

Systemová protinádorová liečba neuroendokrinných nádorov

MUDr. Katarína Štefániková

Oddelenie klinickej onkológie, Východoslovenský onkologický ústav, Košice

Neuroendokrinné novotvary (NEN) sú heterogénne nádory z hľadiska ich pôvodu, molekulárnych charakteristík a klinického obrazu. Štádium ochorenia podľa TNM klasifikácie a stupeň diferenciácie tumoru sú dva hlavné nezávislé prognostické parametre rozhodujúce o ďalšom manažmente pacienta. NEN sú charakterizované aj expresiou somatostatínových receptorov, čo je mimoriadne dôležité v ich diagnostike a liečbe (somatostatínové analógy (SSA) a peptidová receptorová rádioterapia (PRRT)). Pri pokročilých štádiách ochorenia môžu byť liečebnými možnosťami interferón-alfa, ako aj cieľná liečba mTOR, tyrozínkinázové inhibítory a systémová chemoterapia. Chemoterapia má obmedzené použitie v liečbe NEN nepankreatického pôvodu a jedinými schválenými cieľnými látkami v liečbe metastatických progredujúcich pankreatických NEN sú sunitinib a everolimus v liečbe primárnych gastroenteropankreatických a pľúcnych NEN. Imunoterapia v liečbe NEN je stále predmetom klinického výskumu.

Kľúčové slová: neuroendokrinné nádory, somatostatínové analógy, targetová liečba, chemoterapia, imunoterapia

Systemic treatment of neuroendocrine tumours

Neuroendocrine neoplasms (NEN) are heterogeneous tumours in terms of primary origin, molecular features and clinical presentation. The stage of the disease in accordance with the TNM classification and the level of tumour differentiation are the two main independent prognostic parameters that are crucial for further management of the patient. NEN are also characterized by expression of somatostatin receptors, a target that has been extremely important for diagnosis and treatment (somatostatin analogues (SSA) and peptide-receptor radionuclide therapy (PRRT)). In case a progressive phase of the disease is detected interferone alpha as well as targeted mTOR therapy, tyrosine kinase inhibitors and chemotherapy can be applied. Chemotherapy is of limited use for NEN of non-pancreatic origin, and the only approved targeted agents for advanced progressive NEN are sunitinib for those of pancreatic origin, and everolimus for lung, gastrointestinal and pancreatic primaries. Immunotherapy with regard to NEN is still subject to clinical research.

Key words: neuroendocrine tumours, somatostatin analogues, targeted therapy, chemotherapy, immunotherapy

Onkológia (Bratisl.), 2021;16(5):349-354

Úvod

Neuroendokrinné nádory (NEN) sú veľmi heterogénna skupina relatívne zriedkavých malígnych novotvarov s mnohými rozdielmi v pôvode a ich biológii. Pri rozhodovaní o terapeutickom manažmente ochorenia sú kľúčové: charakteristika NEN (proliferačná aktivita, grade), expresia somatostatínových receptorov, intenzita rastu nádoru, rozsah ochorenia TNM, hodnoty CgA (chromogranín A), prítomnosť hormonálnej produkcie tumorom a v neposlednom rade celkový klinický stav pacienta s jeho prídruženými komorbiditami. Vytvorenie „ideálnej“ klasifikačnej stratégie v prípade nádorov s takou vysokou heterogenitou je veľmi komplikované. Klasifikačné kritériá vypracované WHO a európskou pracovnou skupinou pre neuroendokrinné nádory (ENETS – European Neuroendocrine Tumor Society) nie sú vždy totožné. Základom ostáva diferenciácia NEN podľa miesta ich vzniku, hormo-

nálnej aktivity, histopatologické určenie stupňa malignity (grade), proliferačného indexu Ki-67, mitotického indexu a určenie klinického štádia ochorenia (stage). Klasifikovanie NEN vychádza z rozdelenia na dve skupiny: NEC – neuroendokrinný karcinóm a NET – neuroendokrinný tumor. Základným prvkom WHO klasifikácie pankreatických NEN z roku 2010 bolo rozdelenie na dobre diferencované pankreatické neuroendokrinné tumory (pNET G1, G2) a zle diferencované pankreatické neuroendokrinné karcinómy (pNEC G3). Rozhodujúcou zmenou v úprave klasifikácie WHO z roku 2017 bolo definovanie pNET/pNEC G3 (pNET G3 – nádory dobre diferencované, avšak s vysokým indexom Ki-67 (viac ako 20 %). NEN pľúc klasifikujeme do štyroch podskupín na základe histopatologických charakteristík podľa WHO (2015) – typický karcinoid (TC), atypický karcinoid (AC), veľkobunkový neuroendokrinný karcinóm (LCNEC) a malobunkový karcinóm (SCLC).

Hlavnými cieľmi systémovej liečby sú kontrola symptómov v prípade hormonálne funkčných NEN a nádorového rastu.

Kontrola symptómov hormonálne funkčných NEN

Kontrola symptómov hormonálne funkčných NEN je dôležitá jednak z hľadiska zlepšenia kvality života pacienta, ako aj jeho celkového prežívania. Medzi štandardnú liečbu 1. línie kontroly symptómov pri funkčných NEN patria somatostatínové analógy SSA (oktreotid a lanreotid).

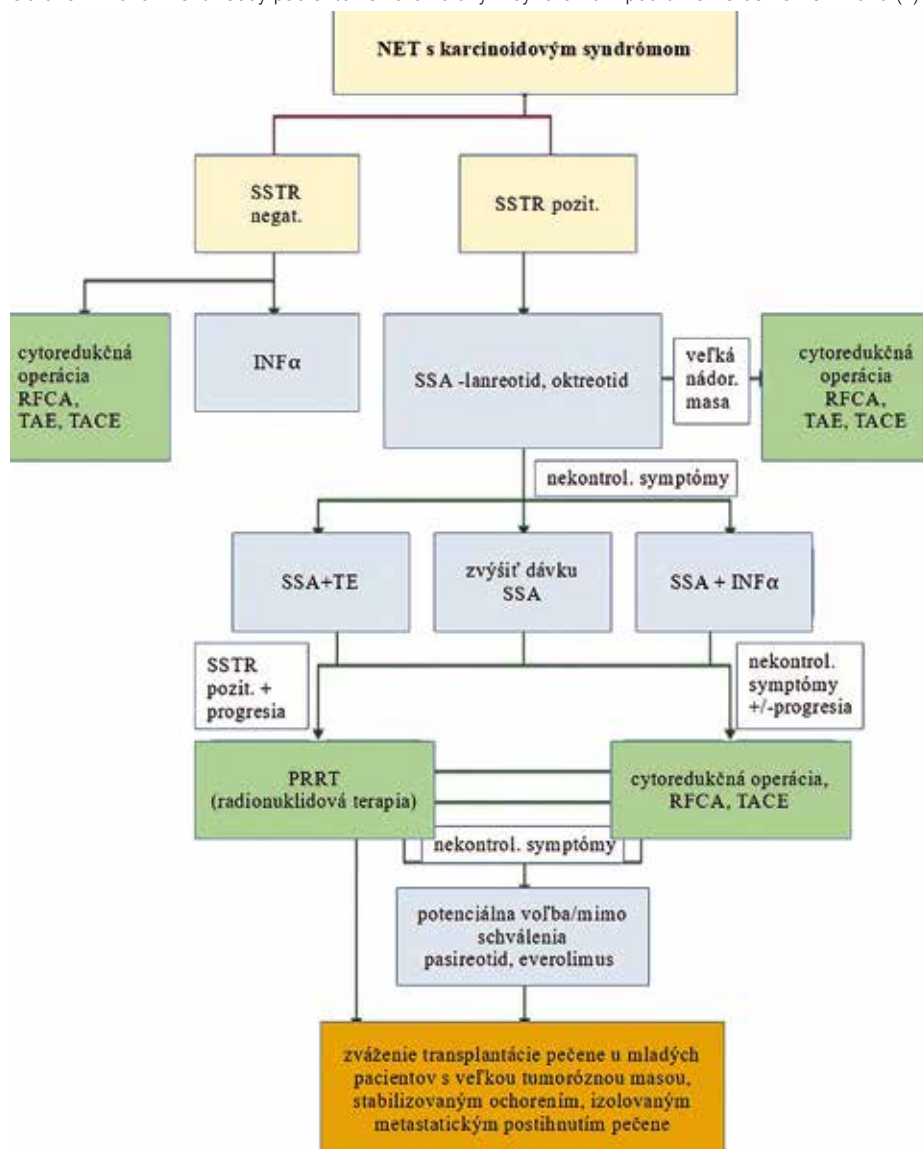
Úvodne vyvíjané SSA mali veľmi krátky polčas rozpadu (približne tri minúty), čo obmedzovalo ich farmakologické využitie, a preto sa neskôr podarilo pripraviť SSA s dlhším biologickým polčasom. Prvý z nich bol oktreotid a potom niekoľko ďalších vrátane lanreotidu, vapreotidu, seglitidu a pasireotidu s polčasom rozpadu 1,5 až 2 hodiny (1).

Funkčné NEN spôsobujú rôzne klinické symptómy v závislosti od hormonálnej hypersekrécie. Terapia SSA zmierňuje klinické symptómy až u 70 – 80 % pacientov a je vo všeobecnosti dobre tolerovaná. Štandardná dávka a schéma aplikácie je nasledovná, oktreotid s predĺženým uvoľňovaním (LAR) 30 mg intramuskulárne podaný raz za 4 týždne, lanreotid autogel (AG) 120 mg subkutánne podaný raz za 4 týždne (2). Výsledky metaanalýzy ukázali, že oktreotid znížil výskyt hnačiek a návalov horúčky u 65 %, respektíve 72 % pacientov. Podobné výsledky boli dosiahnuté aj liečbou s lanreotidom. U pacientov s refraktérnym karcinoidným syndrómom v 1. línii liečby SSA v štandardných dávkach viedla eskalácia dávky SSA alebo skrátenie injekčného intervalu na 21 dní k zníženiu výskytu hnačiek u 72 % a návalov horúčky u 84 % pacientov (3).

Účinnosť pasireotidu v 2. línii terapie u pacientov s karcinoidným syndrómom refraktérnym na SSA prvej generácie nebola potvrdená. Wolin et al. v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu fázy III porovnávali dlhodobu pôsobiaci pasireotid (pasireotid LAR) s dlhodobou pôsobiacim oktreotidom (oktreotid LAR) pri kontrole karcinoidových symptómov refraktérnych na SSA prvej generácie. Randomizovaní boli pacienti s NET (neuroendokrinný tumor) tráviaceho traktu s aplikáciou pasireotidu LAR (60 mg) alebo oktreotidu LAR (40 mg) každých 28 dní, v pomere 1 : 1. Primárnym cieľom bola kontrola symptómov. Prežívanie bez progresie PFS bolo hodnotené v post hoc analýze. Štúdia bola ukončená predčasne z dôvodu nízkej prediktívnej pravdepodobnosti preukázania superiority pasireotidu v porovnaní s oktreotidom v úlohe kontroly symptómov (n = 43 pasireotidu LAR, 20,9 %; n = 45 oktreotidu LAR, 26,7 %). Medián PFS bol 11,8 mesiaca s pasireotidom oproti 6,8 mesiaca s oktreotidom (4).

Interferón- α (IFN- α) má dôležité postavenie v liečbe NEN, pretože má aj antisekretory, aj antiproliferačný efekt. Tento pozitívny terapeutický účinok je v klinickej praxi obmedzený jeho nepriaznivým profilom toxicity, ktorý sa počas liečby manifestuje najčastejšie príznakmi podobnými chrípke alebo únavou či depresiou (1). IFN- α sa stan-

Obrázok. Manažment liečby pacientov s karcinoidným syndrómom podľa ESMO usmernení 2020 (2)



dardne aplikuje v dávke 3 – 5 miliónov IU subkutánne trikrát týždenne.

Telotristat etyl (TE) je perorálny inhibitor tryptofán hydroxylázy, enzýmu dôležitého v syntéze sérotonínu. Je indikovaný v liečbe hnačiek vyskytujúcich sa v rámci karcinoidného syndrómu. Klinická štúdia fázy III (TELESTAR) so 135 pacientmi trpiacimi refraktérnymi hnačkami v rámci karcinoidného syndrómu porovnávala účinnosť TE s placebom. Trvalá odpoveď (definovaná ako ≥ 30 % zlepšenie motility čriev u > 50 % 12-týždňového obdobia základnej štúdie) bola dosiahnutá u 44 % a 42 % pacientov liečených TE 250 mg alebo 500 mg trikrát denne. Druhá kontrolovaná štúdia (TELECAST) svojimi výsledkami podporila účinnosť a dobrú toleranciu liečby TE (2). Spektrum nežiaducich účinkov liečby predstavovali: bolesť hlavy, depresia, periférne edémy,

plynatosť, znížená chuť do jedla a horúčka, laboratórne bola zaznamenaná elevácia hepatálnych enzýmov. Všetky vyššie menované nežiaduce prejavy súvisiace s liečbou TE sú reverzibilné a u väčšiny pacientov dobre manažovateľné (1). Na základe pozitívnych výsledkov uvedených štúdií je TE v dávke 250 mg trikrát denne indikovaný na liečbu hnačky spojenjej s karcinoidným syndrómom refraktérnym na terapiu SSA. V prípade progresie ochorenia môže byť s cieľom zmiernenia symptómov aplikovaná aj rádionuklidová terapia (PRRT). Ďalšou liečebnou možnosťou je everolimus, ktorý však nie je v danej indikácii schválený EMA (Európska lieková agentúra) (obrázok) (2).

Antiproliferačná liečba

Antiproliferačná liečba zahŕňa cieľnú liečbu a systémovú chemote-

rapiu. Medzi staršie preparáty cieľenej liečby patria somatostatínové analógy (SSA) a interferón α , relatívne novšími sú mTOR inhibítor everolimus a tyrozínkinázový inhibítor sunitinib.

Až 90 % gastroenteropankreatických NET exprimuje receptory somatostatínu na bunkových membránach, čo vytvára predpoklad úspešnosti liečby somatostatínovými analógmi (SSA). SSA sa najprv využívali iba s cieľom zmierniť symptómy hormonálnej hypersekrécie NEN, avšak neskôr sa potvrdil aj ich antiproliferačný efekt, a to v konečnom dôsledku vedie k predĺženiu PFS (prežívanie bez progresie ochorenia) a OS (celkové prežívanie). Analýzou údajov z americkej databázy SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results) sa zistili výrazne lepšie výsledky pacientov s NEN liečených v rokoch 1988 až 2004 v porovnaní s pacientmi liečenými v rokoch 1973 až 1987. Tieto výsledky je možné s najväčšou pravdepodobnosťou vysvetliť zavedením oktreotidu do liečby pacientov s NEN v roku 1989 (6). Štúdia PROMID, placebom kontrolovaná, prospektívna, randomizovaná štúdia s 85 pacientmi s metastatickým dobre diferencovaným midgut-NET, dokumentovala predĺženie času do progresie ochorenia (TTP) u pacientov liečených oktreotidom LAR 14,3 mesiaca vs. 6 mesiacov v skupine s placebom. Výsledky štúdie PROMID potvrdili antiproliferačný efekt SSA (1). Závery druhej veľkej klinickej štúdie CLARINET dokázali účinnosť nielen pri midgut-NET, ale aj pri pankreatických NET a NET s veľkou nádorovou masou pečene (> 25 %) a NET G2 s Ki-67 \leq 10 %. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo PFS. Liečba s lanreotidom bola spojená so signifikantným predĺžením PFS v porovnaní s placebom (odhadovaná miera prežívania bez progresie po 24 mesiacoch bola 65,1 % v skupine s lanreotidom a 33,0 % v skupine s placebom). Liečba SSA je indikovaná pri pokročilých SSTR-pozitívnych, pomaly rastúcich gastrointestinálnych a pankreatických NET s Ki-67 do 10 % (7). Okrem toho kombinácia SSA s PRRT v skupine NET tenkého čreva preukázala účinnosť v klinickej štúdií fázy III (NETTER 1).

Konvenčné SSA sa viažu na SSTR 2 (somatostatínový receptor 2), avšak SSA novej generácie pasireotid má afinitu aj proti SSTR 1, 3 a 5. Vzhľadom na uvedené

boli predklinické očakávania vzťahujúce sa na možný zvýšený antiproliferačný účinok pasireotidu veľké, avšak výsledky klinických štúdií tieto predpoklady zatiaľ nenaplnili. Vo vzťahu k antisekrečnému alebo antiproliferačnému efektu pasireotid doposiaľ nepreukázal štatisticky významnú superioritu v porovnaní s oktreotidom alebo lanreotidom. Zároveň je profil toxicity pasireotidu menej priaznivý, pretože okrem gastrointestinálnych symptómov (bolesti brucha, nauzea, hnačka), ktoré sú porovnateľné so SSA prvej generácie, bol pozorovaný vyšší výskyt hyperglykémie. Z toho dôvodu pasireotid nie je štandardom liečby u pacientov s NEN (1). Určité údaje naznačujú, že terapia pasireotidom môže byť prospešná pri prevencii rekurentnej hypoglykémie spôsobenej inzulínómom (5). Štúdia COOPERATE-2 porovnávala kombináciu everolimu a pasireotidu vs. everolimus u 160 pacientov s progredujúcim pankreatickým NET G1-2. V oboch skupinách bolo OS a PFS rovnaké (16,8 mesiaca vs. 16,6 mesiaca). Parciálne liečebné odpovede boli pozorované u 20,3 % oproti 6,2 % pacientov v skupine s kombináciou oproti skupine s everolimom samotným, celková miera kontroly ochorenia bola však podobná (77,2 % oproti 82,7 %, v uvedenom poradí). Zároveň bol zaznamenaný vyšší výskyt nežiaducich účinkov v skupine s kombinovanou terapiou (8).

Realizovateľnosť štúdií fázy III v prípade pľúcnych karcinoidov zostáva problémom. V randomizovanej klinickej štúdií fázy II (LUNA) bolo zaradených 124 pacientov s neresekovateľnými alebo metastatickými, dobre diferencovanými NET pľúc (typický alebo atypický karcinoid) a týmusu. Hodnotila sa účinnosť a bezpečnosť pasireotidu (60 mg/28 dní i.m.) a/alebo everolimu (10 mg denne). Medián PFS bol 8,5 mesiaca v skupine s pasireotidom, 12,5 mesiaca v skupine s everolimom a 11,8 mesiaca v skupine s kombinovanou liečbou (pasireotid + everolimus) (5).

Interferón- α (IFN- α) je cytokín, ktorý sprostredkuje antivírusové, antiproliferačné a protinádorové aktivity v organizme. Od roku 1982 sa používa samostatne a v kombinácii s chemoterapiou a SSA na liečbu metastatických NET. Interferón- α sa podáva ako subkutánna injekcia, najčastejšie v dávke 3 až 5 miliónov IU trikrát týždenne alebo alterna-

tívne ako týždenné injekcie 75 – 150 μ g pegylovaného (PEG) -IFN- α s dlhodobým účinkom. Dnes je podávanie INF- α možné zväžiť predovšetkým v terapii midgut-NET, ak boli využité iné možnosti liečby alebo nie sú indikované, napr. SSA pri NET s negatívnou expresiou SSTR pri funkčnom zobrazovacom vyšetrení. V doterajších klinických štúdiách nebol dokázaný signifikantný rozdiel v PFS u pacientov s gastroenteropankreatickým NET liečených SSA (oktreotid alebo lanreotid) vs. INF- α vs. kombinácia oboch. V skupine pacientov liečených kombináciou SSA + INF α bola dosiahnutá lepšia kontrola symptómov ochorenia, avšak aj vyššia miera toxicity (2).

V dvoch klinických štúdiách, kde boli randomizovaní pacienti s diagnostikovanými pľúcny karcinoidmi, bola dosiahnutá parciálna remisia (PR) 4 – 9 % a medián PFS 14 – 15 mesiacov v skupine pacientov liečených s IFN- α , či už v kombinácii s SSA alebo nie. IFN- α je stále liečebnou možnosťou v terapii progredujúcich metastatických pľúcnych karcinoidov, a to predovšetkým v prípade nekontrolovaného karcinoidného syndrómu, najčastejšie v 3. línii liečby po terapii SSA a everolimom (9).

Inhibitory mTOR – everolimus účinkujú prostredníctvom inhibície cytozolickej serín/treonín kinázy mTOR (mammalian Target Of Rapamycin – cicavčia cieľová kináza rapamycínu). Prenos signálu cez mTOR predstavuje významnú cestu pre vznik nádorového ochorenia. Aktivácia mTOR je regulovaná cez signálnu cestu fosfatidyl-inozitol-3-kinázy (PI3K)/akt a indukuje kaskádu prenosu signálu vedúceho k transkripcii a translácii, čo má za následok stimuláciu rastu, proliferáciu buniek a útlm apoptózy (10). Registračná štúdia fázy III RADIANT-3 so 410 randomizovanými pacientmi s metastatickým pankreatickým NET G1-G2 s verifikovanou progresiou ochorenia hodnotila účinnosť everolimu v dávke 10 mg jedenkrát denne (207 pacientov) vs. placebo (203 pacientov). Primárnym cieľom bol interval do progresie ochorenia. Medián prežívania bez progresie bol 11,0 mesiaca v skupine s everolimom v porovnaní so 4,6 mesiaca s placebom. Zaznamenaný bol aj trend k predĺženiu OS. Nežiaduce účinky liečby boli väčšinou intenzity 1. alebo 2. stupňa a zahŕňali stomatitídu (64 %), vyrážku (49 %), hnačku (34 %), únavu (31 %) a infekcie (23 %)

– predovšetkým horných dýchacích ciest. Prejavy toxicity 3. a 4. stupňa boli zaznamenané v prípadoch anémie (6 %) a hyperglykémie (5 %). Na základe tejto klinickej štúdie sa everolimus stal štandardnou liečebnou možnosťou pri neresekovateľných alebo metastatických pankreatických NET G1-G2 (11). V štúdiu COOPERATE-2 nebol dokázaný benefit kombinovanej liečby pankreatických NET, t. j. liečba everolimus so SSA, preto sa táto liečba neodporúča, aj keď výnimkou môžu byť funkčné pankreatické NET. Štúdia RADIANT-4 preukázala účinnosť everolimu aj v pokročilých štádiách nefunkčných gastrointestinálnych NET. V štúdiu bolo randomizovaných 302 pacientov s gastrointestinálnymi a pľúcnyimi NET. V skupine s everolimom bol medián PFS 11 mesiacov a 3,9 mesiaca s placebom (HR 0,48). Predĺženie PFS bolo dokumentované v prípade gastrointestinálnych, ako aj pľúcnych NET. Na základe uvedených klinických štúdií je everolimus indikovaný v liečbe progredujúcich pankreatických NET G1/G2, nefunkčných gastrointestinálnych a pľúcnych NET – v 1. línii liečby atypických karcinoidov alebo v 2. línii po SSA liečbe u pacientov s typickým karcinoidom alebo progredujúcim metastatickým pľúcnyim a tymickým karcinoidom. Everolimus nie je indikovaný v liečbe funkčných NET, aj keď je dokázané, že zmierňuje symptómy karcinoidného syndrómu. V súčasnosti neexistujú relevantné dáta podporujúce využitie everolimu v liečbe pankreatických NEC (neuroendokrinný karcinóm). Aktuálne sú realizované prospektívne štúdie fázy II s cieľom posúdiť efektivitu everolimu u pacientov s pankreatickým NET G3 a pankreatickým NEC (NCT02113800, NCT02248012) (2). Klinická štúdia fázy II (NECTOR) so skupinou 23 pacientov s pankreatickým NEC hodnotila efektivitu a profil bezpečnosti everolimu v 2. línii liečby po 1. línii chemoterapie na báze platiny. Medián PFS bol 1,2 mesiaca, medián OS 7,5 mesiaca a miera kontroly ochorenia 39,1 %, čo naznačuje neuspokojivú účinnosť everolimu. Na porovnanie medián PFS a OS pri monoterapii sunitinibom bol 42 a 146 dní u pacientov s NET G3/NEC. Čo sa týka PRRT medián PFS bol 14 mesiacov. NET G3/NEC sú agresívne nádory v porovnaní s NET G1 a G2, takže účinnosť monoterapie cielenej liečby je obmedzená. Predmetom ďalšieho výskumu

bude hodnotenie efektivity kombinovanej cielenej liečby s cytostatikami (12).

V patogenéze NET zohráva podstatnú úlohu angiogenéza, ktorá je riadená predovšetkým signálnou dráhou VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor). Nadmerná expresia receptorov VEGF-2 a VEGF-3 na endoteliálnych bunkách a receptorov PDGF (rastový faktor krvných doštičiek) sa výrazne podieľa na nádorovej angiogenéze.

Sunitinib je multikinázový inhibítor (TKI), ktorý inhibíciou kináz týchto receptorov bráni proliferácii nádorových buniek a angiogenéze. V štúdiu fázy III so 171 pacientmi s dobre diferencovanými neresekabilnými a/alebo metastatickými pankreatickými NET bol sunitinib (37,5 mg/deň) porovnávaný s placebom. Primárnym cieľom štúdie bol čas do progresie ochorenia. V prospech sunitinibu bol zaznamenaný výrazne dlhší PFS (11,4 oproti 5,5 mesiaca) a zároveň výsledky dokázali zlepšenie mediánu OS v skupine so sunitinibom. Vzhľadom na jednoznačne lepšie výsledky v skupine liečenej sunitinibom bola štúdia z etických dôvodov predčasne ukončená, a preto nebol dosiahnutý medián OS. Päť rokov po ukončení štúdie bol stanovený medián celkového prežívania, a to 38,6 mesiaca pre sunitinib a 29,1 mesiaca pre skupinu s placebom (HR: 0,73; $p = 0,094$). Štatisticky nesignifikantný rozdiel v mediáne OS je pravdepodobne spôsobený faktom, že po predčasnom ukončení štúdie bolo 69 % pacientov v skupine s placebom prevedených na liečbu sunitinibom. Najčastejšími nežiaducimi účinkami liečby boli prejavy gastrointestinálnej toxicity – hnačky, nauzea, vomitus, nechutenstvo, z ostatných hypertenzia, lymfopénia. Z dostupných údajov vyplýva, že sunitinib je indikovaný v liečbe pokročilých štádií dobre diferencovaných pankreatických NET. Stále nie sú dostupné relevantné dáta týkajúce sa jeho účinnosti v prípade pankreatických NET G3 alebo pankreatických NEC, preto sa v tejto indikácii neodporúča (13).

Keďže štandardná systémová chemoterapia v liečbe progredujúcich pokročilých gastroenteropankreatických NET nepreukázala výrazný benefit, skúmala sa ešte účinnosť a bezpečnosť ďalšieho TKI – lenvatinibu v tejto indikácii. Išlo o multicentrickú štúdiu fázy II s dvoma

paralelnými skupinami (NCT02678780). Zaradení boli pacienti s G1-2 pankreatickými NET alebo gastrointestinálnymi NET (GI-NET) v pokročilom štádiu ochorenia s dokumentovanou progresiou po cielenej liečbe v prípade pankreatických NET alebo SSA v prípade gastrointestinálnych NET. Pacienti boli liečení lenvatinibom 24 mg jedenkrát denne až do progresie ochorenia alebo intolerancie liečby. Primárnym cieľom štúdie bola celková miera liečebnej odpovede (ORR) a sekundárne boli PFS, OS a bezpečnosť. V štúdiu bolo zaradených celkovo 111 pacientov, pričom 55 malo diagnostikovaný pankreatický NET (pNET) a 56 (GI-NET). Medián sledovania bol 23 mesiacov. Celková miera odpovede bola 29,9 %: 44,2 % (pNET) a 16,4 % (GI-NET). Medián trvania liečebnej odpovede bol 19,9 (8,4 – 30,8) a 33,9 (10,6 – 38,3) mesiaca v skupinách pNET, respektíve GI-NET. Medián prežívania bez progresie bol 15,7 mesiaca. Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli únava, hypertenzia a hnačka a 93,7 % pacientov vyžadovalo zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Výsledky tejto štúdie potvrdzujú účinnosť lenvatinibu v prípade progresie gastroenteropankreatických NET (predovšetkým v skupine pNET) po inej cielenej terapii (14).

Axitinib je TKI druhej generácie, ktorý selektívne inhibuje VEGFR-1,2,3. Randomizovaná dvojito zaslepená štúdia fázy II/III, AXINET, ktorá bola realizovaná španielskou kooperatívnou skupinou pre neuroendokrinné a endokrinné nádory, vyhodnotila účinnosť axitinibu v kombinácii s oktreotidom LAR v porovnaní s placebom a oktreotidom LAR u 256 pacientov s pokročilým G1-G2 NET nepankreatického pôvodu (NCT01744249). ORR bol signifikantne vyšší v skupine pacientov liečených s axitinibom a oktreotidom LAR 17,5 vs. 3,8 % u pacientov s placebom a oktreotidom LAR. Medián PFS bol 17,2 mesiaca pre skupinu axitinib-oktreotid oproti 12,3 mesiaca pre placebo-oktreotid, ale tento rozdiel nebol štatisticky signifikantný (HR 0,816, $p = 0,169$). Hypertenzia bola hlásená u 50 % pacientov, nežiaduce účinky 3. – 4. stupňa boli častejšie pozorované u pacientov liečených axitinibom, hnačka (14 vs. 2 %) a únava (9 vs. 3 %) (15).

Systémová chemoterapia

V doterajšom vývoji výskumu liečby NEN bolo realizované iba minimálne množstvo klinických štúdií, ktoré by porovnávali účinnosť jednotlivých cytostatík (streptozocín, oxaliplatin, temozolomid, kapecitabín) a ich kombinácií v rôznych režimoch. V dôsledku nedostatku relevantných dát nie je v rade situácií presne určená sekvencia použitia chemoterapie a cielenej liečby. Vo všeobecnosti a zjednodušene možno povedať, že chemoterapia má byť v 1. línii uprednostnená v prípadoch rýchlo progredujúcich nádorov s veľkou objemovou náložou, a to predovšetkým pri primárnych nádoroch pankreasu. V liečbe NEC je chemoterapia základnou terapeutickou možnosťou (16). V súčasnosti chýbajú údaje z prospektívnych randomizovaných klinických štúdií zameraných na indikácie adjuvantnej terapie v prípade GEP-NET G1 a G2, avšak pri agresívnych NEC G3 sa môže adjuvantná liečba zväziť – chemoterapia na báze platiny. Takisto ani v prípade karcinoidov pľúc nezaznamenali veľké retrospektívne štúdie žiadny prínos adjuvantnej terapie, a preto sa adjuvantná liečba pri pľúcnych karcinoidoch rutinne neodporúča. V selektovaných prípadoch s veľmi vysokým rizikom rekurencia ochorenia (atypický karcinoid s uzlinovým postihnutím N2) u mladých pacientov vo veľmi dobrom výkonnostnom stave sa môže zväziť chemoterapia (dakarbazín/temozolomid alebo režimy chemoterapie na báze oxaliplatiny) s aplikáciou alebo bez rádioterapie.

Systémová chemoterapia je indikovaná pri metastatickom štádiu pNET a NEN G3 akejkoľvek lokality. Pacienti s lokálne pokročilými alebo metastatickými dobre diferencovanými G1/G2 gastrointestinálnymi NET nemajú benefit z chemoterapie, preto sa u nich neodporúča. Predpokladaná lepšia liečebná odpoveď je u pacientov s NET s vyšším Ki-67 15 % – 20 % alebo s významnou progresiou ochorenia. Systémová chemoterapia – kombinácia streptozocín (STZ) a 5-fluorouracil (5-FU) je indikovaná u pacientov s neresekabilnými hepatálnymi metastázami a/alebo inými vzdialenými metastázami G1/G2 pNET. V prípade metastatického štádia ochorenia high-grade malo- alebo veľkobunkového NEC G3 je odporúčaná chemoterapia – cisplatin/etopozid alebo

karboplatina/etopozid. Medián OS je 11 – 19 mesiacov. Stále nemáme konsenzus 2. línie liečby pre zle diferencované NEC. Retrospektívne štúdie naznačujú určitú účinnosť monoterapie temozolomidom alebo kombinácie s kapecitabínom ± bevacizumabom, 5-FU, resp. kapecitabín v kombinácii s oxaliplatinou alebo irinotekanom (režim FOLFOX alebo FOLFIRI). U pacientov s NET G3 je miera odpovede na cisplatinu/etopozid nízka, a preto sa použitie tejto kombinácie neodporúča (2).

V rámci liečby metastatického štádia pľúcnych karcinoidov sa môže použiť niekoľko chemoterapeutických režimov. Cisplatin alebo karboplatina kombinovaná s etopozidom, štandardná chemoterapia v liečbe SCLC, sa takisto použila v prípade pľúcnych a tymických karcinoidov s 8 % – 23 % mierou liečebnej odpovede (RR) a 7- až 8-mesačným PFS. Oxaliplatin kombinovaná s gemcitabínom (GEMOX), kapecitabínom (CAPOX) alebo s 5-FU (FOLFOX) viedla k RR až do 20 % a 8- až 15-mesačnému PFS. Streptozocín kombinovaný s 5-FU v troch randomizovaných štúdiách s 8 % – 12 % zastúpením pacientov s diagnostikovaným pľúcny karcinoidom viedol k 16 % – 22 % RR a 5- až 7-mesačnému PFS. Chemoterapia na báze dakarbazínu alebo temozolomidu v liečbe metastatických pľúcnych a tymických karcinoidov vykazovala objektívny RR u 10 % – 30 % pacientov a medián PFS 5 – 13 mesiacov. V súčasnosti však neexistuje chemoterapeutický štandard pre liečbu metastatických pľúcnych NET. Vzhľadom na lepšiu toleranciu je podľa ESMO odporúčaní v 1. línii liečby progredujúcich metastatických pľúcnych karcinoidov preferovaná chemoterapia dakarbazín/temozolomid a chemoterapia na báze platiny (predovšetkým oxaliplatin) ako možnosť 2. línie v prípade refraktérnosti alebo intolerancie liečby everolimom. U pacientov s atypickým karcinoidom pľúc s vysokou proliferatívnou aktivitou je odporúčaný v 1. línii liečby everolimus alebo chemoterapia (dakarbazín/temozolomid, ev. režim s oxaliplatinou) alebo u selektovaných pacientov PRRT (9).

Imunoterapia v liečbe NEN

Imunoterapia predstavuje sľubnú liečebnú modalitu mnohých onkolo-

gických ochorení, avšak jej postavenie v terapii NEN je sporné (okrem liečby SCLC a medulárneho karcinómu štítnej žľazy). V súčasnosti prebieha niekoľko klinických štúdií hodnotiacich efekt imunoterapie v liečbe NEN, aj keď predklinické predpoklady (nízka mutačná nálož dobre diferencovaných NET) efektivity boli pomerne skeptické. Predmetom výskumu je aj otázka, či konvenčná alebo cielena liečba môžu zlepšiť efektívnosť imunoterapie. Sekvenčná chemoterapia pravdepodobne indukujúca zvýšenie mutačnej nálože tumoru alebo radiačná liečba, ktorá potenciálne zvyšuje počet lymfocytov, by mohli eventuálne zlepšiť účinnosť inhibítorov imunitných kontrolných bodov (PD-1, PD-L1 a CTLA-4 – inhibitory) v liečbe NEN. Rovnako zásadná bude identifikácia biomarkerov užitočných na selektovanie pacientov potenciálne reagujúcich na tento typ liečby. Niekoľko štúdií hodnotilo expresiu molekúl kontrolných bodov v NET a v NEC, avšak potenciál efektivity imunoterapie je stále do značnej miery neznámy. Imunohistochemické hodnotenie expresie PD-L1 v mikroprostredí nádoru a jeho úloha v predikcii účinnosti imunoterapie je veľmi diskutovanou témou. Vo všeobecnosti je vysoká mutačná nálož záťaž spojená so zvýšeným prínosom imunoterapie a ide o biomarker selekcie potenciálnych respondérov na tieto lieky. Ako je uvedené v rôznych štúdiách, mutačná nálož je typicky nízka v dobre diferencovaných léziách (NET G1 alebo G2) a vyššia v zle diferencovaných karcinómoch. Avšak výsledky štúdií poukazujú na skutočnosť, že odpoveď na imunoterapiu bola dokázaná aj pri tumoroch s nízkou expresiou PD-L1 a nízkou mutačnou náložou. Význam imunitného mikroprostredia v prípade NEN začal byť predmetom výskumu iba v posledných rokoch. Infiltrácia imunitných buniek je dokumentovaná iba v gastroenteropancreatických NET a celkovo sa zdá, že je vyššia v prípade pNET než v midgut-NET, pravdepodobne v dôsledku vyššej mutačnej nálože. V literatúre je niekoľko údajov, ktoré dokazujú, že expresia PD-L1 významne korelovala s nižším stupňom diferenciácie NEN a tiež s krátkym PFS a OS. Na základe štúdie zahŕňajúcej 131 pacientov s typickým a 37

s atypickým karcinoidom pľúc bolo zistené, že expresia PD-1 bola prítomná v 7 % vzoriek s typickým karcinoidom (TC) a žiadna expresia PD-L1 v prípade atypického karcinoidu (AC). Bolo všeobecne stanovené, že karcinoidy vykazujú nízku mieru expresie PD-1 aj PD-L1 (17). Štúdia KEYNOTE-158 skúmala účinnosť a bezpečnosť pembrolizumabu pri viacerých malignitách. Ciele štúdie zahŕňali mieru objektívnej odpovede (ORR) podľa RECIST a trvania odpovede (DOR), PFS, OS a sekundárnym cieľom bola bezpečnosť. Randomizovaných bolo 107 pacientov s predliečenými pokročilými dobre diferencovanými NET pľúc, slepého čreva, tenkého čreva, hrubého čreva, konečníka alebo pankreasu. Medián veku bol 59,0 rokov, 44,9 % pacientov malo výkonnostný stav podľa ECOG 1 a 15,9 % prípadov vykazovalo PD-L1-pozitivitu. Medián sledovania bol 24,2 mesiaca. ORR bola 3,7 %, s nulovou úplnou odpoveďou a štyrmi parciálnymi odpoveďami (tri pNET a jeden rektálny NET), všetko u pacientov s PD-L1-negatívnymi nádormi. Medián DOR nebol dosiahnutý. Medián PFS bol 4,1 mesiaca a medián OS bol 24,2 mesiaca. Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou sa vyskytli u 75,7 % pacientov (18). Nerandomizovaná štúdia KEYNOTE-028 fázy 1b hodnotiaca skupinu 25 pacientov s PD-L1-pozitívnym TC alebo AC liečených pembrolizumabom vykazovala ORR 12 %. Kompletná odpoveď však nebola pozorovaná u žiadneho pacienta z tejto skupiny, zatiaľ čo 15 subjektov malo stabilné ochorenie a 7 vykazovalo progresiu ochorenia. Po 12 mesiacoch sledovania bola miera PFS 27 % a ORR 65 %. Medián OS bol 21,1 mesiaca (9,1 až 22,4 mesiaca) (17). Spartalizumab je humanizovaná anti-PD-1 monoklonálna protilátka. V multicentrickej, jednoramennej štúdií fázy II, kde bolo zaradených 95 pacientov v skupine s dobre diferencovanými metastatickými G1/G2 NET (hrudné, gastrointestinálne a pankreatické NET) a 21 pacientov v skupine GEP-NEC. Primárnym cieľom bola celková miera odpovede. ORR bola 7,4 % v skupine NET (hrudná, 16,7 %; gastrointestinálna, 3,1 %; pankreatická, 3,0 %) – výsledný údaj bol nižší ako vopred definované kritérium úspechu ≥ 10 %, a 4,8 % v skupine GEP-NEC. V skupinách NET a GEP-NEC bolo

12-mesačné prežitie bez progresie 19,5 %, respektíve 0 %, a 12-mesačné celkové prežitie bolo 73,5 %, respektíve 19,1 %. Je zaujímavé, že hrudné NET mali vyšší ORR (16,7 %). V skupine hrudných karcinoidov bola stabilizácia ochorenia dosiahnutá v 53,3 %. Expresia PD-L1 bola vyššia v GEP-NEC v porovnaní s hrudnými karcinoidmi (43 % vs. 19 %). K najčastejším nežiaducim účinkom patrila únava (29,5 %) a nauzea (10,5 %) v skupine NET a zvýšené hodnoty aspartát- a alaninaminotransferázy v skupine GEP-NEC. Účinnosť spartalizumabu bola v tejto heterogénnej a intenzívne predliečenej skupine obmedzená (19).

Záver

Nové poznatky z oblasti biológie NEN priniesli vývoj viacerých terapeutických možností, medzi ktoré patria aj SSA, mTOR a multityrozínkinázové inhibitory angiogenézy. Avšak aj napriek tomu sú liečebné možnosti NEN stále dosť obmedzené a u všetkých pacientov sa nakoniec vyvinie rezistencia na používaný preparát. Skutočnosť, že NEN predstavujú veľmi heterogénnu skupinu ochorení s raritným výskytom, spôsobuje to, že realizácia klinických štúdií je v určitých prípadoch viac ako komplikovaná. Na základe toho možno konštatovať, že v niektorých oblastiach liečby NEN ostáva mnoho nezodpovedaných otázok a chýbajúcich relevantných dát. Súčasný výskum v budúcnosti určite prinesie riešenia, ako prekonať vzniknutú rezistenciu liečby, ako na základe nových biomarkerov lepšie selektovať pacientov profitujúcich zo zvolenej liečebnej stratégie. Optimálna sekvencia a/alebo kombinácie liečby sú ďalšími nevyriešenými problémami.

Autorka vyhlasuje, že nemá potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Stueven AK, Kayser A, Wetz Ch, et al. Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(12):3049.
2. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020;31(7):844-860.
3. Strosberg JR, Benson AB, Huynh L, et al. Clinical Benefits of Above-Standard Dose of Octreotide LAR in Patients With

Neuroendocrine Tumors for Control of Carcinoid Syndrome Symptoms: A Multicenter Retrospective Chart Review Study. *The Oncologist*. 2014;19(9):930-936.

4. Wolin E, Jarzab B, Eriksson B, et al. Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. *Drug Design, Development and Therapy*. 2015;9:5075-5086.

5. Vitale G, Dicitore A, Sciammarella C, et al. Pasireotide in the treatment of neuroendocrine tumors: a review of the literature. *Endocrine-Related Cancer*. 2018;25(6):R351-R364.

6. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;26(18):3063-3072.

7. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. *Endocrine-Related Cancer*. 2016;23(3):191-199.

8. Kulke MH, Ruszniewski P, Cutsem C, et al. A randomized, open-label, phase 2 study of everolimus in combination with pasireotide LAR or everolimus alone in advanced, well-differentiated, progressive pancreatic neuroendocrine tumors: COOPERATE-2 trial. *Annals of Oncology*. 2017;28(6):1309-1315.

9. Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R, et al. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021;32(4):439-451.

10. Sýkora J. Temsirolimus - mTOR ako nová cieľová štruktúra v liečbe pokročilého karcinómu obličky a lymfómu z plášťových buniek: Temsirolimus - mTOR as a new target for the treatment of advanced cell carcinoma (RCC) and relapsed and/or refractory mantle cell lymphoma (MCL). *Farmaceutický obzor*. 2009;78(10):273-278.

11. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(6):514-523.

12. Okuyama H, Ikeda M, Okusaka T, et al. A Phase II Trial of Everolimus in Patients with Advanced Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma Refractory or Intolerant to Platinum-Containing Chemotherapy (NECTOR Trial). *Neuroendocrinology*. 2020;110(11-12):988-993.

13. Valle JW, Borbath I, Rosbrook B, et al. Sunitinib in patients with pancreatic neuroendocrine tumors: update of safety data. *Future Oncology*. 2019;15(11):1219-1230.

14. Capdevila J, Fazio N, Lopez C, et al. Lenvatinib in Patients With Advanced Grade 1/2 Pancreatic and Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Results of the Phase II TALENT Trial (GETNE1509). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(20):2304-2312.

15. La Salvia A, Espinosa-Olarte P, Riesco-Martinez MdC, et al. Targeted Cancer Therapy: What's New in the Field of Neuroendocrine Neoplasms? *Cancers*. 2021;13(7):1701.

16. Sedláčková E, Bajčiová V. Neuroendokrinní nádory. Praha: Maxdorf, 2016. Jessenius. ISBN 978-80-7345-468-5.

17. Albertelli M, Dotto A, Nista F, et al. Present and future of immunotherapy in Neuroendocrine Tumors. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2021;22(3):615-636.

18. Strosberg J, Mizuno N, Doi T, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(9):2124-2130.

19. Yao JC, Strosberg J, Fazio N, et al. Spartalizumab in metastatic, well/poorly differentiated neuroendocrine neoplasms. *Endocrine-Related Cancer*. 2021;28(3):161-172.

MUDr. Katarína Štefániková

Oddelenie klinickej onkológie, VOÚ Rastislavova 43, 041 91 Košice
stefanikova@vou.sk