

# Zmieniający się pejzaż nowotworów neuroendokrynnych

Emily K. Bergsland

Semin Oncol 2013, 40: 4-22.

Nowotwory neuroendokryne (neuroendocrine tumors, NET) to niejednorodna grupa guzów cechujących się różnorodnym przebiegiem klinicznym. Ostatnio pojawiło się kilka ważnych osiągnięć na tym polu. Nastąpiło to dzięki udoskonaleniu systemu klasyfikacji histopatologicznej tych nowotworów, postępom w technikach obrazowania narządów oraz lepszemu zrozumieniu mechanizmów molekularnych leżących u podstaw progresji guzów (zarówno sporadycznych, jak i dziedzicznych). Główną metodą leczenia chorych na nowotwory o wysokim stopniu złośliwości pozostaje chemioterapia oparta na pochodnych platyny. Z kolei sposób leczenia chorych na zaawansowane dobrze zróżnicowane NET zależy od ich umiejscowienia, biologii nowotworu oraz występowania objawów lub ich braku. Analogi somatostatyny nadal odgrywają kluczową rolę w opanowywaniu objawów wywołanych działaniem hormonów. Wykazano też aktywność przeciwnowotworową oktreotydu wobec rakowiaków wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita. Na horyzoncie pojawiły się nowe analogi somatostatyny (podawane samodzielnie lub w trakcie radioterapii celowanej na receptor peptydowy albo podczas badań obrazowych). Do leczenia chorych na nowotwory neuroendokryne trzustki zarejestrowano leki o działaniu ukierunkowanym na szlaki przekazywania sygnałów VEGF i mTOR. Zarejestrowano też dwa inhibitory RET do leczenia chorych na raka rdzeniastego tarczycy, co stało się podstawą przyjęcia całkowicie nowego schematu postępowania (opartego na wykorzystaniu leków o działaniu ukierunkowanym molekularnie). Mimo tych postępów nadal jest konieczne stosowanie dodatkowych metod leczenia u chorych na odporne nowotwory neuroendokryne o wysokim stopniu złośliwości, przyzwojaki/guzy chromochłonne, raki kory nadnercza oraz progresywne rakowiaki. Wyjaśnienia wymaga też rola leczenia ukierunkowanego na wątrobę podczas leczenia systemowego. Biorąc pod uwagę niespotykane dużo prowadzonych obecnie badań klinicznych poświęconych NET (w tym badań skupiających się na opanowaniu objawów, zagadnieniach genetycznych, obrazowaniu i nowych metodach leczenia), można się spodziewać stałego postępu w tych dziedzinach.

Ostatnia dekada przyniosła duże zmiany w poznaniu genetyki, klasyfikacji i leczeniu nowotworów neuroendokrynnych (NET). Postępy te są bardzo ważne, ponieważ NET są rozpoznawane coraz częściej, a ich powolny przebieg sprawia, że częstość ich występowania jest zapewne jeszcze większa. W ciągu ostatnich 10 lat bardzo zmieniły się schematy klasyfikacji NET, wprowadzono bowiem nowe nazewnictwo tych nowotworów, zwrócono uwagę na znaczenie różnic między guzami dobrze zróżnicowanymi a źle zróżnicowanymi, zaczęto też rutynowo wykorzystywać Ki67 jako marker proliferacji. Podstawowa zasada, zgodnie z którą chorych na nowotwory o wysokim stop-

**Dr Bergsland,**  
UCSF Helen Diller  
Family Comprehensive  
Cancer Center,  
San Francisco, CA,  
Stany Zjednoczone.

**Adres do korespondencji:**  
Emily K. Bergsland, MD,  
UCSF Helen Diller  
Family Comprehensive  
Cancer Center,  
1600 Divisadero St,  
San Francisco, CA 94115,  
USA;  
e-mail: emilyb@medicine.ucsf.edu

niu zróżnicowania należy leczyć według algorytmów opracowanych dla chorych na drobnokomórkowego raka płuca, pozostaje niezmieniona. Wśród nowotworów dobrze zróżnicowanych lepiej poznano różnice między NET trzustki a rakowiakami (które z kolei mogą być bardzo zmienne w zależności od tego, skąd się wywodzą). Różnice te przyniosły bardzo wyraźne zmiany w projektach badań, polegające na wprowadzeniu stratyfikacji chorych na podstawie umiejscowienia nowotworu (a ostatecznie wykluczenie pewnych swoistych schorzeń) oraz rejestracji leków swoistych dla chorych na określony nowotwór (np. ewerolimus i sunitynib dla chorych na NET trzustki). Krótko mówiąc, zasady leczenia chorych na NET zmieniają się, a zatem jednakowe postępowanie w każdym z tych nowotworów nie znajduje dalszego uzasadnienia.

#### KLASYFIKACJA HISTOPATOLOGICZNA

W ostatnich latach następowały stopniowe zmiany klasyfikacji NET, określania ich stopni złośliwości i zaawansowania. Wiele organizacji, w tym Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), American Joint Committee on Cancer (AJCC) oraz North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS), zaproponowało uaktualnienie wytycznych dotyczących tych nowotworów.<sup>1-4</sup> Nie opracowano wprawdzie schematu standardowego, wprowadzono jednak modyfikacje mające na celu głównie ustalenie standardowej terminologii (zwłaszcza NET przewodu pokarmowego), włączenie wskaźnika proliferacji jako podstawowego składnika klasyfikacji oraz wyraźne odróżnienie NET źle zróżnicowanych od dobrze zróżnicowanych. Ostatnio największą wysiłku poświęcono określeniu minimalnej zawartości opisu wyniku badania histopatologicznego, pozwalającej na posługiwanie się dowolnym schematem klasyfikacji NET.

Zmiany w nazewnictwie dotyczą nowotworów umiejscowionych pod przeponą i polegają na zastąpieniu określenia rakowiak mianem NET dobrze zróżnicowanego. Nie będą też powszechnie używane nazwy przypisujące nowotwór do narządu, takie jak guz z komórek wysp trzustki lub wyspiak trzustki. W pochodzącej z 2010 r. klasyfikacji WHO nowotworów przewodu pokarmowego, trzustki i wątroby podkreślono, że dobrze zróżnicowane nowotwory neuroendokrynne można klasyfikować jako guzy neuroendokrynne.<sup>4-6</sup> Określenie złośliwe nowotwory neuroendokrynne odpowiadałoby natomiast jedynie nowotworom źle zróżnicowanym o wysokim stopniu złośliwości (G3) (high-grade, poorly differentiated neoplasm, HGNEC). Rodzina HGNEC zawiera wiele podtypów nowotwo-

rów, w tym raka drobnokomórkowego umiejscowionego poza płucami, jego odmianę wielkokomórkową oraz nowotwór cechujący się współistnieniem komórek drobnych i wielkich.<sup>5,7</sup> Ten system klasyfikacji dzieli NET na dwie grupy ważne w praktyce klinicznej (NET G1/G2, czyli dobrze zróżnicowane vs G3, czyli źle zróżnicowane), cechujące się odmiennym przebiegiem i odpowiedzią na leczenie.

Wskaźnik proliferacji zyskał mocną pozycję we wszystkich współczesnych systemach klasyfikacji. Ocenia się go na podstawie obliczenia figur mitotycznych lub odsetka komórek barwiących się w kierunku Ki67 podczas badania immunohistochemicznego.<sup>8-10</sup> Kontrowersje budzą nadal swoiste punkty odcięcia wykorzystywane w celu rozpoznania niskiego, średniego lub wysokiego stopnia zróżnicowania nowotworu. Pojawia się coraz więcej danych sugerujących, że w obrębie kategorii wysokiego stopnia złośliwości (G3, Ki67 >20%) występują duże różnice w przebiegu choroby sugerujące, że guzy z Ki67 <55% mogą być mniej wrażliwe na działanie chemioterapii, a ich przebieg jest wolniejszy.<sup>11</sup> Wpływ tych czynników na przyszłe schematy klasyfikacji NET i opracowanie algorytmów leczenia wymaga dalszego określenia. Trzeba przy tym pamiętać o ograniczeniu przydatności oznaczania Ki67 przez nierównomierną proliferację w różnych regionach guza. Może się to przyczynić do zaniżenia stopnia złośliwości nowotworu na podstawie oceny pojedynczego wycinka pobranego podczas biopsji.<sup>12,13</sup> Trudno też dokładnie określić wartość wskaźnika proliferacji, gdy pobrany materiał jest skąpy (np. uzyskano go drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej).<sup>14</sup>

Od 2010 r. w klasyfikacji stopnia zaawansowania NET według AJCC nie uwzględnia się systemu guz-węzły chłonne-przerzuty (TNM).<sup>2</sup> Pojawiły się natomiast dodatkowe systemy klasyfikacji.<sup>15,16</sup> Prawdopodobne jest również dalsze uaktualnianie systemu AJCC.

#### GENETYKA NET

Większość NET rozwija się sporadycznie, ale niewielka podgrupa tych nowotworów wchodzi w skład kilku zespołów występujących rodzinnie (dziedzicznych). W ciągu ostatnich dwóch dekad opisano kilka takich zespołów, a ostatnio dołączono do nich rodzinny NET jelita cienkiego oraz zespół rodzinnych przyzwyczajów. Coraz lepsza umiejętność analizowania genetyki molekularnej nowotworów umożliwiła lepsze poznanie mechanizmów leżących u podstaw rozwoju sporadycznych NET.

Większość guzów dziedzicznych wchodzi w skład zespołu mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych typu 1 (multiple neuroendocrine neoplasia, MEN-1

syndrome), MEN-2, zespołu von Hippel-Lindau (VHL), nerwiakowłóknikowości lub stwardnienia guzowatego.<sup>17-19</sup> Dość dobrze poznano charakterystykę wszystkich tych zespołów. Przyczyną wystąpienia zespołu MEN-1 są zmiany w obrębie genu *MEN-1* kodującego białko meninę (wiążące się z dziesiątkami białek partnerskich).<sup>19</sup>

W obrębie MEN-2 wyróżnia się trzy zespoły kliniczne: MEN-2A, MEN-2B i rodzinnego raka rdzeniastego tarczycy (familial medullary thyroid cancer, FMTC).<sup>18</sup> Niezależnie od podtypu klinicznego, niemal 100% rodzin dotkniętych tym zespołem jest nosicielami mutacji genu *RET* (rearanżacja w trakcie transfekcji). *RET* jest protoonkogenem kodującym białko RET kinazy tyrozynowej receptora przezbłonowego (wiążące białka z rodziny czynnika neurotropowego wywodzące się z linii komórek neurogleju<sup>20</sup> i aktywującego szlaki przekazywania sygnałów zależne od PI3K/AKT oraz RAS).<sup>21</sup> Co ciekawe, fenotyp choroby i agresywność nowotworu wydają się zależeć od swoistych mutacji genu *RET*.<sup>22</sup> Mutacje zarodkowe genu występują u 25% chorych na raka rdzeniastego tarczycy (medullary thyroid cancer, MTC) oraz w niewielkiej podgrupie chorych z guzem chromochłonnym.<sup>23</sup> Mutacje somatyczne protoonkogenu *RET* są też sporadycznie spotykane w sporadycznym guzie chromochłonnym i u około 50% chorych na sporadycznego MTC (niemal zawsze są to mutacje genu *M918T*).<sup>24,25</sup>

Mutacje zarodkowe genu *VHL* są rozlokowane w całej sekwencji kodującej i wyraźnie widoczne w niemal wszystkich rodzinach dotkniętych zespołem VHL.<sup>26</sup> Klasycznym nowotworem występującym w przebiegu choroby VHL jest rak nerkowokomórkowy, ale dość często współistnieją również NET trzustki (rozpoznawane u 15% chorych) oraz przyzwójaki/guzy chromochłonne.<sup>25,27</sup> Trzeba dodać, że nie poznano dotychczas rzeczywistego molekularnego mechanizmu odpowiadającego za rozwój NET w przebiegu VHL. Wiadomo, że zatrzymanie degradacji czynnika indukującego niedotlenienie (hypoxia-inducible factor, HIF) przy braku białka VHL sprzyja przemianom czynników angiogenicznych (np. czynnika wzrostu śródbłonna naczyń [vascular endothelial growth factor, VEGF]), co prawdopodobnie wpływa na wzrost nowotworu.<sup>28</sup>

W niewielkiej podgrupie chorych (<5%) na nerwiakowłóknikowość typu 1 (neurofibromatosis type 1, NF1) tworzą się guzy wytwarzające aminy katecholowe lub NET okolicy brodawki dwunastnicy.<sup>29</sup> Gen *NF1* koduje białko neurofibrominę, które hamuje szlak przemian PI3K/AKT/mTOR na drodze supresji genu *RAS*.<sup>30</sup> Geny stwardnienia guzowatego, *TSC1* i *TSC2*, również podlegają regulacji neurofibrominy dzięki aktywacji celu rapamycyny u ssaków (mammalian target of rapamycin, mTOR).<sup>30</sup> Co ciekawe, guzy chromochłonne i przyzw-

jaki współistnieją zwykle z NF1, podczas gdy stwardnienie guzowate jest związane z NET trzustki.<sup>17</sup>

NET trzustki mogą wystąpić w przebiegu stwardnienia guzowatego, nerwiakowłóknikowości, zespołów VHL i MEN-1, ale większość z nich to guzy sporadyczne. U chorych na sporadyczne NET trzustki nie stwierdza się mutacji genu *VHL*, ale wyniki sekwencjonowania całego eksomu sugerują, że częste są zmiany genów uczestniczących w szlakach przemian MEN-1, DAXX/ATRAX i mTOR (w tym genów *PTEN* i *TSC2*).<sup>31</sup> Na podstawie profilowania ekspresji genów potwierdzono rolę PI3K/AKT/mTOR w powstawaniu sporadycznych NET trzustki. Spostrzeżenie to jest szczególnie ważne, udowodniono bowiem hamowanie progresji tych nowotworów przez ewerolimus, inhibitor mTOR.<sup>32</sup>

Rodzinne przyzwójaki i guzy chromochłonne towarzyszą zespołom NF1, MEN-2A, MEN-2B i VHL, częściej jednak towarzyszą mutacjom genów podjednostek dehydrogenazy bursztynianowej (succinate dehydrogenase, SDH) (*SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHA* i *SDHAF2*) kodujących część kompleksu mitochondrialnego II (zasadniczej składowej łańcucha transportu elektronu i cyklu kwasu trójkarboksylowego).<sup>33,34</sup> Uważa się, że geny *SDH* pełnią rolę supresorów nowotworu, przyczyniając się do utraty czynności wywołujących niedotlenienie rzekome i angiogenezę.<sup>34,35</sup> Na razie są to tylko przypuszczenia, sugerują jednak, że leki hamujące aktywność VEGF lub HIF mogą się okazać skuteczne w leczeniu chorych na nowotwory cechujące się zmianami kompleksu SDH. Zdaniem innych autorów utrata czynności SDH zmienia procesy epigenetyczne (np. metylację), co zaburza regulację receptorów sprzężonych z białkiem G lub powoduje niestabilność genomu.<sup>36,37</sup> Mutacje któregośkolwiek z genów czynią enzym SDH nieaktywnym i zmieniają ekspresję białek.<sup>38</sup> Utrata ekspresji białek (zwłaszcza wywołana mutacją *SDBH*) wzbudza coraz większe zainteresowanie wykorzystaniem metod immunohistochemicznych do oceny przesiewowej w kierunku występowania zespołów rodzinnych związanych z genami *SDH*.<sup>35,38</sup> Trzeba dodać, że określone umiejscowienie mutacji podjednostki SDH może wpływać na rozmieszczenie nowotworów oraz ich zdolność do wytwarzania amin katecholowych lub brak takiej zdolności. Ostatnio wyodrębniono również mutacje czynnika 2 gromadzącego SDH (SDH assembly factor 2, *SDHAF2*) stabilizującego SDHA, przyczyniające się do występowania innej postaci rodzinnych przyzwójaków (chorzy zgłaszają się zwykle z powodu nowotworów okolic głowy i szyi).<sup>39</sup>

Czynniki najbardziej przyczyniające się do powstawania sporadycznych guzów chromochłonnych/pryzwójaków pozostają nieznane.<sup>29</sup> Wykazano występowanie w tych nowotworach zmian czynności szlaku

TABELA 1

Prowadzone obecnie badania dotyczące genetyki nowotworów neuroendokrynnych (NET)		
Badanie	Podstawowe założenie	Główny ośrodek badawczy/sponsor
Dziedziczne przyzwójaki: ocena metod przesiewowych wykrywających nowotwory u nosicieli mutacji <i>SDH</i>	Identyfikacja mutacji zarodkowych <i>SDH</i> ( <i>SDHD</i> , <i>SDHC</i> )	Centre Hospitalier Regional et Universitaire d'Angers, Francja
Badanie oceniające MEN-1 oraz gen <i>SDHD</i> w rakowiakach występujących rodzinnie	Rozpoznanie rakowiaka potwierdzone wynikiem biopsji guza u więcej niż jednego członka rodziny	Rutgers
Potwierdzenie przydatności próbek krwi obwodowej lub śliny w epidemiologicznych badaniach genetycznych w kierunku nowotworów występujących rodzinnie	Nowotwór piersi, jajnika, okrężnicy, gruczołu krokowego, macicy, chłoniak inny niż Hodgkina, białaczka, mięsak tkanek miękkich, nowotwór gruczołów wydzielania wewnętrznego lub inny nowotwór złośliwy przeżyty przez krewnego pierwszego stopnia lub powtarzający się u krewnych kolejnych pokoleń jako jedna z cech nasuwających podejrzenie rodzinnego zespołu nowotworowego	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Naturalny przebieg rakowiaka występującego rodzinnie	Członkowie rodzin, w których u co najmniej dwóch najbliższych krewnych rozpoznano rakowiaka przewodu pokarmowego	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
Nowotwory nadnercza – patogeneza i leczenie	Guz nadnercza widoczny w badaniach obrazowych	Uniwersytet w Wuerzburgu
Badanie genów w próbkach uzyskanych od młodych chorych na nowotwór kory nadnercza	Rak kory nadnercza u chorych w wieku do 21 lat	Children's Oncology Group

Źródło: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search> (10/2012)

przemian *SDH*. Obserwowano mutacje somatyczne genów *SDH*,<sup>40</sup> a u około 20% chorych stwierdzono utajone mutacje zarodkowe tych genów.<sup>35,41</sup> Podsumowując, niemal 30% przyzwójaków i guzów chromochłonnych występuje w przebiegu dziedzicznych zespołów nowotworowych wywołanych mutacjami zarodkowymi.<sup>38</sup> Usilnie zaleca się zatem rozważenie przeprowadzenia testów genetycznych u chorych w wieku poniżej 45 lat, u których rozpoznano guzy złośliwe, obustronne lub wieloogniskowe.

Do niedawna bardzo niewiele wiedziano o zdarzeniach genetycznych prowadzących do rozwoju rakowiaka jelita krętego. Rodzinne NET jelita cienkiego to rzadki zespół dziedziczący się autosomalnie dominująco, który należy brać pod uwagę, jeśli rozpoznawano go w rodzinie chorego. U członków rodzin nim dotkniętych dość często stwierdza się zmiany w obrębie chromosomu 18, ale globalne profile ekspresji genów nie różnią się znamienne od obserwowanych w guzach występujących sporadycznie, co sugeruje możliwość wspólnego mechanizmu patogenetycznego.<sup>42</sup> U chorych na sporadyczne rakowiaki jelita krętego częste są ubytki chromosomu 18, ale opisywano również inne zdarzenia genetyczne.<sup>42-44</sup>

Dość zagadkowa jest patogeneza raka kory nadnercza (arenal cortical carcinoma, ACC), wydaje się

bowiem, że większość tych nowotworów rozwija się sporadycznie. W opublikowanych ostatnio doniesieniach zasugerowano, że w powstawaniu kory nadnercza i zapewnieniu homeostazy narządu pośredniczą białka Shh (Sonic Hedgehog) i Wnt.<sup>45</sup> Zarówno w gruczolakach, jak i w rakach często obserwuje się konstytutywną aktywację szlaku sygnałowego Wnt w wyniku mutacji powodujących utratę funkcji w genie supresorowym nowotworu *APC* lub mutacji powodujących pojawienie się funkcji w genie *β-kateniny*. Sugeruje to, że zmiany w szlaku przemian Wnt zachodzą na wczesnym etapie procesu nowotworzenia. Utrata genu *TP53* może współistnieć z innymi zaburzeniami genetycznymi, np. dotyczącymi genu *IGF2*.<sup>45</sup>

Podsumowując, w ostatniej dekadzie byliśmy świadkami postępów w zrozumieniu zmian genetycznych prowadzących do rozwoju NET. Poznanie mutacji leżących u podstaw powstawania guzów sporadycznych następowało wolniej niż dla guzów występujących rodzinnie. Niemniej jednak sekwencjonowanie całego genomu komórek nowotworowych i inne rozwijające się techniki laboratoryjne powinny dostarczyć ważnych informacji pozwalających opracować nowe leki o ukierunkowanym działaniu oraz dotyczących częstych zmian genetycznych obserwowanych w NET występujących zarówno rodzinnie, jak i sporadycznie (tab. 1).

TABELA 2

Wybrane badania kliniczne oceniające działanie analogów somatostatyny u chorych na dobrze zróżnicowane nowotwory neuroendokrynne (NET)			
Badanie	Faza badania	Podstawowe założenie	Główny ośrodek badawczy/sponsor
<b>Analogi somatostatyny</b>			
Pasyreotyd o przedłużonym czasie uwalniania (LAR) u chorych na NET z przerzutami	II	Zaawansowany rakowiak lub NET trzustki	H. Lee Moffitt Cancer Center i Research Institute Uniwersytetu Południowej Florydy/Novartis Pharmaceuticals Corp, USA
Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia pasyreotydem LAR w skojarzeniu z ewerolimusem chorych na zaawansowane NET z przerzutami	I	Zaawansowane NET płuca lub przewodu pokarmowego w 1/2 stopniu złośliwości	Novartis Pharmaceuticals Corp, Niemcy
Eskalacja dawki pasyreotydu (SOM230) u chorych na zaawansowane NET	I	NET dobrze lub średnio zróżnicowane	Novartis Pharmaceuticals Corp, USA
Przydatność pasyreotydu w leczeniu chorych na rzadko występujące NET	II	Rzadko występujące NET (w tym NET trzustki)	Novartis Pharmaceuticals Corp
Przydatność autożelu lanreotydu u chorych na nieczynne hormonalnie NET trzustki (CLARINET)*	III	Nieczynne hormonalnie dobrze lub średnio zróżnicowane NET jelita lub trzustki zaawansowane miejscowo lub z przerzutami	Ipsen
Porównanie ewerolimusu z placebo w leczeniu chorych na zaawansowane NET (wywodzące się z przewodu pokarmowego lub płuca) (RADIANT-4)	III	Dobrze zróżnicowane NET przewodu pokarmowego lub płuca	Novartis Pharmaceuticals Corp
<b>Terapia znakowanymi lekami ukierunkowana na receptor peptydowy (PRRT)</b>			
Bezpieczeństwo i skuteczność pentetreotydu znakowanego <sup>111</sup> In w leczeniu chorych na NET	II/III	NET u chorych po przebytej chemioterapii lub radioterapii	Radio Isotope Therapy of America
Porównanie leczenia oktreatatem znakowanym <sup>177</sup> Lu-DOTA0-Tyr3 z leczeniem oktreatydem LAR u chorych na nieoperacyjne, progresywne rakowiaki środkowej części jelita z ekspresją receptorów somatostatynowych <sup>†</sup>	III	Progresywne rakowiaki środkowej części jelita (PFS)	Advanced Accelerator Applications
DOTA-TOC w NET z przerzutami	II	Zaawansowane NET z receptorem somatostatynowym typu 2 w scyntygrafii	Szpital uniwersytecki w Bazylei, Szwajcaria
Leczenie oktreatatem znakowanym <sup>177</sup> Lu-DOTA chorych na NET z ekspresją receptora somatostatynowego	II	NET z ekspresją receptora somatostatynowego	Excel Diagnostic Imaging Clinics – Westchase District, USA

\* Zakończono nabór uczestników.

† Badanie zarejestrowano, ale jeszcze go nie rozpoczęto.

Źródło: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search> (10/2012).

## ANALOGI SOMATOSTATYNY

Ekspresja receptora dla somatostatyny jest typowa dla NET i stała się podstawą opracowania analogów somatostatyny (somatostatin analogs, SST) oraz ich wykorzystania w opanowaniu objawów wywołanych działaniem hormonów.<sup>46</sup> W Stanach Zjednoczonych oktreatyd zarejestrowano w tym celu w 1988 r., a zaraz potem stała się dostępną postacią leku o długotrwałym

działaniu (lanreotyd zarejestrowano w Europie do leczenia chorych z objawami wywołanymi działaniem hormonów). Dostępność analogów SST zrewolucjonizowała leczenie chorych na zespół rakowiaka (pozwoliły one na opanowanie objawów u około 70% chorych), niektórzy jednak nie tolerują tych leków, często też rozwija się oporność na ich działanie.<sup>47-50</sup> Późniejsze dane wskazały, że rzeczywistą odpowiedź biochemiczną obserwuje się jedynie u około 40% chorych.<sup>51</sup> Skoro tak,

TABELA 3

Wybrane badania kliniczne oceniające postępowanie wspomagające u chorych na nowotwory neuroendokrynne (NET)		
Badanie	Podstawowe założenie	Główny ośrodek badawczy/ sponsor
Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wstrzyknięć preparatu Somatuline Depot (lanreotydu) w leczeniu chorych na zespół rakowiaka	Rakowiaki (w tym o nieznanym położeniu ogniska pierwotnego) w przebiegu zespołu rakowiaka (uderzenia gorąca ± biegunka), leczenie pierwotne lub po uzyskaniu odpowiedzi na oktreotydy	Beaufour Ipsen, International SNC
Badanie oceniające chorych na NET leczonych obecnie preparatem Somatuline Autogel, z zespołem rakowiaka w wywiadzie przebiegającym z epizodami biegunki	Rozpoznanie NET i leczenie preparatem Somatuline Autogel	Beaufour Ipsen International SNC
TELESTAR (Telotristat Etiprate for Somatostatin Analogue Refractory Carcinoid Syndrome)*	Dobrze zróżnicowane NET/w wywiadzie zespół rakowiaka oporny na stabilne leczenie analogami SST	Lexicon Pharmaceuticals, Inc
Porównanie fenoksybenzaminu z doksazosyną w leczeniu chorych na guz chromochłonny	Planowane chirurgiczne wycięcie guza	University Medical Center Groningen
Ocena działań niepożądanych mitotanu u chorych na ACC	Planowane leczenie mitotaniem	Uniwersytet w Wuerzburgu

\* Badanie zarejestrowano, ale jeszcze go nie rozpoczęto.

Źródło: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search> (10/2012).

SST – somatostatyna, ACC – rak kory nadnercza.

należy dołożyć starań do opracowania skuteczniejszych analogów SST, wykorzystując ekspresję pięciu różnych receptorów dla somatostatyny (SST receptor, SSTR) sprzężonych z białkiem G (SSTR1-5). Oktreotydy i lanreotydy wiążą się głównie z SSTR-2 i SSTR-5.<sup>52,53</sup>

Aktywność antyproliferacyjną analogów SST podejrzewano wprawdzie od lat, ale pierwszym perspektywnym badaniem, w którym udokumentowano ich działanie cytostatyczne, było badanie PROMID (Placebo-controlled, double-blind Randomized study of the effect of Octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine MIDgut tumors).<sup>54</sup> Wyniki tego badania sugerują, że oktreotydy opóźniają progresję zaawansowanych NET jelita cienkiego. Co ważne, w badaniu NET nie starano się określić optymalnego czasu rozpoczęcia terapii (zaraz po ustaleniu rozpoznania lub u chorych z progresją nowotworu). Nie ustalono też optymalnej dawki oktreotydy wywołującej najsilniejsze działanie antyproliferacyjne, wpływu cytostatycznego tego leku na NET wywodzące się spoza jelita cienkiego ani jego przydatności w leczeniu chorych na nowotwory o dużej masie lub w stopniu złośliwości G2. Nie poznano również potencjalnej aktywności innych analogów SST, ale w najbliższej przyszłości staną się dostępne wyniki badania CLARINET (Controlled study of Lanreotide Antiproliferative Response in Neuroendocrine Tumors – jest to badanie III fazy prowadzone z udziałem chorych na nieczynne hormonalnie rakowiaki środkowego od-

cinka przewodu pokarmowego oraz neuroendokrynne nowotwory trzustki) (tab. 2).

Ostatnio skupiono się na opracowaniu analogów SST wiążących się ze wszystkimi receptorami w celu lepszego zahamowania wzrostu NET i opanowania objawów wywołanych przez wydzielane przez nie hormony. Przykładem takiego analogu SST jest pasyreytyd, cechujący się kilkakrotnie większym powinowactwem do SSTR-5, SSTR-3 i SSTR-1 niż oktreotydy (natomiast jego powinowactwo do SSTR-2 jest mniejsze).<sup>55</sup> Nie wiadomo na razie, czy większe powinowactwo do wiązania się z receptorem dla somatostatyny przełoży się na większą skuteczność leku (stosowanego w pierwszej linii lub w postępowaniu ratującym po terapii oktreotydem). Dotychczasowe wyniki prowadzonego obecnie randomizowanego badania z udziałem chorych na zespół rakowiaka oporny na leczenie nie są rozstrzygające. Trwają też inne badania oceniające aktywność przeciwnowotworową leku lub jego skuteczność w opanowywaniu objawów (tab. 2 i 3).

Rozpoczęto również badania oceniające terapię znakowanymi lekami ukierunkowaną na receptor peptydowy (peptide receptor radiotargeted therapy, PRRT). Metoda ta jest powszechnie stosowana w Europie i polega na wykorzystaniu ekspresji SSTR w NET do podawania analogów SST znakowanych izotopem promieniotwórczym (indem 111, itrem 90 lub lutetem 177).<sup>56</sup> Takiego postępowania nie stosuje się w Stanach Zjednoczonych przede wszystkim dlatego, że nie przeprowadzono po-

spektywnych randomizowanych badań wykazujących większą skuteczność PRRT w porównaniu z innymi dostępnymi metodami (a także z powodu niewielkiej liczby ośrodków doświadczonych w prowadzeniu takiego leczenia). Główne działania niepożądane PRRT to uszkodzenie nerek oraz zahamowanie czynności szpiku kostnego, a ich nasilenie zależy od wybranego analogu SST, środka chelatującego, radioznacznika, liczby kursów leczenia, dawki promieniowania oraz zastosowania roztworów aminokwasów chroniących nerki.<sup>57,58</sup> Planuje się przeprowadzenie randomizowanych badań oceniających tę metodę. Uzyskane wyniki pozwolą określić jej przydatność w strategii leczenia (tab. 2).

#### SYSTEMOWE LECZENIE CHORYCH NA RAKOWIAKA

Poza analogami somatostatyny w Stanach Zjednoczonych nie wykorzystuje się rutynowo innych leków o działaniu układowym w leczeniu chorych na rakowiaka. Oktreotyd jest powszechnie stosowany jako lek przeciwnowotworowy, natomiast w Stanach Zjednoczonych jego użycie opiera się na możliwości zwalczania objawów wywołanych działaniem hormonów, nie zaś na wynikach badania PROMID.<sup>54</sup> Nic dziwnego zatem, że dużym zainteresowaniem cieszy się opracowanie leków o udowodnionej aktywności przeciwnowotworowej. Oktreotyd zapewnia opanowanie objawów lub wykazuje widoczną aktywność przeciwnowotworową u wielu chorych, pilnie poszukiwane są jednak odrębne strategie postępowania. Jak już wspomniano, trwają badania oceniające przydatność nowych analogów SST i PRRT.<sup>55,56</sup> Niektórym chorym podaje się interferon (został on zarejestrowany do takiego stosowania w Europie), który może powodować odpowiedź raczej biochemiczną niż radiologiczną.<sup>59,60</sup> Powszechne wykorzystanie tego leku w praktyce klinicznej ograniczają jednak jego działania niepożądane. Ograniczona jest również przydatność chemioterapii, na którą odpowiada ogółem mniej niż 20% leczonych.<sup>61,62</sup>

Uzyskane ostatnio dane potwierdzają potencjalne znaczenie VEGF lub mTOR jako punktów uchwytu dla leków stosowanych u chorych na rakowiaka. Wyniki badania II fazy oceniających skuteczność doustnych inhibitorów szlaku sygnałowego receptora VEGF sugerują możliwość ich cytostatycznego wpływu na ten nowotwór.<sup>63,64</sup> Planowane jest przeprowadzenie pierwszych badań z użyciem tej grupy leków. Uwagę przyciągają wyniki badania II fazy, w którym oceniano skuteczność oktreotydu o przedłużonym czasie uwalniania (long-acting release, LAR) w połączeniu z bewacyzumabem lub pegylovanym interferonem. Stały się one podstawą projektu trwającego badania III fazy, w którym uczestniczą chorzy na rakowiaka obciążeni zwiększonym ry-

zykiem (Southwest Oncology Group [SWOG]-0518).<sup>65</sup> Zakończono nabór uczestników tego badania, a jego wyników oczekuje się z niecierpliwością. Trwają też badania oceniające przydatność innych leków o działaniu ukierunkowanym przeciw VEGF u chorych na rakowiaka (tab. 4).

Ważnym punktem uchwytu działania leków mogących znaleźć zastosowanie u chorych na rakowiaka wydaje się również szlak przemian mTOR. Wyników badania III fazy RADIANT-2 (RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors), porównującego skuteczność ewerolimusu i oktreotydu LAR ze skutecznością oktreotydu LAR i placebo, nie można uznać, ponieważ komitet kontrolujący jego przebieg dostrzegł rozbieżności między analizą przeprowadzoną w ośrodkach uczestniczących w badaniu a analizą w ośrodku centralnym.<sup>66</sup> Obserwowano tendencję do uzyskiwania poprawy przeżycia wolnego od progresji nowotworu (progression-free survival, PFS), ale wyniki nie osiągnęły ustalonej wcześniej granicy znaczenia statystycznego. Ewerolimus nie został zatem zarejestrowany do leczenia chorych na rakowiaka. Niedawno rozpoczęto badanie RADIANT-4, które zaprojektowano w celu określenia roli ewerolimusu w nieczynnych hormonalnie progresywnych rakowiakach płuca i przewodu pokarmowego. Trwają też inne badania oceniające przydatność inhibitorów mTOR (tab. 4).

W dalszych badaniach klinicznych należy uwzględnić różnorodność form nowotworu występujących u chorych.<sup>67</sup> Ponieważ ogniska rakowiaka trudno uwidocznic w badaniach obrazowych, trzeba rozsądnie określić główny punkt końcowy i wyraźnie ustalić kryteria odpowiedzi radiologicznej. Należy uwzględnić jednoczesną lub wcześniejszą ekspozycję na działanie oktreotydu, a także wyjściowe zaawansowanie nowotworu. Wyniki analizy podgrup badania RADIANT-2 sugerują też możliwość wpływu innych czynników na uzyskiwane wyniki, takich jak umiejscowienie pierwotnego ogniska nowotworu, wyjściowe stężenie chromograniny oraz rozkład przerzutów odległych (np. do kości).<sup>68</sup>

Stosunkowo łagodna natura rakowiaka równoważy jego oporność na działanie niemal wszystkich ocenianych leków systemowych. Oktreotyd jest wprawdzie powszechnie wykorzystywany jako lek przeciwnowotworowy, niewiele jednak danych potwierdza jego działanie cytostatyczne, a dotychczasowe wyniki dotyczą jedynie rakowiaków wywodzących się z jelita cienkiego lub umiejscowienie ogniska pierwotnego jest nieznane.<sup>54</sup> Rozwój dodatkowych metod leczenia utrudniają niedogodności pojawiające się w trakcie badań nad rakowiakiem (takie jak trudności w uwidocznieniu go w badaniach obrazowych oraz różnorodność u poszczególnych chorych). Dalsze postępy w zrozumieniu biologii rakowiaka w połączeniu z racjonalnym projek-

TABELA 4

Wybrane badania kliniczne oceniające skuteczność leków stosowanych układowo u chorych na dobrze zróżnicowane nowotwory neuroendokrynne (NET): rakowiaka i NET trzustki

Badanie	Faza badania	Podstawowe założenie	Główny ośrodek badawczy/sponsor
<b>Chemioterapia</b>			
Kapecytabina i temozolomid w leczeniu chorych na NET	II	Progresywne dobrze lub średnio zróżnicowane NET (RR)	Herbert Irving Comprehensive Cancer Center na Columbia University Medical Center, USA
Randomizowane badanie II fazy oceniające kapecytabinę i streptozotocynę w połączeniu z cisplatyną lub bez niej u chorych na NET nieresekcyjne lub z przerzutami	II	Chemioterapia główną metodą leczenia, NET odcinka przewodu pokarmowego z przedniej części przełyka, NET trzustki, NET o nieznanym punkcie wyjścia (RR)	Addenbrooke's Hospital, Wielka Brytania
<b>Inhibitory VEGF</b>			
Temozolomid i chlorowodorek pazopanibu w leczeniu chorych na zaawansowane NET trzustki, których nie można usunąć chirurgicznie	I/II	NET trzustki	Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center na Northwestern University
Ocena monoterapii pazopanibem u chorych na nieresekcyjne NET z przerzutami	II	Nieresekcyjne NET o niskim lub średnim stopniu zróżnicowania (RR)	Samsung Medical Center, Korea
Ocena aksytynibu u chorych na zaawansowane rakowiaki	II	Dobrze lub średnio zróżnicowane NET przewodu pokarmowego lub dróg oddechowych albo o rzadkim umiejscowieniu ogniska pierwotnego (nerka, jajnik, grasica, wątroba)	H. Lee Moffitt Cancer Center, National Comprehensive Cancer Network
Kapecytabina, temozolomid i bewacyzumab w leczeniu chorych na NET trzustki nieresekcyjne lub z przerzutami*	II	Dobrze lub średnio zróżnicowane NET trzustki	Stanford Cancer Center, National Cancer Institute
Bewacyzumab z analogiem somatostatyny i metronomiczna chemioterapia kapecytabiną u chorych na zaawansowane NET	II	Dobrze zróżnicowane złośliwe NET (RR)	Azienda Ospedale S. Luigi na University of Torino, Włochy
Oktreotyd i interferon alfa-2b lub bewacyzumab w leczeniu chorych na obarczone dużym ryzykiem NET zaawansowane miejscowo lub z przerzutami (SWOG-0518)	III	Obarczone dużym ryzykiem źle lub średnio zróżnicowane złośliwe NET (rakowiak, rakowiak atypowy)	SWOG/NCI
<b>Inhibitory mTOR</b>			
Ewerolimus i oktreotyd w połączeniu z bewacyzumabem lub bez niego w leczeniu chorych na NET trzustki zaawansowane miejscowo lub z przerzutami, których nie można usunąć chirurgicznie (CALGB 80701) <sup>†</sup>	II	Progresywne NET trzustki	CALGB/NCI
Bezpieczeństwo i tolerancja pasyreotydu LAR w połączeniu z ewerolimusem u chorych na zaawansowane NET z przerzutami	I	Zaawansowane NET płuca, przewodu pokarmowego lub trzustki w 1/2 stopniu zróżnicowania	Novartis Pharmaceuticals Corporation, Niemcy
Badanie II fazy oceniające skuteczność temsyrolimusu i bewacyzumabu u chorych na nowotwory miejscowo zaawansowane, nawrotowe, progresywne lub z przerzutami: raka trzonu macicy, raka jajnika, raka wątrobowokomórkowego, wyspiaka trzustki lub rakowiaka (zakończono nabór uczestników poza chorymi na wyspiaka trzustki)	II	Zaawansowany wyspiak trzustki	Mayo Clinic Cancer Center



TABELA 4 cd.

Wybrane badania kliniczne oceniające skuteczność leków stosowanych układowo u chorych na dobrze zróżnicowane nowotwory neuroendokryne (NET): rakowiaka i NET trzustki			
Badanie	Faza badania	Podstawowe założenie	Główny ośrodek badawczy/sponsor
Badanie I fazy oceniające skuteczność cyksutumumabu, ewerolimusu i octanu oktreotydu o przedłużonym czasie uwalniania u chorych na zaawansowane złośliwe NET o niskim lub średnim stopniu zróżnicowania	I	Złośliwe NET o niskim lub średnim stopniu zróżnicowania	M. D. Anderson Cancer Center na University of Texas
Ewerolimus w połączeniu z oktreotydem LAR w leczeniu chorych na zaawansowane NET przewodu pokarmowego	II	Progresywne, nieczynne hormonalnie, dobrze zróżnicowane zaawansowane NET przewodu pokarmowego	Grupo Espanol de Tumorem Neuroendocrinos
Ocena ewerolimusu w leczeniu chorych na nowo rozpoznane zaawansowane NET przewodu pokarmowego	II	Dobrze lub średnio zróżnicowane zaawansowane (z przerzutami lub nieresekcyjne) NET przewodu pokarmowego lub trzustki	Hellenic Cooperative Oncology Group
Bezpieczeństwo i skuteczność RAD001 u Chińczyków chorych na zaawansowane NET płuca	I	Zaawansowane rakowiaki nowo rozpoznane lub ulegające progresji po leczeniu pierwszej linii	Novartis Pharmaceuticals Corp
3-ramienne badanie oceniające pasyreotyd LAR/ewerolimus stosowane wyłącznie lub w skojarzeniu u chorych na NET płuca/grasicy*	II	Dobrze zróżnicowane złośliwe NET płuca lub grasicy	Novartis Pharmaceuticals Corp
RAMSETE: RAD001 w zaawansowanych lub z przerzutami bezobjawowych NET w Europie	II	Progresywne, nieczynne hormonalnie NET położone poza trzustką, o niskim lub średnim stopniu zróżnicowania	Novartis
Skuteczność ewerolimusu w monoterapii lub skojarzonego z pasyreotydem LAR u chorych na zaawansowane NET trzustki (COOPERATE-2)	II	Progresywne NET trzustki	Novartis Pharmaceuticals Corp
Skuteczność i bezpieczeństwo BEZ235 w porównaniu z ewerolimusem u chorych na zaawansowane NET trzustki*	II	Progresywne NET trzustki	Novartis Pharmaceuticals Corp
BEZ235 badanie II fazy z udziałem chorych na zaawansowane NET trzustki po niepowodzeniu leczenia inhibitorami mTOR*	II	NET trzustki odporne na działanie inhibitorów mTOR	Novartis Pharmaceuticals Corp
<b>Inne</b>			
Kabozantynib u chorych na zaawansowane NET trzustki i rakowiaki*	II	Rakowiaki lub NET trzustki, chorzy na NET trzustki leczeni wcześniej inhibitorem VEGF	Massachusetts General Hospital
Badanie biologiczne oceniające wpływ resweratrolu na szlak przekazywania sygnałów Notch-1 u chorych na NET przewodu pokarmowego o niskim stopniu zróżnicowania		NET o niskim stopniu zróżnicowania	University of Wisconsin Paul. P. Carbone Comprehensive Cancer Center
Badanie I fazy oceniające wirus Seneca Valley 001 (NTX-010) w połączeniu z cyklofosfamidem lub bez niego u dzieci z opornym na leczenie nerwiakiem niedojrzałym (neuroblastoma), mięśniakomięsakiem prążkowanym (rhabdomyosarcoma) lub rzadkie guzy z cechami NET	I	Potwierdzone histologicznie rozpoznanie jednego z następujących nowotworów: nerwiaka niedojrzałego, mięśniakomięsaka prążkowanego, guza Wilmsa, glejaka siatkówki (retinoblastoma), raka kory nadnercza, rakowiaka (wiek 3-21 lat)	Children's Oncology Group
YF476 u chorych na rakowiaki typu II żołądka w przebiegu zespołu Zollingera-Ellisona	II	Chorzy z zespołem Zollingera-Ellisona i rakowiakami typu II żołądka albo komórkami przednowotworowymi (wielkość i liczba rakowiaków typu II żołądka)	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases

\* Badanie zarejestrowano, ale jeszcze go nie rozpoczęto.

† Zakończono nabór uczestników.

Źródło: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search> (10/2012).

VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń.

towaniem badań klinicznych z pewnością ułatwią opracowanie nowych strategii terapeutycznych i wskazanie markerów predykcyjnych pozwalających dobrać metodę postępowania dla każdego z chorych.

#### SYSTEMOWE LECZENIE CHORYCH NA NET TRZUSTKI

Inaczej niż w przypadku rakowiaków, w ostatnich latach nastąpił wyraźny postęp we wprowadzaniu nowych metod leczenia chorych na NET trzustki. W 2011 r. zarejestrowano ewerolimus i sunitynib do stosowania w monoterapii u chorych na postępujące NET trzustki. Sunitynib jest doustnym inhibitorem kinazy tyrozynowej hamującym różne kinazy, w tym receptory 1 i 2 VEGF, receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR- $\alpha$  i - $\beta$ ), receptor 1 czynnika stymulującego kolonie oraz Flt-3 i RET.<sup>69</sup> Nabór uczestników badania III fazy wstrzymano przed zaplanowaną wcześniej analizą skuteczności, ponieważ wyniki uzyskane u dotychczas włączonych chorych sugerowały, że sunitynib poprawia PFS chorób na postępujące NET trzustki (11,4 miesiąca po leczeniu sunitynibem *vs* 5,5 po stosowaniu placebo, iloraz zagrożeń 0,42, 95% przedział ufności 0,26-0,66,  $p < 0,001$ ).<sup>70</sup> Lek działa głównie cytostatycznie, a obiektywna odpowiedź na jego stosowanie wyniosła zaledwie 9,3% (w porównaniu z 0% w grupie placebo). Tolerancja leczenia była na ogół dobra, a główne działania niepożądane to biegunka, nudności, wymioty, osłabienie i zmęczenie. Leczenie nie wpływało niekorzystnie na jakość życia chorych. Ostatnie dane dotyczące przeżycia nie są jeszcze dostępne, ale najnowsza analiza nie wykazała znamiennej różnicy w przeżyciu między dwoma ramionami badania (chorzy z grupy placebo mogli otrzymać sunitynib, jeśli stwierdzono u nich progresję nowotworu).<sup>71</sup>

W badaniu III fazy przeprowadzonym z udziałem chorych na postępujące NET trzustki (RADIANT-3) porównywano skuteczność inhibitora mTOR, ewerolimusu, ze skutecznością placebo.<sup>72</sup> Leczenie ewerolimusem znamienne poprawiało PFS (11,6 *vs* 4,6 miesiąca, iloraz zagrożeń 0,35,  $p < 0,0001$  na podstawie testu logarytmicznego rang [log-rank]), nie poprawiało natomiast przeżycia całkowitego (biorąc pod uwagę zaburzenie analizy przeżycia przez założenie możliwości skrzyżowania grup w projekcie badania). Podobnie jak po leczeniu sunitynibem, odsetek odpowiedzi radiologicznych był niewielki, natomiast lek był stosunkowo dobrze tolerowany. Od czasu rejestracji w 2011 r. oba leki znalazły zastosowanie w leczeniu chorych na postępujące NET trzustki. Nie określono jednak optymalnej sekwencji ich podawania ani konkretnych korzyści wynikających ze stosowania każdego z nich u chorych

na nowotwór oporny na leczenie. Nie wyodrębniono też biologicznych markerów pozwalających przewidzieć odpowiedź, udowodniono natomiast znaczenie sekwencjonowania terapii i wyboru jednego z dwóch leków. Co ważne, wyniki badania Jiao i wsp. sugerują, że tylko u niewielu chorych na NET trzustki w komórkach nowotworu występują mutacje na szlaku przemian mTOR.<sup>31</sup> Nie wiadomo na razie, jakie jest prawdopodobieństwo odpowiedzi takich nowotworów na działanie ewerolimusu. Uwzględniając niedawne potwierdzenie znaczenia mTOR i VEGF jako punktów uchwytu w leczeniu chorych na NET trzustki, z zainteresowaniem oczekuje się wyników badania Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 80701 (badanie II fazy oceniające skuteczność ewerolimusu stosowanego wyłącznie lub z bewacyzumabem u chorych na NET trzustki) (tab. 4).

Rozpoczęto wiele badań oceniających inne metody leczenia (tab. 2 i 4). Z nadzieją oczekuje się wyników badania CLARINET, które powinno wyjaśnić przeciwnowotworową skuteczność analogów SST (lanreotydu) u chorych na NET trzustki. Nie do końca poznano również rolę PRRT oraz postępowania ukierunkowanego na wątrobę i nie przeprowadzono dotychczas prospektywnych randomizowanych badań oceniających te metody. Wiele kontrowersji budzi optymalny schemat chemioterapii dla chorych na NET trzustki. Badano wiele leków, przeznaczonych zazwyczaj dla chorych na nowotwory o dużej masie lub wykazujących inne cechy sprawiające, że ich regresja byłaby pożądana. Przedmiotem burzliwej dyskusji stała się terapia oparta na streptozotocynie, którą zarejestrowano do leczenia chorych na NET trzustki, przynosząca w niektórych badaniach zaledwie 6% odpowiedzi.<sup>73,74</sup> Kouvaraki i wsp. przedstawili wyniki retrospektywnego badania, w którym oceniano trójlekowy schemat chemioterapii (streptozotocyna, 5-fluorouracyl i doksorubicyna). W grupie 84 chorych uzyskali 39% odpowiedzi.<sup>75</sup> Nieco później zwrócono uwagę na schematy oparte na temozolomidzie, kierując się wynikami kilku niewielkich badań prospektywnych i retrospektywnych, podczas których wykorzystywano różne skojarzenia leków, dawki i schematy podawania. W większości badań prospektywnych u chorych na NET trzustki uzyskiwano odpowiedzi rzędu 30-45%.<sup>76-78</sup> Strosberg i wsp. opisali odpowiedź u 70% chorych otrzymujących w pierwszej linii leczenia kapecytabinę z temozolomidem (są to wyniki oparte na danych retrospektywnych).<sup>79</sup> Brakuje danych pochodzących z badań randomizowanych, ale powstają projekty kilku takich badań, a inne już rozpoczęto (tab. 4). Zaplanowano też przeprowadzenie badań oceniających potencjalną wartość predykcyjną metylotransferazy O6-metyloguaninowej DNA (O6-methylguanine DNA methyltransferase, MGMT) u chorych leczonych temozolomidem.<sup>78,80</sup>

TABELA 5

Wybrane badania kliniczne oceniające skuteczność terapii ukierunkowanej na wątrobę u chorych na nowotwory neuroendokrynne (NET)		
Badanie	Podstawowe założenie	Główny ośrodek badawczy/sponsor
Najlepsza metoda leczenia chorych na NET (miejscowe leczenie ablacyjne, np. TACE lub SIRT, wycięcie chirurgiczne oraz RFA z terapią znakowanymi peptydami ukierunkowaną na receptor peptydowy)	Zaawansowane NET w I/II stopniu złośliwości	Zentralklinik Bad Berka, Niemcy
Neoadiuwantowa radioterapia za pośrednictwem receptora peptydowego z użyciem lutetu <sup>177</sup> poprzedzająca przeszczepienie wątroby z intencją wyleczenia u chorych na NET z przerzutami do wątroby (NEO-LEBE)	NET o niskim lub pośrednim stopniu złośliwości u chorych z nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby, będących kandydatami do przeszczepienia wątroby	Universitaets – Kinderklinik, Niemcy
Mikrosfery z doksorubicyną w leczeniu chorych na NET z nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby	Rozpoznanie przerzutów NET do wątroby nienadających się do leczenia radykalnego (np. resekcji lub przeszczepienia wątroby)	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center w Johns Hopkins National Cancer Institute

Źródło: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search> (10/2012).

TACE – chemoembolizacja przez tętniczą, SIRT – wybiórcza radioterapia wewnętrzna, RFA – ablacja falami o częstotliwości radiowej.

#### LECZENIE REGIONALNE CHORYCH NA NET

Chirurgiczne wycięcie zmiany często prowadzi do wyleczenia chorych na miejscowo zaawansowane do- brze zróżnicowane NET, natomiast znaczenie operacji w leczeniu chorych na nowotwór bardziej zaawansowany nadal budzi kontrowersje. Wycięcie pierwotnego ogniska nowotworu u chorych z przerzutami może poprawić przeżycie całkowite, zwłaszcza chorych na nowotwory jelita cienkiego.<sup>81,82</sup> Brakuje jednak potwierdzenia tego spostrzeżenia w badaniach randomizowanych. Zakwalifikowanie do operacji chorych bez objawów zależy głównie od chorobowości powodowanej przez planowany zabieg oraz od przebiegu nowotworu.

U chorych na nowotwór stosunkowo stabilny często rozważa się również wskazania do resekcji lub paliatywnego zmniejszenia masy przerzutów w wątrobie.<sup>83</sup> Nie przeprowadzono randomizowanych badań z grupą kontrolną, dostępne dane sugerują jednak możliwość złagodzenia objawów wywołanych działaniem hormonów oraz poprawienia przeżycia całkowitego w starannie dobranej grupie chorych.<sup>84</sup> Co jednak ważne, pojawia się coraz więcej danych świadczących, że resekcje R0 nie przynoszą wyleczenia, ponieważ u 99% tak operowanych chorych następuje nawrót nowotworu w ciągu 10 lat.<sup>84</sup> Mimo tak dużego ryzyka nawrotu nie zgromadzono wystarczająco przekonujących dowodów na przydatność zastosowania jakiegokolwiek leczenia adiuwantowego po resekcji.

Powszechnie wykorzystuje się również inne metody leczenia ukierunkowane na wątrobę, np. embolizację

tętnicy wątrobowej (hepatic arterial embolization, HAE) lub chemoembolizację tętnicy wątrobowej (hepatic arterial chemoembolization, HAC). Ostatnio skupiono się na wybiórczej radioterapii wewnętrznej (selective internal radiation therapy, SIRT) z użyciem mikrosfer znakowanych <sup>90</sup>Y.<sup>85,86</sup> Leczenie to jest całkiem dobrze tolerowane, a odsetek odpowiedzi radiologicznych przekracza 50%.<sup>87</sup> Nie przeprowadzono randomizowanych badań, nie wiadomo zatem, na ile korzystna jest metoda SIRT w porównaniu z ablacją, HAE lub HAC (tab. 5). Kolejnym badanym zagadnieniem jest zastosowanie leków o ukierunkowanym działaniu w uzupełnieniu leczenia ukierunkowanego na wątrobę. Ostatecznie zagrożenia i korzyści interwencji chirurgicznej i innych działań ukierunkowanych na wątrobę wymagają starannego wyważenia, a plan postępowania należy dostosować do każdego z chorych, w zależności od przebiegu nowotworu, występowania objawów oraz możliwości leczenia systemowego. Konieczne jest przeprowadzenie badań określających ostatecznie rolę terapii ukierunkowanej na wątrobę w porównaniu z rolą terapii systemowej.

#### POSTĘPY DOTYCZĄCE RZADKO WYSTĘPUJĄCYCH NET

Dawniej leczenie chorych na zaawansowanego MTC było wyjątkowo trudne z uwagi na właściwą temu nowotworowi oporność na chemioterapię.<sup>88</sup> Ostatnio jednak zwrócono większą uwagę na znaną zależność między mutacją genu *RET* a MTC i zaczęto oceniać przydatność receptora RET kinazy tyrozynowej jako

punktu uchwytu działania leków.<sup>89</sup> Ponad 3000 chorych na MTC z przerzutami przydzielono losowo do grupy otrzymującej wandetanib (doustny inhibitor kinazy tyrozynowej [tyrosine kinase inhibitor, TKI], dla którego działaniem punktami uchwytu są RET, receptor VEGF [VEGFR] oraz receptor naskórkowego czynnika wzrostu [epidermal growth factor receptor, EGFR]) lub do grupy placebo. W grupie badanej stwierdzono zmienną poprawę PFS (iloraz zagrożeń 0,46,  $p < 0,001$ ) oraz odsetków odpowiedzi (45 vs 13%,  $p < 0,001$ ), co sprawiło, że w kwietniu 2011 r. amerykańska Food and Drug Administration (FDA) zarejestrowała wandetanib do leczenia chorych na MTC z przerzutami. Nie opracowano wprawdzie ostatecznych wniosków, wydaje się jednak, że wandetanib jest skuteczniejszy u chorych ze sporadycznymi lub zarodkowymi mutacjami genu *RET*. Trwają badania oceniające zastosowanie innych TKI u chorych na ten nowotwór.<sup>88,90,91</sup> Ostatnio FDA zarejestrowała kabozantani, który spowodował poprawę PFS u chorych na postępującego MTC.<sup>90</sup> Skuteczność tych leków w porównaniu ze skutecznością wandetanibu, a także u chorych, u których terapia wandetanibem zawiodła, pozostaje nieznaną. Nie wiadomo też, czy wandetanib może być przydatny w leczeniu chorych na guzy chromochłonne lub przyzwojaki cechujące się mutacjami genu *RET*. W leczeniu chorych na guzy chromochłonne, przyzwojaki i MTC zainteresowanie budzą też inhibitory szlaku przemian mTOR lub szlaku przekazywania sygnałów VEGF (tab. 6).

Raki kory nadnercza wywodzą się z części nadnercza wytwarzającej hormony steroidowe. Ostatnie postępy diagnostyczne, w tym dotyczące barwień immunohistochemicznych, umożliwiają odróżnienie ACC od raka nerkowokomórkowego, guza chromochłonnego nadnercza, przyzwojaków i innych nowotworów.<sup>92,93</sup> Coraz więcej dowodów świadczy, że nowotwory złośliwe kory nadnercza są silniej metylowane niż prawidłowa kora nadnercza oraz powstałe w niej nowotwory łagodne. Różnice w profilach metylacji ułatwiają też odróżnienie pierwotnych guzów łagodnych od nowotworów złośliwych kory nadnercza.<sup>94</sup>

W leczeniu chorych na ACC nie wprowadzono większych zmian w ostatnich kilku latach. Podstawą terapii chorych na zaawansowany nowotwór nadal jest mitotan. Ostatnio opublikowano długo oczekiwane wyniki badania FIRM-ACT (First International Randomized trial in locally advanced Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment).<sup>62</sup> Było to randomizowane badanie III fazy przeprowadzone z udziałem chorych na zaawansowanego ACC, których przydzielono do grupy otrzymującej mitotan z etopozydem, dokсорubicyną i cisplatiną (EDP) lub do grupy mitotanu ze streptozotocyną. Chorym z progresją nowotworu proponowano przeniesienie do grupy schematu alternatywnego, poda-

wanego wówczas jako leczenie drugiej linii. W pierwszej linii leczenia u chorych otrzymujących mitotan z EDP stwierdzono wydłużenie PFS (5,0 vs 2,1 miesiąca, iloraz zagrożeń 0,55, 95% przedział ufności 0,43-0,69,  $p < 0,001$ ) oraz większy odsetek odpowiedzi (23,2 vs 9,2%,  $p < 0,001$ ) niż w grupie otrzymującej mitotan ze streptozotocyną. Nie obserwowano różnic w przeżyciu całkowitym, które było głównym punktem końcowym badania. Co ważne, częstość występowania poważnych działań niepożądanych nie różniła się między grupami, co zachęca do rozważenia zastosowania mitotanu z EDP w leczeniu wybranej grupy chorych.

Pilnie potrzebne są strategie leczenia uzupełniającego chorych na ACC, nic dziwnego zatem, że terapie o ukierunkowanym działaniu budzą coraz większe zainteresowanie (tab. 7). Trwa kilka badań oceniających przydatność leków o działaniu ukierunkowanym na szlak przekazywania sygnałów IGF-1R. Badane są również leki, których celami działania są inne kinazy tyrozynowe (w tym VEGFR oraz receptor czynnika wzrostu fibroblastów [fibroblast growth factor receptor, FGFR]) oraz szlak przekazywania sygnałów mTOR.<sup>95,96</sup>

#### NOWOTWORY NEUROENDOKRYNNE O WYSOKIM STOPNIU ZŁOŚLIWOŚCI

Mimo dokonanych w ostatnich kilku latach postępów w leczeniu chorych na dobrze zróżnicowane NET, terapia chorych na HGNEC umiejscowione poza płucami pozostaje suboptymalna. Tacy chorzy zwykle mają przerzuty w chwili zgłoszenia się do lekarza, a mediana czasu ich przeżycia jest krótka.<sup>97,98</sup> Postęp zakłóca kilka czynników, przede wszystkim rzadkość występowania tego schorzenia, możliwość różnic w uzyskiwanych wynikach w zależności od narządu oraz stosunkowo szybki przebieg nowotworu utrudniający włączanie chorych do badań klinicznych (np. chory nie spełnia kryteriów włączenia z powodu schyłkowej niewydolności narządu, złego stanu ogólnego lub konieczności natychmiastowego rozpoczęcia leczenia). Podstawą leczenia chorych na nowotwory zaawansowane miejscowo oraz chorych z przerzutami jest chemioterapia oparta na pochodnych platyny. W wybranej grupie chorych pewną rolę mogą odgrywać resekcja guza lub radioterapia, ale nawet wówczas, gdy nowotwór jest wyraźnie ograniczony do narządu, nie można wykluczyć jego rozsiewu w przyszłości.<sup>98</sup>

Co ciekawe, chociaż HGNEC uznaje się zwykle za agresywną grupę NET, zgromadzone ostatnio dane sugerują, że guzy te mogą bardziej przypominać źle zróżnicowane raki niż dobrze zróżnicowane NET, co mogłoby przemawiać za ich pochodzeniem innym niż neuroendokrynnym.<sup>99</sup> W opublikowanym niedawno doniesieniu

TABELA 6

Wybrane badania kliniczne oceniające leczenie chorych na guz chromochłonny, przyzwojaka i raka rdzeniastego tarczycy			
Badanie	Faza badania	Podstawowe założenie	Główny ośrodek badawczy/sponsor
RAD001 w guzie chromochłonnym lub rakowiaku nieczynnym hormonalnie	II	Progresywny guz chromochłonny lub pozanadnerczowy przyzwojak albo rakowiak	Seoul National University Hospital
Badanie II fazy oceniające chlorowodorek pazopanibu w zaawansowanym progresywnym złośliwym guzie chromochłonnym lub przyzwojaku	II	Złośliwy wydzielający lub niewydzielający guz chromochłonny albo przyzwojak, nieresekcyjny	Mayo Clinic Cancer Center
Pierwsze międzynarodowe randomizowane badanie dotyczące złośliwego guza chromochłonnego i przyzwojaka: FIRSTMAPP (sunitynib)	II	Progresywny złośliwy guz chromochłonny i przyzwojak	Institut Gustave Roussy, Institut National du Cancer, ENSAT-CANCER European Network for the Study of Arenal Tumours
Metajodobenzylguanidyna znakowana jodem 131 w leczeniu chorych z nawrotem, progresją lub opornością nerwiakowłóknia albo złośliwy guz chromochłonny bądź przyzwojak	II	Nawrotowy, progresywny lub oporny na leczenie nerwiakowłóknia albo złośliwy guz chromochłonny bądź przyzwojak	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Ocena leczenia sunitynibem chorych z nawrotem przyzwojaka/guza chromochłonnego	II	Zaawansowany złośliwy przyzwojak lub guz chromochłonny	Toronto Western Hospital, Pfizer Inc
Porównanie skuteczności dwóch dawek wandetanibu u chorych na zaawansowanego MTC	IV	Zaawansowany MTC	Astra Zeneca
Wandetanib w leczeniu dzieci i nastolatków z MTC	I/II	MTC nieresekcyjny lub z przerzutami	National Cancer Institute
Ocena bezpieczeństwa i tolerancji wandetanibu u Japończyków z MTC	II	Zaawansowany MTC z przerzutami	Astra Zeneca
Lit w leczeniu chorych na MTC	II	MTC zaawansowany lub z przerzutami	University of Wisconsin
Pazopanib w leczeniu chorych na MTC	II	MTC zaawansowany lub z przerzutami	National Cancer Institute
LBH589 w leczeniu chorych na MTC z przerzutami	II	MTC z przerzutami lub zróżnicowany rak tarczycy	University of Wisconsin/Novartis
Ewerolimus w leczeniu chorych na raka tarczycy progresywnego, nawrotowego, nieresekcyjnego lub z przerzutami	II	Zróżnicowany rak tarczycy (w tym MTC)	Leiden University Medical Center
Pasyreotyd i ewerolimus w leczeniu chorych na opornego na jod promieniotwórczy zróżnicowanego raka tarczycy lub MTC	II	Progresywny nowotwór oporny na działanie jodu promieniotwórczego	Winship Cancer Institute of Emory University/Novartis
SOMN230 w monoterapii lub w połączeniu z ewerolimusem u chorych na MTC	II	Progresywny MTC	Federico II University Medical Center

Źródło: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search> (10/2012).

FIRSTMAPP – First International Randomized Study in Malignant Progressive Pheochromocytoma and Paraganglioma, MTC – rak rdzeniasty tarczycy.

potwierdzono pochodzenie HGNEC od prekursorowej komórki macierzystej. Zasugerowano przy tym, że ekspresja nestyny, białka filamentu pośredniego klasy VI występującego w komórkach macierzystych/progenitorowych w trakcie rozwoju ośrodkowego układu nerwowego, może mieć wartość rokowniczą u chorych na raka wielkokomórkowego neuroendokrynnego płuca.<sup>100</sup> Przydatność tych spostrzeżeń u chorych na nowotwory wywodzące się spoza płuca pozostaje nieznana.

Scharakteryzowanie patogenezы i molekularnych cech HGNEC oraz wyłonienie dodatkowych punktów uchwytu leków o ukierunkowanym działaniu wymaga przeprowadzenia dodatkowych badań. Nie opracowano dotychczas żadnych standardowych metod leczenia drugiej ani dalszych linii.<sup>98</sup> Zazwyczaj wykorzystuje się schematy stosowane u chorych na drobnokomórkowego raka płuca, ale zgromadzone ostatnio dane sugerują aktywność schematów opartych na temozolomidzie.<sup>101</sup>

TABELA 7

Wybrane badania kliniczne oceniające leczenie chorych na raka kory nadnercza (ACC)			
Badanie	Faza badania	Założenie	Główny ośrodek badawczy/sponsor
<b>Badanie kliniczne</b>			
Badanie kliniczne oceniające dowitynib w pierwszej linii leczenia nieresekcyjnego ACC zaawansowanego miejscowo lub z przerzutami*	II	Zaawansowany ACC	PhaseSpanish Oncology Genito-Urinary Group
Badanie OSI-906 z udziałem chorych na ACC zaawansowanego miejscowo lub z przerzutami (GALACCTIC)*	III	Chorzy leczeni wcześniej z powodu ACC	Astellas Pharma Inc
Mitotan w monoterapii lub w połączeniu z IMC-A12 w leczeniu chorych na nieresekcyjnego ACC nawrotowego, z przerzutami lub pierwotnego*	II	Nieresekcyjny ACC nawrotowy, miejscowo zaawansowany lub z przerzutami	University of Chicago, NCI
Badanie II fazy z użyciem aksytynibu i oceną szlaku przemian VEGF u chorych na ACC z przerzutami, nawrotowego lub pierwotnego nieresekcyjnego	II	ACC nieodpowiadający na leczenie metodami standardowymi	NCI
Skuteczność adiuwantowego leczenia mitotaniem (ADIUVO)		ACC obciążony małym lub pośrednim ryzykiem nawrotu	University of Turin, Włochy
Chemioterapia oparta na cisplatynie lub operacja w leczeniu młodych chorych na ACC	III	Nowo rozpoznany ACC u chorych w wieku do 21 lat	Children's Oncology Group/NCI
<b>Rozpoznawanie/monitorowanie</b>			
Badanie poświęcone guzom nadnercza		Guzy nadnerczy rozpoznane w wykonanych wcześniej badaniach obrazowych lub biochemicznych badaniach wydzielania hormonów	NIH – Warren Grant Magnuson Clinical Center
Niemiecki rejestr ACC		ACC rozpoznane lub leczone w Niemczech	Uniwersytet w Wuerzburgu
Badanie genów w próbkach pobranych od młodych chorych z guzem nadnercza†		ACC u chorych w wieku do 21 lat	Children's Oncology Group

\* Badanie aktywne, ale nie rozpoczęto jeszcze naboru uczestników.

† Badanie trwa, nie zakończono naboru uczestników.

Źródło: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search> (10/2012)

IMC-A12 – cyksutumumab.

Nie wiadomo, jaką rolę w terapii chorych na HGNEC pełnią leki o ukierunkowanym działaniu.

#### POSTĘPY W OBRAZOWANIU NET

Nowotwory neuroendokrynne trudno uwidocznić w konwencjonalnych badaniach przekrojowego obrazowania narządów.<sup>67</sup> Dowodzą tego skutki weryfikacji informacji dotyczących rakowiaka uzyskane w trakcie badania RADIANT-2.<sup>66</sup> Sprostowano ustalone przez badaczy w ośrodkach lokalnych przedwczesne rozpoznania progresji (na podstawie oceny w ośrodku centralnym), co spowodowało zmniejszenie liczby zda-

zeń i utratę mocy badania. W połączeniu ze znanymi ograniczeniami innych metod obrazowania narządów (np. scyntygrafii z użyciem oktreotydu znakowanego <sup>111</sup>In-DTPA) wyniki te przyczyniły się do podjęcia wysiłków zmierzających do opracowania nowych metod obrazowania cechujących się większą czułością i swoistością.<sup>102</sup>

W celu uwidocznienia NET rutynowo wykorzystuje się tomografię komputerową (TK). Wartość tego badania wykonywanego bez podania środka cieniującego jest ograniczona, gdy ocenia się zmiany w wątrobie. Są one lepiej widoczne jako obszary wzmocnienia kontrastowego lub bogatszego unaczynienia na obrazach uzyskanych we wczesnej i późnej fazie tętnicznej.<sup>103</sup>

TABELA 8

Wybrane badania oceniające obrazowanie nowotworów neuroendokrynych (NET)		
Tytuł badania	Podstawowe założenie	Główny ośrodek badawczy/sponsor
The Reproducibility of Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging for Neuroendocrine Tumor Liver Metastases	Dobrze zróżnicowane NET wywodzące się z przewodu pokarmowego lub trzustki	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Natural History and Management of Pancreatic Lesions in Von Hippel-Lindau Disease	Chorzy w wieku $\geq 12$ lat, u których rozpoznano VHL	National Cancer Institute
$^{68}\text{Ga}$ -Labeled Octreotide Analogues PET in Duodenal-Pancreatic Neuroendocrine Tumours*	NET dwunastnicy-trzustki	Arcispedale S. Maria Nouva
$^{123}\text{I}$ -MIBG Scintigraphy in Patients Being Evaluated for Neuroendocrine Tumors*	Kliniczne wskazania do obrazowania z użyciem $^{123}\text{I}$ -MIBG w celu oceny występowania NET, ich zasięgu i stopnia zaawansowania	Vancouver Coast Health
$^{11}\text{C}$ -Acetate PET/CT Non-FDG-Avid Tumors	Nowo rozpoznane guzy (w tym NET) często niewychwytyjące lub słabo wychwytyjące FDG	Tel-Aviv Sourasky Medical Center, Izrael
$^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC-PET Imaging of Neuroendocrine Tumors	NET	Hadassah University Hospital, Izrael

\* Badanie zarejestrowane, nieaktywne.

Źródło: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search> (10/2012).

VHL – zespół von Hippel-Lindaua, PET – pozytonowa tomografia emisyjna, MIBG – metajodobenzylguanidyna, FDG – fluorodeoksyglukoza, DOTA – kwas dodekanotetraoctowy.

Ostatnie postępy w obrazowaniu narządów polegają na zastosowaniu wielorzędowej TK, pozwalającej na ich dobre uwidocznienie w fazie tętnicznej. Możliwość uzyskiwania obrazów w wielu fazach (wczesnej i późnej fazie tętnicznej oraz fazie przepływu przez żyłę wrotną) zwiększa czułość obrazowania wątroby i trzustki, dzięki czemu wielorzędowa TK stała się badaniem standardowym.<sup>104,105</sup>

Inną cenną metodą rozpoznawania NET i określania ich stopnia zaawansowania jest rezonans magnetyczny (MR). Badanie wykonuje się po podaniu środka cieniującego, dynamicznie, z uzupełnieniem obrazami opóźnionymi.<sup>102,105</sup> Dzięki prawidłowemu przeprowadzeniu MR można nawet lepiej uwidocznić przerzuty w wątrobie niż za pomocą TK. Nową techniką pozwalającą na rozpoznanie i scharakteryzowanie zmian jest obrazowanie dyfuzyjne.<sup>106</sup> W jednym z opublikowanych ostatnio badań zasugerowano, że widoczne cechy dyfuzji (apparent diffusion characteristic, ADC) można wykorzystać w celu odróżnienia NET dobrze zróżnicowanych od źle zróżnicowanych.<sup>107</sup>

Największe nadzieje na postęp w najbliższej przyszłości budzi funkcjonalne obrazowanie narządów. Od lat główną metodą obrazowania NET była scyntygrafia z użyciem oktreotydu znakowanego  $^{111}\text{In}$ -DTPA.<sup>56,108</sup>

Skojarzenie konwencjonalnego obrazowania z tomografią emisyjną pojedynczego fotonu (single-photon emission computerized tomography, SPECT) pozwala na lepsze określenie anatomicznego położenia zmiany, zwłaszcza jeśli obrazowanie SPECT-TK jest hybrydowe.<sup>109</sup> Wartość scyntygrafii z użyciem oktreotydu jest jednak ograniczona zależnością od ekspresji SSTR-2, wychwytywaniem radioznacznika przez nowotwory inne niż NET oraz wiązaniem się go z tkankami prawidłowymi.<sup>110</sup> Dalsze udoskonalenie obrazowania funkcjonalnego opartego na użyciu analogów SST będzie prawdopodobnie związane z wykorzystaniem nowszych analogów cechujących się większą powinowatością do SSTR-2 lub szerszym zakresem powinowatości.<sup>56,111</sup> Badane są również nowe związki chelatujące (np. kwas dodekanotetraoctowy, DOTA), częściowo dlatego, że są bardziej stabilne i można je stosować w połączeniu z innymi radioznacznikami (np.  $^{90}\text{Y}$  lub  $^{177}\text{Lu}$ ) w obrazowaniu narządów metodą PET oraz podczas PRRT (tab. 8).

Przydatność tradycyjnego badania metodą PET z użyciem  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoksyglukozy w ocenie dobrze zróżnicowanych NET jest ograniczona, warto jednak rozważyć jego wykonanie u chorych z ujemnym wynikiem scyntygrafii z oktreotydem znakowanym  $^{111}\text{In}$

oraz u chorych z guzami cechującymi się wysokim wskaźnikiem proliferacji Ki67.<sup>112</sup> Zainteresowaniem cieszy się również obrazowanie metodą PET z użyciem <sup>18</sup>F-fluoro-L-tymidyny (<sup>18</sup>F-flt) pozwalającą na ocenę proliferacji komórek nowotworu (syntezy DNA). Przydatność tej metody ogranicza jednak fakt, że wartość wskaźnika proliferacji wielu dobrze zróżnicowanych NET jest mniejsza od poziomu wykrywalności.<sup>113</sup>

Duże zainteresowanie budzi wykorzystanie analogów SST znakowanych galem 68 w rozpoznawaniu NET (tab. 8). Analogi te nie są jeszcze powszechnie dostępne w Stanach Zjednoczonych. W porównaniu z tradycyjną scyntyografią z oktreotydem <sup>111</sup>In-DTPA pozwalają one na uzyskanie obrazów PET o lepszej jakości, ale również skracają czas trwania badania i zmniejszają ekspozycję na działanie promieniowania.<sup>110,114</sup> Dalsze udoskonalenie funkcjonalnego obrazowania NET będzie prawdopodobnie związane z opracowywaniem nowych związków wykorzystywanych podczas badania, w tym związków opartych na prekursorach serotoniny i amin katecholowych.<sup>115,116</sup>

#### POSTĘPOWANIE WSPOMAGAJĄCE

W kolejnych latach osiągnano coraz większą zdolność łagodzenia objawów wywoływanych przez NET. Przyczyniło się do tego zastosowanie analogów SST, udoskonalenie technik zmierzających do zmniejszania masy nowotworu oraz postęp w zrozumieniu biologii NET.<sup>117,118</sup> W postępowaniu z takimi chorymi standardowo uwzględnia się łagodzenie objawów powodowanych przez guz oraz objawów wywołanych działaniem hormonów. Należy też uwzględnić potencjalne działania niepożądane leczenia (takie jak nudności i zahamowanie czynności szpiku kostnego z powodu chemioterapii, nadciśnienie tętnicze i zmęczenie po stosowaniu sunitynibu, biegunki tłuszczowe wywoływane przez analogi SST oraz hiperlipidemia i ból w jamie ustnej po leczeniu ewerolimusem), zwłaszcza przewlekłego podawania leków, które są w dużej mierze cytostatyczne.<sup>70,72,119</sup>

U chorych na nowotwory czynne hormonalnie trzeba podjąć działania łagodzące ostre objawy wywołane przez hormony (takie jak biegunka, zaburzenia trawienia, hipoglikemia, hiperkalcemia), przede wszystkim za pomocą analogów SST.<sup>47,117,118</sup> Nie można zapominać o potencjalnych późnych następstwach nadmiaru hormonów i trzeba uwzględnić je w leczeniu (np. choroba serca z powodu nadmiaru serotoniny w przebiegu rakowiaka, niedobór witaminy B<sub>12</sub> z powodu przewlekłego leczenia mającego na celu utrzymanie achlorhydrii, niewydolność trzustki z powodu przyjmowania oktreotydu).<sup>119-121</sup> Trzeba dołożyć starań, by określić czynniki wyzwalające objawy związane

z działaniem hormonów (np. wysiłek fizyczny lub zbyt rzadkie spożywanie posiłków przez chorych z nadmiarem insuliny, spożywanie niektórych pokarmów oraz stres u chorych z nadmiarem serotoniny).<sup>122</sup> Zwłaszcza chorzy na zespół rakowiaka wymagają ustalenia planu postępowania przez zespół złożony z wielu specjalistów (np. anestezjologa, onkologa, chirurga i kardiologa), by zapewnić właściwą opiekę w okresie okołoperacyjnym (np. uzupełnienie oktreotydu, koloidów) i zminimalizować ryzyko wystąpienia przełomu rakowiaka podczas planowej operacji.<sup>123-125</sup>

Dalsze postępy w leczeniu wspomagającym będą prawdopodobnie związane z opracowaniem nowych metod leczenia i zdolnością do znacznego zmniejszenia masy nowotworu. Na przykład u chorych na NET trzustki ewerolimus, poza tym, że ma działanie przeciwnowotworowe, łagodzi objawy wywołane nadmiarem insuliny.<sup>126</sup> Dokładna wartość leków o ukierunkowanym działaniu, PRRT oraz swoistych schematów chemioterapii nie została jeszcze dobrze określona, ale jest przedmiotem zainteresowania. Niektórzy chorzy z objawami odnoszą korzyść dzięki operacji zmniejszającej liczbę ognisk nowotworu w wątrobie, łagodzącej przez to również dolegliwości bólowe i objawy wywołane działaniem hormonów.<sup>127</sup> Niewykluczone zatem, że postępy w leczeniu ukierunkowanym na wątrobę (np. wybiórcza radioterapia wewnętrzna) przełożą się na złagodzenie objawów, wymaga to jednak potwierdzenia w randomizowanych badaniach. Interwencją chirurgiczną podjęta z powodu przewlekłej niedrożności lub niedokrwienia krezki w przebiegu pierwotnych NET jelita cienkiego poprawia też jakość życia, należy ją zatem rozważyć u chorych na nowotwór o potencjalnie powolnym przebiegu.<sup>128</sup>

Wśród leków zaprojektowanych specjalnie w celu łagodzenia objawów są badane nowe analogi SST oraz inhibitor hydroksylazy tryptofanu. Przykładem analogu SST o szerszym niż oktreotydu zakresie powinowatości jest pasyreotydu, którego skuteczność jest obecnie oceniana u chorych na nowotwór oporny na leczenie oktreotydem.<sup>55,129</sup> Trwają badania zmierzające do ustalenia, czy zmiany swoistości wiązania umożliwią lepsze opóźnienie objawów i poprawią profil skuteczności. Etiprat telotristatu (LX-166) jest nowym lekiem zaprojektowanym w celu hamowania hydroksylazy tryptofanu, kluczowego enzymu uczestniczącego w biosyntezie serotoniny. Wstępne wyniki sugerują, że lek przyswajalny w postaci doustnej może być aktywny u chorych z oporną na działanie oktreotydu biegunką występującą w przebiegu zespołu rakowiaka.<sup>130</sup> Zaplanowano ocenę tego leku w badaniu III fazy (tab. 3).

Wraz z opracowywaniem nowych leków przeciwnowotworowych ważne jest minimalizowanie działań niepożądanych terapii. U większości chorych na dobrze



zróżnicowane NET leczenie okazuje się w najlepszym wypadku leczeniem cytostatycznym, którego korzyści są dość skromne.<sup>54,66,70,131</sup> Jeśli zatem przeżycie ma trwać lata, należy rozważyć wybór leku, czas rozpoczęcia jego podawania oraz postępowanie wspomagające mające na celu zminimalizowanie działań niepożądanych wywołanych leczeniem.

#### PODSUMOWANIE

W ostatnich kilku latach można dostrzec wyraźne postępy na polu NET. Opracowano nowe metody obrazowania narządów, nowe leki o ukierunkowanym działaniu, mające na celu zarówno zwalczanie nowotworu, jak i opanowanie objawów. Włożono też wiele wysiłku w zrozumienie zmian genetycznych leżących u podstaw rozwoju nowotworów sporadycznych oraz występujących rodzinnie. Co ważne, poznano różne podtypy NET, co spowodowało wprowadzenie znaczących zmian w dotychczasowych schematach klasyfikacji tych nowotworów oraz w projektowaniu badań klinicznych. Wiele nowych strategii terapeutycznych jest przedmiotem badania (dotyczy one zwłaszcza rakowiaków i NET

trzustki), a w ostatnich dwóch latach zarejestrowano dwa nowe leki do leczenia chorych na postępujące NET trzustki (ewerolimus i sunitynib) oraz chorych na MTC (kabozantanib i wandetanib).

Mimo znaczących postępów w poznaniu zmian genetycznych występujących w przyzwojach i guzach chromochłonnych, osiągnięcia w leczeniu chorych na te nowotwory są niewielkie. Nie odnotowano też wyraźnych zmian w leczeniu chorych na NET o wysokim stopniu złośliwości ani na ACC. Trwają badania zmierzające do lepszego zrozumienia zdarzeń molekularnych odpowiadających za progresję nowotworu, co pozwoliłoby na uzyskanie lepszych wyników leczenia takich chorych.

#### PODZIĘKOWANIE

Autorka serdecznie dziękuje Pamelii Gonzales za pomoc w zredagowaniu tego artykułu.

© 2013 Elsevier Inc. All rights reserved. This article from *Seminars in Oncology* 2013,40:4-22 The Evolving Landscape of Neuroendocrine Tumors by Emily K. Bergsland is translated and reprinted with permission of Elsevier.

#### PIŚMIENNICTWO

- Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, et al. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *J Clin Oncol* 2002;20:2633-42.
- Edge S, Byrd D, Carducci M, et al. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
- Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010;39:707-12.
- Rindi G, Arnold R, Bosman F, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2010.
- Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007;451:757-62.
- Rindi G, Kloppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395-401.
- Shia J, Tang LH, Weiser MR, et al. Is non-small cell type high-grade neuroendocrine carcinoma of the tubular gastrointestinal tract a distinct disease entity? *Am J Surg Pathol* 2008;32:719-31.
- Jamali M, Chetty R. Predicting prognosis in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors: an overview and the value of Ki-67 immunostaining. *Endocr Pathol* 2008;19:282-8.
- Vilar E, Salazar R, Perez-Garcia J, et al. Chemotherapy and role of the proliferation marker Ki-67 in

- digestive neuroendocrine tumors. *Endocr Rel Cancer* 2007;14:221-32.
- Plockinger U, Rindi G, Arnold R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 2004;80:394-424.
- Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013;24:152-60.
- Yang Z, Tang LH, Klimstra DS. Effect of tumor heterogeneity on the assessment of Ki67 labeling index in well-differentiated neuroendocrine tumors metastatic to the liver: implications for prognostic stratification. *Am J Surg Pathol* 2011;35:853-60.
- Yang Z, Tang L, Klimstra D. How many needle core biopsies are needed to comfortably predict the histologic grade of metastatic well differentiated neuroendocrine tumors to the liver? *Mod Pathol* 2012;25:426A.
- Lin O, Olgac S, Green I, et al. Immunohistochemical staining of cytologic smears with MIB-1 helps distinguish low-grade from high-grade neuroendocrine neoplasms. *Am J Clin Pathol* 2003;120:209-16.
- Kloppel G, Rindi G, Perren A, et al. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010;456:595-7.
- Dolcetta-Capuzzo A, Villa V, Albarello L, et al. Gastroenteric neuroendocrine neoplasms classification: comparison of prognostic models. *Cancer* 2013;119:36-44.

- Capurso G, Festa S, Valente R, et al. Molecular pathology and genetics of pancreatic endocrine tumors. *J Mol Endocrinol* 2012;49:R37-50.
- Raue F, Frank-Raue K. Update multiple endocrine neoplasia type 2. *Fam Cancer* 2010;9:449-57.
- Agarwal SK, Guru SC, Heppner C, et al. Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. *Cell* 1999;96:143-52.
- Durbec P, Marcos-Gutierrez CV, Kilkenny C, et al. GDNF signalling through the Ret receptor tyrosine kinase. *Nature* 1996;381:789-93.
- Besset V, Scott RP, Ibanez CF. Signaling complexes and protein-protein interactions involved in the activation of the Ras and phosphatidylinositol 3-kinase pathways by the c-Ret receptor tyrosine kinase. *J Biol Chem* 2000;275:39159-66.
- Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 1996;276:1575-9.
- Randolph G, Maniar D. Medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer Control* 2000;7:252-61.
- Marsh D, Learoyd D, Andrew S, et al. Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44:249-57.
- Gimenez-Roqueplo A, Dahia P, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. *Horm Metab Res* 2012;44:328-33.
- Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003;361:2059-67.

27. Charlesworth M, Verbeke C, Falk G, et al. Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease? A systematic review and meta-synthesis of the literature. *J Gastrointest Surgery* 2012;16:1422–8.
28. Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O2 sensing and Cancer Nat Rev Cancer 2008;8:865–73.
29. Galan S, Kann P. Genetics and molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Epub ahead of print, 2012.
30. Johannessen CM, Johnson BW, Williams SM, et al. TORC1 is essential for NF1-associated malignancies. *Curr Biol* 2008;18:56–62.
31. Jiao Y, Shi C, Edil BH, et al. DAXX/ATRAX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 2011;331:1199–203.
32. Missiaglia E, Dalai I, Barbi S, et al. Pancreatic endocrine tumors: expression profiling evidences a role for AKT/mTOR pathway. *J Clin Oncol* 2010;28:245–55.
33. Rutter J, Winge DR, Schiffman JD. Succinate dehydrogenase—assembly, regulation and role in human disease. *Mitochondrion* 2010;10:393–401.
34. Burnichon N, Briere JJ, Libe R, et al. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet* 2010;19:3011–20.
35. Korpershoek E, Favier J, Gaal J, et al. SDHA immunohistochemistry detects germline SDHA gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1472–6.
36. Cervera A, Bayley J, Devilee R, et al. Inhibition of succinate dehydrogenase dysregulates histone modification in mammalian cells. *Mol Cancer* 2009;8:1–7.
37. Bardella C, Pollard R, Tomlinson I. SDH mutations in Cancer *Biochim Biophys Acta* 2011;1807:1432–43.
38. Gill AJ, Benn DE, Chou A, et al. Immunohistochemistry for SDHB triages genetic testing of SDHB, SDHC, and SDHD in paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. *Hum Pathol* 2010;41:805–14.
39. Kunst H, Rutten M, de Monnik J, et al. SDHAF2 (PGL2-SDH5) and hereditary head and neck paragangliomas. *Clin Cancer Res* 2011;17:247–54.
40. Sevilla M, Hermsen M, Weiss M, et al. Chromosomal changes in sporadic and familial head and neck paragangliomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140:724–9.
41. Ramundo V, Ercolino T, Faggiano A, et al. Genetic-clinical profile of subjects with apparently sporadic extra-adrenal paragangliomas. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012;3:1–5.
42. Cunningham JL, Diaz de Stahl T, Sjoblom T, et al. Common pathogenetic mechanism involving human chromosome 18 in familial and sporadic ileal carcinoid tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2011;50:82–94.
43. Kulke MH, Freed E, Chiang DY, et al. High-resolution analysis of genetic alterations in small bowel carcinoid tumors reveals areas of recurrent amplification and loss. *Genes Chromosomes Cancer* 2008;47:591–603.
44. Hemminki K, Li X. Familial carcinoid tumors and subsequent cancers: a nation-wide epidemiologic study from Sweden. *Int J Cancer* 2001;94:444–8.
45. Simon D, Hammer G. Adrenocortical stem cells and progenitor cells: implications for adrenocortical carcinoma. *Mol Cell Endocrinol* 2012;351:2–11.
46. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, et al. Expression of somatostatin receptor types 1–5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch* 2002;440:461–75.
47. Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986;315:663–6.
48. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, et al. Octreotide acetate long-acting formulation *versus* open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 1999;17:600–6.
49. Ruzsniowski R, Ducreux M, Chayvialle JA, et al. Treatment of the carcinoid syndrome with the longacting somatostatin analogue lanreotide: a prospective study in 39 patients. *Gut* 1996;39:279–83.
50. Khan MS, El-Khouly F, Davies P, et al. Long-term results of treatment of malignant carcinoid syndrome with prolonged release Lanreotide (Somatuline Autogel). *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:235–42.
51. Toumpanakis C, Garland J, Marelli L, et al. Long-term results of patients with malignant carcinoid syndrome receiving octreotide LAR. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:733–40.
52. O'Toole D, Saveanu A, Couvelard A, et al. The analysis of quantitative expression of somatostatin and dopamine receptors in gastro-entero-pancreatic tumors opens new therapeutic strategies. *Eur J Endocrinol* 2006;155:849–57.
53. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, et al. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:169–88.
54. Rinke A, Muller 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;27:4656–63.
55. 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. *Pro Am Soc Clin Oncol Chicago*; 2006. 171[abstract].
56. Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Valkema R, et al. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2011;18 Suppl 1:S27–51.
57. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Krenning EP. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40:173–85.
58. Villard L, Romer A, Marinček N, et al. Cohort study of somatostatin-based radiolabeled therapy with [(90)Y-DOTA]-TOC *versus* [(90)Y-DOTA]-TOC plus [(177)Lu-DOTA]-TOC in neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2012;30:1100–6.
59. Kolby L, Persson G, Franzen S, et al. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg* 2003;90:687–93.
60. Arnold R, Rinke A, Klöse KJ, et al. Octreotide *versus* octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:761–71.
61. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012;95:157–76.
62. Boudreaux J, Klimstra D, Hassan M, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the jejunum, ileum, appendix, and cecum. *Pancreas* 2010;39:753–66.
63. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;26:3403–10.
64. Phan A, Yao JC, Fogleman DR, et al. A prospective, multi-institutional phase II study of GW786034 (pazopanib) and depot octreotide (sandostatin LAR) in advanced low-grade neuroendocrine carcinoma (LGNEC). *Pro Am Soc Clin Oncol* 2010;abstract 4001.
65. 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;26:1316–23.
66. 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 3 study. *Lancet* 2011;378:2005–12.
67. Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J Clin Oncol* 2011;29:934–43.
68. Yao JC, Hainsworth JD, Wolin EM, et al. Multivariate analysis including biomarkers in the phase III RADIANT-2 study of octreotide LAR plus everolimus (E+O) or placebo (P+O) among patients with advanced neuroendocrine tumors (NET). *Proc Am Soc Clin Oncol J Clin Oncol* 2012;30 suppl:abstract 4014.
69. 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;24:25–35.
70. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501–13.
71. Vinik A, Van Cutsem E, Niccoli P, et al. Updated results from a phase III trial of sunitinib *versus* placebo in patients with progressive unresectable, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (NET). *J Clin Oncol* 2012;30:abstract 4118.
72. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514–23.
73. Cheng PN, Saltz LB. Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer* 1999;86:944–8.
74. McCollum AD, Kulke MH, Ryan DP, et al. Lack of efficacy of streptozocin and doxorubicin in patients with advanced pancreatic endocrine tumors. *Am J Clin Oncol* 2004;27:485–8.
75. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of

- patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004;22:4762–71.
76. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:401–6.
77. Kulke M, Stuart K, Earle CC, et al. A phase II study of temozolomide and bevacizumab in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Pro Am Soc Clin Oncol* 2006;abstract 4044.
78. Kulke MH, Hornick JL, Fraumeni C, et al. O6-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15:338–45.
79. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011;117:268–75.
80. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:997–1003.
81. Givi B, Pommier SJ, Thompson AK, et al. Operative resection of primary carcinoid neoplasms in patients with liver metastases yields significantly better survival. *Surgery* 2006;140:891–7.
82. Schurr PG, Strate T, Rese K, et al. Aggressive surgery improves long-term survival in neuroendocrine pancreatic tumors: an institutional experience. *Ann Surg* 2007;245:273–81.
83. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg* 2000;190:432–45.
84. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3129–36.
85. Pitt SC, Knuth J, Keily JM, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: chemo- or bland embolization? *J Gastrointest Surg* 2008;12:1951–60.
86. Cao CQ, Yan TD, Bester L, et al. Radioembolization with yttrium microspheres for neuroendocrine tumour liver metastases. *Br J Surg* 2010;97:537–43.
87. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin <sup>90</sup>Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008;31:271–9.
88. Sherman S. Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22:464–8.
89. Wells S, Robinson B, Gagel R, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:134–41.
90. Schoffski P, Elisei R, Muller S, et al. An international, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial (EXAM) of cabozantinib (XL184) in medullary thyroid carcinoma (MTC) patients with documented RECIST progression at baseline. *J Clin Oncol* 2012;30:abstract 5508.
91. Schlumberger M, Elisei R, Bastholt L, et al. Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3794–801.
92. Sangoi A, McKenney J. A tissue microarray-based comparative analysis of novel and traditional immunohistochemical markers in the distinction between adrenocortical lesions and pheochromocytoma. *Am J Surg Pathol* 2010;34:423–32.
93. Enriquez M, Lal P, Ziober A, et al. The use of immunohistochemical expression of SF-1 and EMA in distinguishing adrenocortical tumors from renal neoplasms. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2012;20:141–5.
94. Rechache N, Wang Y, Stevenson H, et al. DNA methylation profiling identifies global methylation differences and markers of adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E1004–13.
95. Hochwald S, Zee S, Conlon K, et al. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *J Clin Oncol* 2002;20:2633–42.
96. Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Vichows Arch* 2007;451:757–62.
97. 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;68:227–32.
98. Strosberg JR, Coppola D, Klimstra DS, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas* 2010;39:799–800.
99. Yachida S, Vakiani E, White CM, et al. Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 2012;36:173–84.
100. Ryuge S, Sato Y, Jiang S, et al. Prognostic impact of nestin expression in resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2012;77:415–20.
101. 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;117:4617–22.
102. Philips S, Shah SN, Vikram R, et al. Pancreatic endocrine neoplasms: a current update on genetics and imaging. *Br J Radiol* 2012;85:682–96.
103. Rockall AG, Reznik RH. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). Best practice & research. *Clin Endocrinol Metab* 2007;21:43–68.
104. Fidler JL, Fletcher JG, Reading CC, et al. Preoperative detection of pancreatic insulinomas on multiphasic helical CT. *AJR. Am J Roentgenol* 2003;181:775–80.
105. Gouya H, Vignaux O, Augui J, et al. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:987–92.
106. Bonekamp S, Corona-Villalobos CP, Kamel IR. Oncologic applications of diffusion-weighted MRI in the body. *J Magn Resl Imag* 2012;35:257–79.
107. Wang Y, Chen ZE, Yaghami V, et al. Diffusion-weighted MR imaging in pancreatic endocrine tumors correlated with histopathologic characteristics. *J Magn Resl Imag* 2011;33:1071–9.
108. Kloppel G, Couvelard A, Perren A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2009;90:162–6.
109. Apostolova I, Riethdorf S, Buchert R, et al. SPECT/CT stabilizes the interpretation of somatostatin receptor scintigraphy findings: a retrospective analysis of interrater agreement. *Ann Nucl Med* 2010;24:477–83.
110. Bushnell DL, Baum RP. Standard imaging techniques for neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40:153–62L.
111. Ruf J, Schiefer J, Furth C, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT of neuroendocrine tumors: spotlight on the CT phases of a triple-phase protocol. *J Nucl Med* 2011;52:697–704.
112. Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy, and <sup>18</sup>F-FDG PET. *J Nucl Med* 2010;51:704–12.
113. Giammarile F, Billotey C, Lombard-Bohas C, et al. <sup>18</sup>F-FLLT and <sup>18</sup>F-FDG positron emission tomography for the imaging of advanced well-differentiated gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Nucl Med Commun* 2011;32:91–7.
114. Wild D, Macke HR, Waser B, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTANOC: a first compound for PET imaging with high affinity for somatostatin receptor subtypes 2 and 5. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2005;32:724.
115. Schiesser M, Veit-Haibach P, Muller M, et al. Value of combined <sup>6</sup>-<sup>18</sup>F]fluorodihydroxyphenylalanine PET/CT for imagine neuroendocrine tumors. *Br J Surg* 2010;97:691–7.
116. Chondrogiannis S, Grassetto G, Marzola M, et al. <sup>18</sup>FDOPA PET/CT biodistribution consideration in 107 consecutive patients with neuroendocrine tumors. *Nucl Med Commun* 2012;33:179–84.
117. Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol*. 1999;20:157–98.
118. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, et al. Octreotide acetate long-acting formulation *versus* open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 1999;17:600–6.
119. Nakamura T, Kudoh K, Takebe K, et al. Octreotide decreased biliary and pancreatic exocrine function, and induces steatorrhea in healthy subjects. *Intern Med* 1994;33:593–6.
120. Megalla S, Holtzman D, Aronow WS, et al. Predictors of cardiac hepatopathy in patients with right heart failure. *Med Sci Monitor* 2011;17:CR537–41.
121. Hirschowitz B, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1110–2.
122. Kapoor R, James C, Hussain K. Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5:2:101–12.
123. Castillo JG, Filsoufi F, Adams DH, et al. Management of patients undergoing multivalvular surgery for carcinoid heart disease: the role of the anaesthetist. *Br J Anaesthesia* 2008;101:618–26.
124. Parris WC, Oates JA, Kambam J, et al. Pre-treatment with somatostatin in the anaesthetic management of a patient with carcinoid syndrome. *Clin J Anaesth* 35:413–6, 1988
125. Vaughan DJ, Brunner MD. Anesthesia for patients with carcinoid syndrome. *Int Anesthesiol Clin* 1997;35:129–42.

126. Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N Engl J Med* 2009;360:195–7.

127. Reddy S, Clary B. Neuroendocrine liver metastases. *Surg Clin North Am* 2010;90:853–61.

128. Kerstrom G, Hellman P, Hessman O. Midgut carcinoid tumours: surgical treatment and prognosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:717–28.

129. Chan JA, Ryan DP, Fuchs CS, et al. Phase I study of pasireotide (SOM230) in combination with everolimus (RAD001) in patients (pts) with advanced neuroendocrine tumors (NET). *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium Annual Meeting 2010*;abstract 238.

130. Wiedenmann B, Pavel M, Seufferlein T, et al. The effect of telotristat etiprate on clinical and biochemi-

cal responses in patients with symptomatic carcinoid syndrome: preliminary results of an ongoing phase II, multicenter, open-label, serial-ascending dose study. *J Clin Oncol* 2012;30:abstract e14564.

131. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514–23.

## KOMENTARZ

*Dr hab. n. med. Krzysztof Jeziorski, prof. nadzw. COI  
Klinika Nowotworów Układu Pokarmowego,  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-  
Curie, Warszawa*

Praca Emily Bergsland jest bardzo ciekawym artykułem przeglądowym przybliżającym Czytelnikowi problematykę guzów neuroendokrynych. Porusza kwestię złożoności różnych klasyfikacji tych guzów, genetyczne aspekty ich rozwoju, a także omawia metody ich systemowego leczenia. Warto w tym miejscu nadmienić, że przyjęte w Europie klasyfikacje guzów neuroendokrynych nie są powszechnie stosowane w Stanach Zjednoczonych. Dotyczy to zwłaszcza obowiązującej od 2010 r. nowej klasyfikacji guzów neuroendokrynych układu pokarmowego.<sup>1</sup>

Autorka skoncentrowała się na omówieniu możliwości systemowego leczenia guzów neuroendokrynych. Należy jednak podkreślić, że skuteczność takiego postępowania jest ograniczona. Podstawową metodą leczenia chorych na te nowotwory jest chirurgia, zwłaszcza w odniesieniu do guzów neuroendokrynych układu pokarmowego. Istnieją zasadnicze różnice w biologii i podejściu terapeutycznym do guzów neuroendokrynych i nowotworów o utkaniu raka gruczołowego. Guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego mają odmienny profil molekularny od innych nowotworów układu pokarmowego. Utrata ekspresji p27 i nadekspresja cykliny E ściśle wiążą się z agresywnym przebiegiem choroby i niepomyślnym rokowaniem. W wysoko zróżnicowanych guzach neuroendokrynych słabą ekspresję p27 stwierdzono u 40% chorych, co korelowało z medianą czasu przeżycia wynoszącą 57 miesięcy, podczas gdy silnej ekspresji p27 towarzyszyła mediana wynosząca 140 miesięcy.<sup>2</sup>

W odróżnieniu od nowotworów o utkaniu raka gruczołowego uważa się, że przerzuty odległe nie są przeciwwskazaniem do usunięcia pierwotnego ogniska nowotworu, a każde zmniejszenie masy ogólnej nowotworu ogranicza

prawdopodobieństwo pojawienia się zespołu rakowiaka oraz wydłuża przeżycie chorego (według niektórych źródeł nawet o 10-15 lat). Kolejną różnicą polega na tym, że u chorych na guzy neuroendokryne nie znajduje zastosowania leczenie poprzedzające operację ani uzupełniające ją.<sup>3</sup> Z chirurgicznego punktu widzenia guzy neuroendokryne są lepiej unaczynione niż raki gruczołowe. Rzadziej naciekają struktury naczyniowe, co zwiększa szansę na ich resekcyjność nawet gdy osiągają większe rozmiary, jednocześnie jednak odsetek ich nawrotów jest znaczny (około 20%).

W ocenie rezultatów chirurgicznego leczenia guzów neuroendokrynych układu pokarmowego uwzględnia się kryteria Mc Dermotta. W analizie jednoczynnikowej do korzystnych czynników rokowniczych zalicza się: 1) wiek chorego poniżej 50 r.ż., 2) płeć żeńską, 3) lokalizację guza – rokowanie jest najlepsze dla guzów wyrostka robaczkowego i stopniowo pogarsza się u chorych na nowotwory jelita cienkiego, jelita grubego, trzustki, 4) głębokość inwazji, 5) wielkość guza – rokowanie stopniowo pogarsza się dla guzów osiągających wielkość 1,0, 1,1-2,0 oraz >2,0 cm, 6) brak przerzutów do węzłów chłonnych i wątroby. W analizie wieloczynnikowej istotne jest jedynie występowanie przerzutów lub ich brak.

Osobnym zagadnieniem dotyczącym chirurgicznego leczenia chorych na guzy neuroendokryne układu pokarmowego jest postępowanie z przerzutami w wątrobie. Podstawową metodą jest również wykonanie operacji (tumorektomii, segmentektomii lub hemihepatektomii), natomiast w przypadku mnogich przerzutów wykorzystuje się chirurgię cytoredukcyjną, termoablację, krioablację, terapię laserową, (chemio)embolizację, chemioterapię systemową, a nawet przeszczepienie wątroby.<sup>4</sup> Do cytostatyków najczęściej stosowanych w zabiegach chemoembolizacji należą 5-fluorouracyl, doksorubicyna i mitomycyna C. Stężenie leku podawanego dotętniczo jest zazwyczaj 20-krotnie większe niż stężenie tego leku podawanego dożylnie. Odsetek odpowiedzi sięga 30-50%, a mediana czasu przeżycia całkowitego 15-30 miesięcy, przy dużej śmiertelności (7%).

Należy podkreślić, że guzy neuroendokrynne są problemem interdyscyplinarnym, budzą bowiem zainteresowanie nie tylko onkologów, lecz również lekarzy innych specjalności, np. kardiologów i dermatologów. Wynika to m.in. z następstw lokalnego i uogólnionego procesu włóknienia, będących rezultatem syntezy związków biologicznych produkowanych przez guzy neuroendokrynne, a zwłaszcza serotoniny, czynnika wzrostu tkanki łącznej (CTGF) i transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) wywołujących zespół Heldingera, włóknienie krezki i objawy pelagropodobne. Zespół Heldingera rozpoznaje się aż u około 50% chorych na zespół rakowiaka, a polega on na włóknieniu wsierdza prawej połowy serca oraz deformacji zastawek, zwłaszcza niedomykalności zastawki trójdzielnej i zwężeniu pnia płucnego. Włóknienie krezki powoduje jej niedokrwienie, niedrożność i perforację jelit. Z kolei objawy pelagropodobne są wywołane niedoborem

tryptofanu prowadzącym do obrzęków i rumieni obrzękowych skóry. Konieczne jest zatem tworzenie wyspecjalizowanych interdyscyplinarnych ośrodków zajmujących się problematyką tych nowotworów.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, et al. WHO classification of tumors of digestive system. Lyon, IARC Press 2010.
2. Grabowski P, Schrader J, Wagner J, et al. Loss of nuclear p27 expression and its prognostic role in relation to cyclin E and p53 mutation in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2008;14:7378-7384.
3. Akerstrom G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:87-109.
4. Sarmiento J, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver; a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surgeons* 2003;197:29-37.