated neuroendocrine tumors. *BMC Cancer*. 2016;16:645.
22. 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 chemotherapy and pharmacology*. 2007;59(5):637–642.
23. Hadoux J, Malka D, Plancharde D, et al. Post-first-line FOLFOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(3):289–298.
24. Hentic O, Hammel P, Couvelard A, et al. FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. *Endocrine-related cancer*. 2012;19:751–757.
25. Cros J, Hentic O, Rebours V, et al. MGMT expression predicts response to temozolomide in pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2016. pii: ERC-16-0117. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27353036.

26. Schmitt AM, Pavel M, Rudolph T, et al. Prognostic and predictive roles of MGMT protein expression and promoter methylation in sporadic pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2014;100(1):35–44.
27. Kulke MH, Hornick JL, Frauenhoffer C, et al. O6-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2009;15(1):338–345.
28. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, 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(2):227–232.
29. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumors with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer*. 1999;81(8):1351–1355.
30. Iwasa S, Morizane C, Okusaka T, et al. Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the hepatobiliary tract and pancreas. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2010;40(4):313–318.
31. Di Meglio G, Massaccesi C, Radice D, et al. Carboplatin with etoposide in patients with extrapulmonary „aggressive“ neuroendocrine carcinoma. *J Clin Oncol*. 2010; 28 suppl; abstr. e13072.
32. Kulke MH, Wu B, Ryan DP, et al. A phase II trial of irinotecan and cisplatin in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Digestive diseases and sciences*. 2006;51(6):1033–1038.
33. Lu Z, Li J, Lu M, et al. Feasibility and efficacy of combined cisplatin plus irinotecan chemotherapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas. *Medical Oncology*. 2013;30(3):1–5.
34. Nakano K, Takahashi S, Yuasa T, et al. Feasibility and efficacy of combined cisplatin and irinotecan chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2012;42(8):697–703.
35. Ar R, Simon B, Wied M. Treatment of neuroendocrine GEP tumours with somatostatin analogues. *Digestion*. 2000; 62(suppl 1):84–91.
36. Saltz L, Trochanowsky G, Buckley M, et al. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and non-functional neuroendocrine tumours. *Cancer*. 1993;72(1):244–248.
37. Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W, et al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Gut*. 1996;38(3):430–438.
38. Di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, et al. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Cancer*. 1996;77(2):402–408.
39. Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, et al. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Nucl Med*. 1997;38:853–858.
40. Rinke A, Müller HH, 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(28):4656–4663.
41. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014;371(16):224–233.
42. Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):245–254. doi: 10.1159/000461583.
43. Schmid HA, Schoeffer P. Functional activity of the multitarget analog SOM230 at human recombinant somatostatin receptor subtypes supports its usefulness in neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2004;80(Suppl 1):47–50.
44. Kvols L, Wiedenmann B, Oberg K, et al. Safety and efficacy of pasireotide (SOM230) in patients with metastatic carcinoid tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results of a phase II study [abstract]. *J Clin Oncol*. 2006;24:4082.
45. Arnold R, Rinke A, Klose KJ, et al. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(8):761–771.
46. Faiss S, Pape UF, Böhmig M, et al. International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors-the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(14):2689–2696.
47. Oberg K: Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review. *Digestion*. 2000;62(Suppl 1):92–97.
48. Yao J, Guthrie K, Moran C, et al. SWOG S0518: Phase III prospective randomized comparison of depot octreotide plus interferon alpha-2b versus depot octreotide plus bevacizumab (NSC #704865) in advanced, poor prognosis carcinoid patients (NCT00569127). *J Clin Oncol*. 2015;33:4004.
49. Yao JC, Phan A, Hoff PM, et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1316–1323.
50. Pavel ME, Baum U, Hahn EG, et al. Efficacy and tolerability of pegylated IFN-alpha in patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic carcinomas. *J Interferon Cytokine Res*. 2006;26:8–13.
51. Faiss S, Pape UF, Böhmig M, et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors – the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(14):2689–2696.
52. Pavel ME, Hainsworth JD, 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 III study. *Lancet*. 2011;378(9808):2005–2012.
53. Yao JC, Shah MH, 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.
54. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10022):968–977.
55. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):25–35.
56. Kulke M, Lenz H, Meropol N, et al. A phase II study with sunitinib malate (SU11248) in patients with advanced neuroendocrine tumors (NETs). *Eur J Cancer*. 2005;2 (Suppl 3):204. (abstract)
57. Raymond E, Raoul J-L, Niccoli P, et al. A Phase III randomised double-blind trial of sunitinib versus placebo in patients with progressive, well-differentiated malignant pancreatic islet cell tumours. *Annals of Oncology*. 2009;(10)(Suppl) abstract O-008.
58. Hobday TJ, Qin R, Reidy-Lagunes D, et al. Multicenter phase II trial of temsirolimus and bevacizumab in pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2015;33(14):1551–1556. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2082.
59. Kulke MH, Niedzwiecki D, Foster NR, et al. Randomized phase II study of everolimus (E) versus everolimus plus bevacizumab (E+B) in patients (Pts) with locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNET), CALGB 80701 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33(suppl; abstr 4005).

**MUDR. Tomáš Šálek**  
 Národný onkologický ústav  
 Klenová 1, 833 10 Bratislava  
 tomas.salek@nou.sk

