

Nowe leki dla chorych na nowotwory neuroendokrynne: początek nowej strategii postępowania?

Barbro Eriksson

Current Opinion in Oncology 2010, 22: 381-386.

Dr Eriksson,

Department of Endocrine Oncology,
Institution for Medical Science,
Uppsala University Hospital,
Uppsala, Szwecja.

Adres do korespondencji:

Barbro Eriksson, MD,
Department of Endocrine Oncology,
Institution for Medical Science,
Uppsala University Hospital,
SE-75185, Uppsala, Sweden;
e-mail: barbro.eriksson@medcsi.uu.se

CEL PRACY

Dokonany w ostatnich dziesięcioleciach znaczący postęp w rozumieniu biologii nowotworów pozwolił na wskazanie nowych potencjalnych punktów uchwytu dla leków przeciwnowotworowych. Niektóre z tych tzw. metod ukierunkowanego leczenia mogą się okazać przydatne u chorych na nowotwory neuroendokrynne (neuroendocrine tumors, NET). W niniejszym artykule omówiono ostatnie postępy w leczeniu chorych na NET, w tym nowe leki oraz optymalizację i postęp w zakresie dostępnych obecnie możliwości terapeutycznych.

OSTATNIE ODKRYCIA

W badaniach klinicznych ocenia się obecnie nowe metody leczenia ukierunkowanego na molekularne punkty uchwytu, w których opracowaniu wykorzystano niektóre z dobrze znanych właściwości biologicznych nowotworów neuroendokrynnych, takie jak występowanie receptorów dla somatostatyny i innych peptydów oraz dla kinazy tyrozynowej, a także fakt, że są to guzy bogato unaczynione. Ostatnie wyniki badań II i III fazy wskazują na antyproliferacyjny wpływ sunitynibu, inhibitora kinazy tyrozynowej o wielu punktach uchwytu, w odniesieniu do NET. W rakowiakach i nowotworach neuroendokrynnych trzustki wykazano również aktywność przeciwnowotworową pochodnej rapamycyny, ewerolimusu, będącego inhibitorem celu rapamycyny w komórkach ssaków. Obiecujące są wyniki stosowania dwóch doustnych leków, temozolomidu i kapecytabiny, które mogą zastąpić programy leczenia opartego na streptozotocynie. Ze względu na spodziewaną skuteczność inhibitorów angiogenezy oceniano bewacyzumab kojarzony z innymi lekami. Za dobrze tolerowane i skuteczne uważa się analogi somatostatyny znakowane izotopami promieniotwórczymi, nadal jednak nie określono, kiedy należy je stosować. Oceny wymagają również ich odległe działania niepożądane.

PODSUMOWANIE

W prowadzonych ostatnio badaniach II fazy oceniano bardzo obiecujące nowe metody leczenia chorych na NET. Badania III fazy mają na celu potwierdzenie ich skuteczności, jak również opracowanie optymalnych schematów leczenia skojarzonego z nowymi lekami. Najkorzystniejsze byłoby określenie czynników pozwalających przewidzieć odpowiedź terapeutyczną. Nowe definicje odpowiedzi na leczenie stwarzają konieczność uważnego monitorowania z wykorzystaniem markerów biologicznych oraz badań obrazowych, w tym również czynnościowych. Należy też uzyskać potwierdzenie, że nowe metody leczenia rzeczywiście wydłużają czas przeżycia chorych.

SŁOWA KLUCZOWE

inhibitory angiogenezy, chemioterapia, inhibitory celu rapamycyny u ssaków

WPROWADZENIE

Nowotwory neuroendokrynne (NET) występują rzadko i stanowią 1-2% wszystkich nowotworów złośliwych, choć wyniki ostatnich badań świadczą, że są one rozpoznawane coraz częściej.¹ Zgodnie z klasyczną klasyfikacją wśród NET wyróżniano rakowiaki i guzy neuroendokrynne trzustki (pancreatic endocrine tumors, PET). Z kolei rakowiaki, w zależności od umiejscowienia guza pierwotnego, dzielono na wywodzące się z okolic górnej części przewodu pokarmowego (foregut – płuca, grasica, żołądek i dwunastnica), środkowej (midgut – jelito czcze, jelito kręte, wyrostek robaczkowy i bliższy odcinek okrężnicy) oraz dolnej (hindgut – dalszy odcinek jelita grubego i odbytnica). Wiele NET wydziela hormony lub peptydy, które mogą stanowić przyczynę uciążliwych dolegliwości, np. zespołu rakowiaka. Choć większość NET ma charakter złośliwy, są to zwykle nowotwory o stosunkowo powolnym tempie wzrostu. Niektóre z nich cechują się jednak agresywnym przebiegiem, co uwzględniono w kryteriach nowej klasyfikacji opracowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Nowa klasyfikacja, a także ocena zaawansowania przerzutów w węzłach chłonnych według European Neuroendocrine Tumor Society oraz American Joint Committee on Cancer,^{2,3} pozwalają na lepsze określenie stopnia złośliwości i zaawansowania NET. Większość NET zalicza się do grupy 2 według WHO, co oznacza, że są to dobrze zróżnicowane raki neuroendokrynne.

Standardowe leczenie zachowawcze chorych na NET polega na podawaniu długo działających analogów somatostatyny (oktreotydu i lanreotydu) oraz interferonu alfa (IFN α), które pozwalają na opanowanie objawów związanych z aktywnością hormonalną guzów. Stosowane są także leki cytotoksyczne (streptozotocyna, adriamycyna, 5-fluorouracyl [5-FU] i dakarbazyna) u chorych na zaawansowane nowotwory neuroendokrynne trzustki, embolizacja tętnicy wątrobowej u chorych z przerzutami do wątroby oraz napromienianie ukierunkowane na receptory peptydów (peptide receptor radiotherapy, PRRT). Wyniki kilku przeprowadzonych ostatnio badań^{1,4-6} wskazują na poprawę zmiennych przeżycia w porównaniu z wcześniejszymi opracowaniami, przy czym średni wiek chorych w chwili ustalenia rozpoznania nie był młodszy. Poprawę przeżycia można zatem wiązać z metodami leczenia wprowadzonymi w ostatnich dwóch lub trzech dziesięcioleciach.¹

Trwające badania kliniczne dotyczące nowych leków o działaniu biologicznym lub ukierunkowanym molekularnie przyczyniają się do rozszerzenia możliwości zachowawczego leczenia chorych na NET. Większość eksperymentalnych ocenianych obecnie metod leczenia należy do jednej z następujących kategorii: analogów somatostatyny, nowych leków cytotoksycznych, inhibitorów angiogenezy i kinazy tyrozynowej, inhibitorów celu rapamycyny u ssaków (mammalian target of rapamycin, mTOR) oraz analogów somatostatyny znakowanych izotopami promieniotwórczymi.

We wcześniejszych badaniach odpowiedź terapeutyczną oceniano na podstawie kryteriów WHO. Obecnie wykorzystuje się w tym celu klasyfikację Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST). Nowe metody leczenia biologicznego oddziałują na nowotwory raczej cytostatycznie, a nie cytotoksycznie, dlatego powszechnie przyjęto kryterium określane jako opanowanie choroby, w myśl którego stabilizację nowotworu (w przeciwieństwie do regresji, zmniejszenia jego masy) uznano za korzystną odpowiedź terapeutyczną. Skutkiem leczenia może być również złagodzenie dolegliwości i ograniczenie wydzielania hormonów przez NET. Trwają dyskusje, czy zmniejszenie stężenia markerów biologicznych można uznać za punkt końcowy równie ważny jak regresja nowotworu. Optymalizacja postępowania wymaga również oceny wpływu wyniku leczenia na jakość życia związaną ze stanem zdrowia.

ANALOGI SOMATOSTATYNY

Uzasadnieniem stosowania analogów somatostatyny jest występowanie ekspresji jej receptorów w ponad 80% przypadków NET. Wyłoniono pięć receptorów, z których wszystkie w jakimś stopniu wykazują ekspresję w tych nowotworach. Analogi wiążą się z dużym powinowactwem z receptorami sst2 i sst5, z mniejszym zaś z sst3. Wiązanie receptora z ligandem hamuje aktywność cykazy adenylowej i kanału wapniowego, w wyniku czego dochodzi do zahamowania syntezy i wydzielania hormonów (głównie za pośrednictwem sst2 i sst5). Hamowanie rozplemu komórek za pośrednictwem sst1, sst2 i sst5 może być skutkiem aktywacji fosfataz tyrozynowych i dodatkowego działania antyproliferacyjnego wywieranego bezpośrednio za pośrednictwem receptorów lub przez hamowanie czynników wzrostu, pobudzenie układu odpornościowego lub zahamowanie angiogenezy.

Analogi somatostatyny są podstawową grupą leków stosowaną u chorych na NET. W ponad 60% przypadków skutkują złagodzeniem objawów i zmniejszeniem stężenia markerów biologicznych, rzadko natomiast powodują obiektywną regresję nowotworu (u około 5% chorych). Dostępne są dwa preparaty o długim czasie działania (oktretyd LAR i lanretyd autożel), które stosuje się co 3-4 tygodnie, osiągając poprawę jakości życia chorych. Wątpliwości, czy analogi somatostatyny można stosować z intencją zahamowania progresji nowotworu, zostały wyjaśnione wynikami badania PROMID,^{7**} które opublikowano w 2009 r. W tym doświadczeniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo uczestniczyło 85 (zakładano udział 162) nieleczonych dotąd chorych na dobrze zróżnicowane rakowiaki środkowej części przewodu pokarmowego (u 95,3% stężenia Ki-67 były niewielkie, <2%). Stwierdzono, że leczenie oktretydem LAR znamienne wydłużyło czas do wystąpienia progresji nowotworu (główny punkt końcowy) w porównaniu z grupą placebo (15,6 vs 5,9 miesiąca, $p=0,000072$). Stabilizację

nowotworu obserwowano u 66,7% chorych leczonych oktreotydem LAR i u 37,2% chorych otrzymujących placebo. Oktreotydy LAR okazały się skuteczny niezależnie od czynności hormonalnej nowotworu, natomiast największą korzyść uzyskali chorzy, u których masa przerzutów w wątrobie była najmniejsza (<10%) oraz chorzy, którzy przeżyli operację usunięcia ogniska pierwotnego (mediana 72 vs 27,1 miesiąca, $p=0,0001$). Badanie PROMID^{7••} wykazało zatem antyproliferacyjną aktywność analogów somatostatyny, a jego wyniki włączono do aktualizowanej wersji zaleceń wydanych przez National Comprehensive Cancer Network dotyczących postępowania u chorych na rakowiaki bezobjawowe lub PET nieczynne hormonalnie o powolnym tempie wzrostu.

Niedawno wprowadzono nowy analog somatostatyny, SOM230 lub inaczej pasyretyd, cechujący się dużym powinowactwem do sst1, sst3 i sst5 (powinowactwo wiązania z sst1 i sst5 30-40-krotnie większe niż dla oktreotydu).⁸ Wstępne dane wskazują, że lek ten stosowany podskórnie w dawce do 1200 µg dwa razy na dobę powoduje opanowanie takich dolegliwości, jak biegunka i uderzenia gorąca u 25% chorych z przerzutami rakowiaka, u których stwierdzono niezadowalającą skuteczność oktreotydu LAR.⁹ Leczenie było dobrze tolerowane, obserwowano jednak epizody hiperglikemii. Wyniki kolejnych badań wykażą, czy analog ten wywiera skuteczne działanie antyproliferacyjne na komórki guza chromochłonnego nadnercza, co wstępnie opisywano.¹⁰ Trwa badanie kliniczne oceniające długo działającą postać leku SOM230.

BIM-23A760 jest cząsteczką chimeryczną wiążącą się z sst2 i sst5 oraz z receptorem 2 dla dopaminy. Lek ten okazał się skuteczniejszy od analogów somatostatyny w hamowaniu syntezy hormonu wzrostu przez komórki gruczolaków przysadki mózgowej.¹¹ Obecnie jest prowadzone badanie kliniczne dotyczące BIM-23A760 z udziałem chorych na zespół rakowiaka.

NOWE LEKI CYTOTOKSYCZNE

Dobrze zróżnicowane NET nie wykazują znaczącej wrażliwości na chemioterapię, co tłumaczono ich niewielką aktywnością mitotyczną, dużymi stężeniami antyapoptotycznego białka bcl-2 oraz zwiększoną ekspresją genu oporności wielolekowej. Tradycyjne leki cytotoksyczne okazały się nieprzydatne u chorych na dobrze zróżnicowane NET umiejscowione poza trzustką.¹² Natomiast u chorych na źle lub średnio zróżnicowane NET trzustki podstawą leczenia zachowawczego były przez ostatnich 50 lat schematy chemioterapii złożone ze streoptozotocyny i 5-fluorouracylu, doksorubicyny lub wszystkich wymienionych leków (i czasem dakarbazyny). Zgodnie z opublikowanym niedawno doniesieniem, oceniającym odpowiedź radiologiczną za pomocą nowych metod obrazowania narządów, odpowiedź terapeutyczną uzyskano u 39% leczonych. We wcześniejszych badaniach nie

określano stopnia zróżnicowania nowotworu w badanej populacji lub nie wspomniano o nim. Chorzy na źle zróżnicowane NET powinni otrzymywać wielolekową chemioterapię opartą na pochodnych platyny, której schemat opracowano w latach 90. ubiegłego stulecia.

Biorąc pod uwagę skuteczność dakarbazyny, uzasadniona wydawała się ocena skuteczności podawanego doustnie temozolomidu. Jest to stosunkowo nowy cytostatyk, zarejestrowany do leczenia chorych na glejaka złośliwego. Należy do leków alkilujących, a jego aktywny metabolit, metyltriazen-1-ilimidazol-4-karboksamid, jest wspólny z dakarbazyną. Badanie, w którym monoterapię temozolomidem stosowano w 2-4 linii leczenia w grupie 36 chorych na różne nowotwory okolicy górnej części przewodu pokarmowego (foregut), rozpoczęto w 1999 r., a wyniki opublikowano w 2007 r.¹³ Temozolomid podawano początkowo w dawce 100-150 mg/m²/24 h przez 5 kolejnych dni w cyklach co 28 dni. W kolejnych kursach dawkę dobową zwiększano do 200 mg/m², jeśli pozwalały na to parametry morfologii krwi. Częściową odpowiedź (partial response, PR) odnotowano u pięciu (15%) chorych (4/13 rakowiaków oskrzela, 1/12 PET), a u 19 (53%) (4/13 rakowiaków oskrzela i 8/12 PET) chorych nastąpiła stabilizacja nowotworu. Mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła 7 miesięcy. Działania niepożądane dotyczyły głównie układu krwiotwórczego. U 14% chorych obserwowano małopłytkowość 3 lub 4 stopnia. Biorąc pod uwagę znaczny stopień zaawansowania nowotworów, uzyskane wyniki należy uznać za obiecujące, zwłaszcza u chorych na rakowiaka oskrzela, których możliwości skutecznego leczenia są ograniczone. Za pomocą badań immunohistochemicznych próbowano ocenić ekspresję metylotransferazy metyloguaninowej (metyl-guanine methyl transferase, MGMT), enzymu związanego z naprawami DNA, ponieważ w badaniach dotyczących guzów mózgu wykazano lepszą odpowiedź na leczenie temozolomidem u chorych na glejaki z niedoborem MGMT. W badaniu przeprowadzonym w ośrodku autorki stwierdzono nieznamienne statystycznie różnicę odsetka odpowiedzi (response rate, RR) między chorymi na nowotwory z niewielką ekspresją MGMT a chorymi z umiarkowaną lub nasiloną ekspresją MGMT.

Podczas badania II fazy,¹⁴ w którym temozolomid kojarzono z bewacyzumabem, obiektywną odpowiedź terapeutyczną ze strony nowotworu obserwowano u czterech spośród 17 (24%) chorych na PET, natomiast nie stwierdzono regresji u chorych na rakowiaki. Stabilizacja nowotworu nastąpiła u 12 spośród 17 (70%) chorych na PET i u 11 spośród 12 (92%) chorych na rakowiaki. Stosowano program zawierający dużą dawkę temozolomidu wynoszącą 150 mg/m²/24 h podawaną przez 7 dni co drugi tydzień. Ekspresję MGMT oceniono w tkance 21 nowotworów uczestników omawianego i innego badania (dotyczącego kojarzenia temozolomidu z talidomidem). Odpowiedź na leczenie odnotowano u czterech spośród pięciu chorych z niedoborem MGMT (wszyscy chorzy na PET), natomiast nie stwierdzono jej u żadnego z 16 chorych na nowotwór z prawidłową ekspresją MGMT ($p=0,001$).^{15•}

Dane pochodzące z badań *in vitro* ujawniły synergistyczny wpływ temozolomidu i kapecytabiny na linie komórkowe NET. Opierając się na tych obserwacjach, u chorych na PET zastosowano leczenie skojarzone oparte na wymienionych lekach. W jednym z takich badań¹⁶ RR uzyskano u 59% chorych na PET, u których nie obserwowano odpowiedzi na wcześniejszą chemioterapię. W innym doniesieniu¹⁷ przedstawiono wyniki kojarzenia tych leków w leczeniu pierwszej linii chorych na PET. Uzyskano jeszcze większy RR, wynoszący 71%.

NOWE METODY LECZENIA UKIERUNKOWANEGO MOLEKULARNIE

Omawianie zagadnień biologii molekularnej leży poza zasięgiem tego krótkiego artykułu, wiadomo jednak dobrze, że NET cechują się ekspresją wielu czynników wzrostu i ich receptorów. Należą do nich podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów, czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF), płytkopochodny czynnik wzrostu (platelet-derived growth factor, PDGF), transformujący czynnik wzrostu alfa i beta, insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 (insulin-like growth factor type 1, IGF-1), naskórkowy czynnik wzrostu (epidermal growth factor, EGF) i czynnik komórek macierzystych (c-kit). Stwierdzono nasiloną ekspresję kilku receptorów tych czynników, w tym receptora dla EGF, receptora dla PDGF, dla IGF-1 i dla VEGF (VEGF-FLK i VEGF-FLT).

ANGIOGENEZA I INHIBITORY KINAZY TYROZYNOWEJ

Nawet niewielkie nowotwory potrzebują nowych naczyń krwionośnych warunkujących wzrost i tworzenie przerzutów. Koncepcja uzależnienia wzrostu nowotworu od angiogenezy doprowadziła do zainteresowania inhibitorami angiogenezy jako lekami przeciwnowotworowymi. Trwają badania kliniczne oceniające przydatność kilku z nich. Należą do nich: humanizowane przeciwciała monoklonalne przeciw VEGF (bewacyzumab), drobnocząsteczkowe inhibitory hamujące domenę receptora kinazy tyrozynowej VEGFR, w tym sunitynib, walatanib, imatynib oraz inne inhibitory angiogenezy, takie jak talidomid i endostatyna.

Złośliwe nowotwory neuroendokrynne są bogato unaczynionymi guzami litymi cechującymi się ekspresją VEGF i VEGFR. Yao i wsp.¹⁸ wykazali kliniczną aktywność bewacyzumabu podczas badania II fazy przeprowadzonego z udziałem chorych na zaawansowanego rakowiaka, którego stabilizację osiągnięto po leczeniu oktreotydem. Grupę 44 chorych przydzielano losowo do leczenia bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg co 3 tygodnie lub leczenia pegylovanym IFN α 2b w dawce 0,5 μ g/kg przez 18 tygodni.¹⁸ Po rozpoznaniu progresji nowotworu lub po upływie 18 tygodni leczenia możliwe było skojarzone podawanie obu leków. W ramieniu bewacyzumabu obser-

wowano większe RR (18 vs 0%), rzadsze przypadki progresji nowotworu (5 vs 27%) oraz dłuższe przeżycie wolne od progresji nowotworu (progression-free survival, PFS) po 18 tygodniach (95 vs 68%). Na podstawie czynnościowej tomografii komputerowej (TK) w grupie bewacyzumabu stwierdzono też znaczne zmniejszenie przepływu krwi przez nowotwór (do 49% w drugim dniu i 28% w 18 tygodniu). Poważne działania niepożądane 3 lub 4 stopnia wystąpiły u 5% chorych, a były nimi najczęściej nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, bóle mięśni i ból głowy. Komentując to badanie, należy przypomnieć o antyangiogennych właściwościach interferonu i zwrócić uwagę, że podawano go w dość małej dawce. Trwają badania oceniające przydatność bewacyzumabu w skojarzeniu z innymi lekami, np. cytostatykami (kapecytabiną, streptozotocyną i temozolomidem). W badaniu, w ramach którego 13 chorym na rakowiaka lub PET z przerzutami podawano oksaliplatynę, kapecytabinę i bewacyzumab, w grupie 10 chorych z progresją nowotworu obserwowaną w chwili rozpoczęcia leczenia częściową odpowiedź stwierdzono u czterech, a stabilizację nowotworu u sześciu.¹⁹

Sunitynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej o szerokim zakresie działania, aktywnym w odniesieniu do VEGF-1, -2, -3, jak też wobec PDGF, c-kit i Flt3. Skuteczność sunitynibu oceniano w badaniu II fazy z udziałem 107 chorych na NET (u 41 był to rakowiak, u 66 PET), u których udokumentowano progresję nowotworu.²⁰ Leczenie polegało na podawaniu sunitynibu doustnie w dawce 50 mg/24 h przez 2 tygodnie, po których następowały dwa tygodnie przerwy. U 11 (16,7%) chorych na PET i u jednego (2,4%) chorego na rakowiaka odnotowano częściową odpowiedź, a odpowiednio u 68 i 83% chorych obserwowano stabilizację nowotworu. Wykazanie odpowiedzi terapeutycznych oraz czas do progresji nowotworu, który wyniósł odpowiednio 7,7 i 10,2 miesiąca, wskazywały na aktywność sunitynibu wobec NET. W międzynarodowym badaniu III fazy²¹ porównano sunitynib z placebo u chorych na zaawansowane PET w fazie progresji. Chorzy otrzymywali sunitynib w dawce 37,5 mg/24 h lub placebo. Nabór do badania (po włączeniu 169 chorych) zamknięto z powodu zalecenia niezależnego komitetu monitorującego dane. Przyczyną było ujawnienie znaczących różnic skuteczności. Mediana czasu PFS wyniosła wśród chorych leczonych sunitynibem 11,1 miesiąca, w porównaniu do 5,5 miesiąca w grupie placebo ($p < 0,001$). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3 lub 4 stopnia obserwowanymi w grupie sunitynibu były neutropenia, nadciśnienie tętnicze, zespół ręka-stopka, ból brzucha, biegunka, osłabienie i zmęczenie.

Innym inhibitorem kinazy tyrozynowej ukierunkowanym na bcr-abl, PDGF i c-kit jest imatynib, zarejestrowany do leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową oraz nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego. Wyniki badania przeprowadzonego w ośrodku autorki²² z udziałem chorych na NET wywodzące się z okolicy górnego odcinka przewodu pokarmowego były rozczarowujące, ale w niedawno opublikowanym innym badaniu²³

stwierdzono zależny od dawki i czasu podawania cytotoksyczny wpływ imatynibu na komórki linii NCI-H727 i BON-1, a także jego umiarkowaną aktywność po stosowaniu w dawce 400 mg dwa razy na dobę u 27 chorych na zaawansowanego rakowiaka. Ocena na podstawie RECIST wykazała częściową odpowiedź u jednego chorego oraz stabilizację nowotworu u 17.²³

Sorafenib, drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej VEGFR-2, -3, RAF, PDGFR, FLT-3 i c-kit, stosowano w dawce 400 mg dwa razy na dobę w badaniu II fazy przeprowadzonym z udziałem 93 chorych na NET (50 rakowiaków i 43 PET). Częściową odpowiedź według RECIST uzyskano u 10% chorych w każdej z grup. Odnotowano też przypadki mniej znaczącej regresji (zmniejszenie o <30% sumy wszystkich zmian mierzalnych) obserwowane w obu grupach, których odsetki wyniosły 17% wśród chorych na rakowiaka i 32% wśród chorych na PET.²⁴ Działania niepożądane 3 lub 4 stopnia wystąpiły u 43% chorych, a były nimi najczęściej zmiany skórne.²⁴ Sorafenib skutkował też całkowitą odpowiedzią u chorego na zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy.²⁵

IGF-1 jest czynnikiem sprzyjającym proliferacji wielu nowotworów. AMG-479, przeciwciało monoklonalne przeciw receptorowi dla IGF-1, skutkowało uzyskaniem częściowej odpowiedzi u jednego i stabilizacji nowotworu u pięciu chorych na NET.²⁶

Podczas dwóch badań klinicznych II fazy^{27,28} z użyciem walatanibu lub PTK787 nie wykazano odpowiedzi radiologicznych, stwierdzono natomiast stabilizację nowotworu u 50-90% chorych oraz częściowe odpowiedzi biochemiczne u 30%.

Atipromid, nowy lek proapoptotyczny i antyangiogeny hamujący szlaki Akt i STAT3, stosowano w 4-tygodniowych kursach, w ramach których podawano go przez pierwszych 14 dni, po których następowało 14 dni przerwy. Wśród 23 nadających się do oceny chorych na NET z niewielkim lub umiarkowanym nasileniem proliferacji, którzy otrzymali co najmniej dwa kursy leczenia, stabilizacja nowotworu nastąpiła w 90%, a w ponad 50% obserwowano złagodzenie objawów. Lek był dobrze tolerowany.²⁹

INHIBITORY CELU RAPAMYCYNY U SSAKÓW

Cel rapamycyny u ssaków (mammalian target of rapamycin, mTOR) jest wewnątrzkomórkową kinazą serynową/treoninową odgrywającą ważną rolę w licznych szlakach przekazywaniu sygnałów (IGF, EGF i VEGF) pośredniczących w progresji, rozplemie, mechanizmach warunkujących przeżycie i w angiogenezie, często zaburzonych w przebiegu nowotworów złośliwych. Działając na etapach późniejszych niż 3-kinaza fosfatydyloinozytolu i kinazy AKT, mTOR pełni funkcję strażnika w regulacji przejścia fazy G1 w fazę S.

RAD001 (ewerolimus) jest stosowanym doustnie inhibitorem mTOR ocenianym obecnie u chorych na NET.

W pierwszym badaniu II fazy, przedstawionym przez Yao i wsp.,³⁰ uczestniczyło 30 chorych na rakowiaka i 30 chorych na PET. Otrzymywali oni skojarzone leczenie oktreotydem LAR w dawce 30 mg co 4 tygodnie i ewerolimusem w dawce 5 oraz 10 mg. Radiologiczne cechy RR stwierdzono odpowiednio u 17 i 27% chorych, zaś PFS wyniosło odpowiednio 63 i 50 tygodni. Wśród chorych otrzymujących ewerolimus w dawce 10 mg obserwowano większe wartości RR (30 vs 13%) i dłuższą medianę czasu PFS (72 vs 50 tygodni).

W potwierdzającym badaniu II fazy (RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors [RADIANT-1])³¹ oceniano skuteczność ewerolimusu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z oktreotydem LAR u chorych na postępujące, odporne na chemioterapię NET trzustki. Chorzy z pierwszej grupy (115 osób) otrzymywali ewerolimus w dawce 10 mg/24 h, a chorzy z drugiej grupy (45 osób) oktreotydy LAR i ewerolimus w dawce 10 mg/24 h. Całkowitą odpowiedzią radiologiczną i stabilizacją nowotworu obserwowano częściej w grupie leczenia skojarzonego (84 vs 77%), podobnie jak wydłużenie mediany czasu PFS (16,7 vs 9,7 miesiąca). Zmniejszenie masy nowotworu o ponad połowę uzyskano odpowiednio u 56 i 49% chorych. Stwierdzono też korelację między zmniejszeniem stężenia chromograniny A a medianą czasu PFS. Leczenie było dobrze tolerowane, a nielicznymi działaniami niepożądanymi 3 lub 4 stopnia były głównie zmęczenie, biegunka i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Zakończono nabór chorych do dwóch kolejnych badań III fazy poświęconych ewerolimusowi. Celem badania RADIANT-2 była ocena skuteczności ewerolimusu i oktreotydu u chorych na zaawansowane rakowiaki, zaś badania RADIANT-3 ocena aktywności leków u chorych na zaawansowane PET. Trwają badania kliniczne dotyczące roli i skuteczności ewerolimusu u chorych na NET w innych lokalizacjach, np. w oskrzeli lub dolnej części przewodu pokarmowego, a także badania oceniające przydatność jego skojarzenia z innymi lekami (bewacyzumbem, pasyreotydem i temozolomidem).

RADIOTERAPIA UKIERUNKOWANA NA RECEPTORY PEPTYDÓW

Warunkiem powodzenia PRRT lub leczenia analogami somatostatyny znakowanymi izotopowo jest znacząca ekspresja receptorów dla somatostatyny. W prowadzonych wcześniej badaniach z [⁹⁰Y-DOTA;Tyr³]-oktreotydem częściową odpowiedź uzyskano u 7-33% chorych, a stabilizację nowotworu u 11-48%. W opublikowanym niedawno doniesieniu przedstawiono 310 chorych leczonych [¹⁷⁷Lu-DOTA;Tyr³]-oktreotatem, zwykle czterema kursami podawanymi co 6-10 tygodni do osiągnięcia skumulowanej dawki 27,8-29,6 GBq. Całkowitą odpowiedź uzyskano u 2% chorych, częściową odpowiedź u 28%, a stabilizację nowotworu u 51%.³² Mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła 40 miesięcy.

Przewaga ^{177}Lu -DOTA-oktreotatu polega na emitowaniu zarówno cząstek beta (o działaniu terapeutycznym), jak i gamma, co umożliwia wykonanie badań obrazowych i dozymetrię. Działania niepożądane są łagodne, dotyczą głównie układu krwiotwórczego (m.in. zespół mielodysplastyczny), a także nefrotoksyczności, przy czym ^{177}Lu -DOTA-oktreotat powoduje ich mniej niż ^{90}Y -DOTA-oktreotyd. Czynnikiem sprzyjającym częstszemu występowaniu toksyczności 3 lub 4 stopnia wobec układu krwiotwórczego są wiek powyżej 70 lat, przebyta chemioterapia, wartość klirensu kreatyniny poniżej 60 ml/min oraz występowanie przerzutów w kościach. W analizie wieloczynnikowej zmniejszona wartość klirensu kreatyniny była znamionym czynnikiem ryzyka pojawienia się małopłytkowości 3 lub 4 stopnia ($p < 0,001$), a zmniejszenie jego wartości do < 60 ml/min istotnie częściej obserwowano wśród chorych w wieku powyżej 70 lat ($p < 0,001$).³³

U chorych na nowotwory pozbawione receptorów somatostatynowych lub ze zmianami ograniczonymi głównie do wątroby można przeprowadzić radioembolizację tętnicy wątrobowej mikrosferami znakowanymi itrem ^{90}Y . Embolizację mikrosferami z żywicy wykonano u 148 chorych podczas 185 odrębnych zabiegów.³⁴ Mediana uwolnionej aktywności izotopu wyniosła 1,14 GBq. Całkowitą odpowiedź uzyskano u 2,7% chorych, częściową odpowiedź u 60,5%, a stabilizację nowotworu u 22,7%. U żadnego z leczonych nie obserwowano popromiennej niewydolności wątroby. Mediana czasu przeżycia wyniosła 70 miesięcy.

PODSUMOWANIE

Dzięki ostatnim osiągnięciom w zakresie wiedzy o biologii nowotworów do ograniczonego arsenału leków o działaniu antyproliferacyjnym stosowanych u chorych na NET włączono sunitynib i ewerolimus, które mogą się okazać skuteczne zarówno u chorych na rakowiaki, jak i na nowotwory endokryne trzustki. Nowe perspektywy leczenia otwiera opracowanie nowego analogu somatostatyny, SOM230, który wydaje się lepiej kontrolować dolegliwości powodowane hormonalną aktywnością nowotworów i można go stosować wówczas, gdy oktreotyd okazuje się nieskuteczny. Ponadto ważne jest, czy ten lek oraz leki chimeryczne, aktywne zarówno wobec receptorów dla somatostatyny, jak i dopaminowych, wywierają

silniejsze działanie antyproliferacyjne niż oktreotyd i lanreotyd. Wśród leków cytotoksycznych dwa nowe leki przeznaczone do stosowania doustnego, temozolomid i kapecytabina, mogą zastąpić streptozotocynę i 5-FU. Droga ich podawania i niewielka toksyczność są korzystne dla chorych. Ponadto cennym czynnikiem przewidywanym, który może umożliwić właściwy dobór chorych, może być ocena stanu MGMT. NET są guzami bogato unaczynionymi, dlatego ważnym punktem uchwytu działania leków powinna się stać angiogeneza. Bewacyzumab i inne leki antyangiogenne z pewnością okażą się w przyszłości częścią schematów terapeutycznych zawierających również analogi somatostatyny i leki cytotoksyczne. Obiecującą i dobrze tolerowaną metodą leczenia o ukierunkowanym działaniu jest PRRT. Stosowanie tej metody wymaga jednak indywidualnej dozymetrii (dawki podanej na ognisko nowotworu w porównaniu z dawką przypadającą na sąsiednie zdrowe narządy) i rozpoczęcia podawania w odpowiednim czasie.

Zasadne jest stosowanie wobec chorych na NET nowej koncepcji określenia opanowania choroby, zgodnie z którą stabilizację nowotworu uważa się za odpowiedź terapeutyczną. W rzeczywistości koncepcja ta jest wykorzystywana już od dawna w odniesieniu do tzw. bioterapii (tj. leczenia interferonem i analogami somatostatyny). Konieczne jest jednak przeprowadzenie starannie zaprojektowanych badań II fazy uwzględniających naturalnie powolny wzrost tych nowotworów. Należy udokumentować progresję nowotworu przed włączeniem chorych do badania, a następnie starannie oceniać za pomocą badań TK i MR. Celowe może być przeprowadzanie czynnościowych badań obrazowych, takich jak dyfuzyjny rezonans magnetyczny lub PET z użyciem odpowiednich znaczników.

OŚWIADCZENIE

Autorka nie zgłasza potencjalnych konfliktów interesów, które mogłyby mieć wpływ na niniejszy artykuł, nie otrzymała też wynagrodzenia za jego napisanie.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, July 2010; 22 (4): 381-386, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

1 Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred year after 'Carcinoid': epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35 825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-3072.

2 Rindi G, Klöppel G, Ahlman H, et al. TNM staging of foregut neuroendocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv* 2006;449:395-401.

3 Edge SE, Byrd DR, Carducci MA, Compton CA, editors. *AJCC cancer staging manual*, 7th ed. New York, New York, USA: Springer; 2010.

4 Ekeblad S, Skogseid B, Oöberg K, et al. Pancreatic endocrine tumors: survival and prognostic factors. *Clin Cancer Res* 2008;14:7798-7803.

5 Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and prognostic factor analysis in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Pancreas* 2009; 38:255-258.

- 6 Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and prognostic factor analysis of 146 metastatic neuroendocrine tumors of the midgut. *Neuroendocrinology* 2009; 89:471–476.
- 7 Rinke A, Muller H, Schhade-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; 27:4656–4663.
- Wykazano działanie antyproliferacyjne oktreotydu wyrażające się wpływem na progresję NET.
- 8 Schmid HA, Schoeffler P. Functional activity of the multiligand analog SOM230 at human recombinant somatostatin receptor subtypes supports its usefulness in neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2004; 80:47–50.
- 9 Kvols L, Wiedenmann B, Öberg 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. *J Clin Oncol* 2006;24:4082.
- 10 Pasquali D, Rossi V, Conzo G, et al. Effects of somatostatin analog SOM230 on cell proliferation, apoptosis, and catecholamine levels in cultured pheochromocytoma cells. *J Mol Endocrinol* 2008; 40:263–271.
- 11 Jaquet P, Gnerz G, Saveanu A, et al. Efficacy of chimeric molecules directed towards multiple somatostatin and dopamine receptors on inhibition of GH and prolactin secretion from GH and prolactin secretion from GH-secreting pituitary adenoma classified as partially responsive to somatostatin analog therapy. *Eur J Endocrinol* 2005;153:135–141.
- 12 Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: well differentiated jejunal–ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87:8–19.
- 13 Ekeblad S, Sundin A, Welin S, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 13:2986–2991.
- 14 Kulke MH, Stuart K, Earle CC, et al. A phase II study of temozolomide and bevacizumab in patients with advanced neuroendocrine tumors [abstract #4044]. *J Clin Oncol* 2006;24(18S).
- 15 Kulke M, Hornick J, Franchi C, et al. O6-methylguanine DNA-methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2009; 15:338–345.
- Stopień ekspresji MGMT może przewidywać odpowiedź na temozolomid.
- 16 Isacoff WH, Moss RA, Pecora AL, Fine RL. Temozolomide/capecitabine therapy for metastatic neuroendocrine tumors of the pancreas. A retrospective review [abstract #14023]. *J Clin Oncol* 2006;24(18S).
- 17 Strosberg J, Choi J, Garner N, Kvols L. First-line treatment of metastatic pancreatic endocrine carcinoma with capecitabine and temozolomide [abstract #4612]. *J Clin Oncol* 2008;26:241.
- 18 Yao J, Phan P, Hoss H, et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumors: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol* 2008;26:1316–1323.
- 19 Kunz PL, Kuo T, Kaiser HL, et al. A phase II study of capecitabine, oxilaplatin and bevacizumab for metastatic or unresectable neuroendocrine tumors: preliminary results [abstract #167]. *J Clin Oncol* 2008;26:15502.
- 20 Kulke M, Lenzy N, Meropol J, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;26:3403–3410.
- 21 Raymond E, Raoul J, Niccoli P, et al. Phase III randomised, double-blind trial of sunitinib *vs* placebo in patients with progressive, well differentiated malignant islet cell tumours [abstract #0013]. *World Congress on Gastrointestinal Cancer*; 2009.
- Badanie II fazy, w którym wykazano antyproliferacyjny wpływ sunitynibu w porównaniu z placebo.
- 22 Kindmark H, Janson ET, Gustafsson B, et al. Five patients with malignant endocrine tumors tested with imatinib mesylate (Gleevec). *Acta Oncol* 2010;49:100–101.
- 23 Yao J, Zhang J, Rashid A, et al. Clinical and *in vitro* studies of imatinib in advanced carcinoid tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13:234–240.
- 24 Hobday TJ, Rubin J, Holen K, et al. MCO44h, a phase II trial of sorafenib in patients with metastatic neuroendocrine tumors (NET): a phase II consortium (P2C) study [abstract #4504]. *J Clin Oncol* 2007;25(18S).
- 25 Spector E, Franklin M, Truskinosky A, Dudek A. Sorafenib includes partial response in metastatic medullary thyroid carcinoma. *Acta Oncol* 2010; 49:104–106.
- 26 Tolcher A, Rothenberg M, Rodon J, et al. A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of AMG 479, a fully monoclonal antibody against insulin-like growth factor type 1 receptor (IGF-IR) in advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:3002.
- 27 Anthony L, Chester M, Michael S, et al. Phase II open-label clinical trial of vatalanib (PTK/ZK) in patients with progressive neuroendocrine cancer [abstract #14624]. *J Clin Oncol* 2008;26(15S).
- 28 Pavel M, Bartel C, Henck F, et al. Open-label, nonrandomized, multicenter phase II study evaluating the angiogenesis inhibitor PTK787/ZK222584 (PTK/ZK) in patients with advanced neuroendocrine carcinomas (NEC) [abstract #14684]. *J Clin Oncol* 2008; 26(15S).
- 29 Sung M, Kvols L, Wolin E, et al. Phase II proof-of-concept study of atiprimoid in patients with advanced low-to intermediate-grade neuroendocrine carcinoma [abstract #4611]. *J Clin Oncol* 2008;26(15S).
- 30 Yao JC, Phan A, Chang D, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low-to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26:4311–4318.
- 31 Yao J, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:69–76.
- W badaniu opisano aktywność przeciwnowotworową i tolerancję ewerolimusu u chorych na PET.
- 32 Kwekkeboom D, de Herder W, Kam B, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTATOC, Tyr³] octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124–2130.
- 33 Kwekkeboom D, Kam B, van Essen M, et al. Somatostatin receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:53–73.
- 34 Kennedy AS, Dezarn WA, McNeill P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin ⁹⁰Y-microspheres: early results in 148 patients. *Ann J Clin Oncol* 2008;27:1–279.