Rola terapii systemowej w leczeniu guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego

Systemic therapy in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors

Andrzej Deptała[1,2], Alicja Asendrych[1], Joanna Omyła-Staszewska[1], Joanna Rzymkowska[3]

[1]Klinika Onkologii, Hematologii i Chorób Wewnętrznych, CSK MSWiA, Warszawa; [2]Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych, Akademia Medyczna, Warszawa; [3]Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna, Warszawa

Przegląd Gastroenterologiczny 2006: 1 (1): 10–15

Słowa kluczowe: guzy neuroendokrynne, guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe, GEP NET, chemioterapia, terapia celowana.
Key words: neuroendocrine tumors, gastroenteropancreatic tumors, GEP NET, chemotherapy, targeted therapy.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Andrzej Deptała, Klinika Onkologii, Hematologii i Chorób Wewnętrznych, CSK MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, e-mail: andrzej.deptala@cskmswia.pl

Streszczenie

Guzy neuroendokrynne (NET) układu pokarmowego stanowią heterogenną grupę nowotworów, wywodzących się z komórek wewnątrzwydzielniczych zlokalizowanych w obrębie żołądka, jelit i trzustki (GEP). Z powodu odrębności biologicznych i różnorodnego przebiegu klinicznego poszczególnych podtypów GEP NET leczenie tych nowotworów stało się problemem interdyscyplinarnym, w którym udział biorą chirurdzy, endokrynolodzy, onkolodzy, specjaliści medycyny nuklearnej i radiologii zabiegowej, a nawet transplantolodzy. W przypadkach GEP NET bez przerzutów odległych i ograniczonych do jednego narządu, radykalna operacja jest uważana za postępowanie z wyboru, ponieważ daje największą szansę na całkowite wyleczenie. W obecnym stanie wiedzy nie ma dowodów wskazujących na to, że jakakolwiek terapia adjuwantowa wpływa korzystnie na wydłużenie przeżycia wolnego od choroby i/lub przeżycia całkowitego. Leczenie systemowe GEP NET polega na stosowaniu terapii biologicznej (analogi somatostatyny, interferon alfa – IFNα) i/lub chemioterapii. *Zimne* (tzn. niesprzężone) analogi somatostatyny (SSTA) są *złotym standardem* w objawowym leczeniu GEP NET. Terapia GEP NET za pomocą IFNα skutkuje zbliżoną do SSTA skutecznością w zakresie ustępowania objawów subiektywnych i odpowiedzi biochemicznej. Chemioterapia wielolekowa (polichemioterapia) daje najlepsze wyniki w GEP NET wywodzących się z trzustki. W leczeniu chorych na rakowiaka chemioterapia jest mniej skuteczna.

Abstract

Neuroendocrine tumors (NET) of the gastrointestinal system represent a group of heterogeneous cancers derived from various endocrine cells located in the stomach, guts and pancreas (GEP). Therapy of GEP NET, due to their biological diversity and different clinical course of each of the tumors, became an interdisciplinary approach with the contribution of a variety of specialists, e.g.: surgeons, endocrinologists, oncologists, nuclear medicine experts, radiologists, and transplantologists. Surgical resection of GEP NET without metastases and limited to one organ is the treatment of choice, because such procedure offers the highest probability of cure. Based on the current evidence in medicine, there is no proof that any adjuvant therapy prolongs disease free- and overall survival. Systemic treatment of GEP NET relies on the application of biological therapy (somatostatin analogs, interferon alfa – IFNα) and/or chemotherapy. "Cold" (i.e. unconjugated) somatostatin analogs (SSTA) are the gold standard of management of symptoms in GEP NET. Treatment of GEP NET with IFNα allows similar to SSTA symptomatic and biochemical responses. Chemotherapy using two/three drug combinations (polychemotherapy) gives the best results in the pancreatic NET. In the treatment of midgut carcinoid tumors chemotherapy is less effective.

Wstęp

Guzy neuroendokrynne (NET – *NeuroEndocrine Tumors*) układu pokarmowego stanowią heterogenną grupę nowotworów, wywodzących się z komórek wewnątrzwydzielniczych zlokalizowanych w obrębie żołądka, jelit i trzustki (GEP – *GastroEnteroPancreatic*) [1, 2]. Z powodu odrębności biologicznych i różnorodnego przebiegu klinicznego poszczególnych podtypów GEP NET leczenie tych nowotworów stało się problemem interdyscyplinarnym, w którym udział biorą chirurdzy, en-

dokrynolodzy, onkolodzy, specjaliści medycyny nuklearnej i radiologii zabiegowej, a nawet transplantolodzy [3].

Z uwagi na rzadkość występowania GEP NET światowe piśmiennictwo jest wyjątkowo ubogie w prospektywne i randomizowane kliniczne badania III fazy, które (prócz metaanaliz) są najlepszymi wskazówkami do opracowania ujednoliconych standardów postępowania leczniczego. Ponadto, liczne (na przestrzeni lat) zmiany klasyfikacji tych nowotworów ogromnie utrudniają porównanie różnych metod terapii GEP NET pod względem skuteczności i wpływu na przeżycie.

W 2000 r. eksperci WHO zaproponowali nową klasyfikację guzów neuroendokrynnych [4]. W zależności od stopnia zróżnicowania komórkowego i cech złośliwości histologicznej określono 5 podtypów, a mianowicie:
1) *well-differentiated endocrine tumor,*
2) *well-differentiated endocrine carcinoma,*
3) *poorly differentiated endocrine carcinoma,*
4) *mixed exocrine and endocrine carcinoma,*
5) *tumor-like lesions.*

Jednakże w przypadku GEP NET nadal używa się w piśmiennictwie dawniej używanego nazewnictwa (np. rakowiak, wyspiak, guz wywodzący się z prajelita tylnego itp.), które *per se* nie definiuje stopnia złośliwości danej zmiany. Dlatego czytelnikowi należy się wyjaśnienie – artykuł ten jest poświęcony leczeniu wyłącznie złośliwych GEP NET, niezależnie od tego czy w tekście użyto starej, czy nowej nomenklatury tych nowotworów.

Ogólna taktyka postępowania w GEP NET

W przypadkach GEP NET ograniczonych do jednego narządu i bez przerzutów odległych radykalna operacja jest uważana za postępowanie z wyboru, ponieważ daje największą szansę na całkowite wyleczenie [1, 2, 4]. W obecnym stanie wiedzy nie ma dowodów wskazujących na to, że jakakolwiek terapia adjuwantowa (tzn. uzupełniająca po radykalnie wykonanej operacji) wpływa korzystnie na wydłużenie przeżycia wolnego od choroby (DFS – *disease free survival*) i/lub przeżycia całkowitego (OS – *overall survival*); leczenie takie można by prowadzić tylko w ramach dobrze zaplanowanych, kontrolowanych prób klinicznych [1–5].

Jednakże u ok. 2/3 chorych guz neuroendokrynny w momencie rozpoznania wykazuje zaawansowanie, uniemożliwiające radykalne leczenie chirurgiczne, tzn. zwykle stwierdza się przerzuty odległe (najczęściej do wątroby, kości, węzłów chłonnych lub otrzewnej ściennej), a więc choroba ma charakter rozsiany [5]. Mimo że postęp nowotworu przebiega powoli, w tym momencie podstawą leczenia GEP NET jest terapia systemowa, a jej głównymi celami stają się: wydłużenie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji nowotworu (PFS – *progression free survival*) i czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia (TTF – *time to treatment failure*). Aby właściwie zrealizować te cele należy dysponować narzędziami, które w obiektywny sposób zmierzą odpowiedź kliniczną, będącą wyrazem skuteczności zastosowanej terapii; do tych narzędzi zalicza się CT, MRI, PET i scyntygrafię receptorów somatostatynowych (np. OctreoScan). Z punktu widzenia onkologicznego odpowiedź biochemiczna (oceniana np. za pomocą pomiaru stężenia chromograniny A – CgA) nie może być uznana za obiektywną odpowiedź kliniczną [1, 2].

W rozsianych GEP NET można mieć do czynienia z dwiema sytuacjami klinicznymi. Pierwszy scenariusz zakłada, że zmiany nowotworowe są resekcyjne i wtedy należy podjąć próbę usunięcia guza pierwotnego oraz możliwie największą liczbę przerzutów (tzw. *surgical debulking*); ponieważ samo postępowanie chirurgiczne jest z reguły nieskuteczne w chorobie rozsianej, istnieją wskazania do zastosowania leczenia systemowego (tj. terapii biologicznej, chemioterapii, leczenia radioizotopowego) po takiej operacji [4, 5]. W drugiej sytuacji zmiany nowotworowe są nieresekcyjne i wtedy można spróbować wyindukować ich resekcję (dotyczy to zwłaszcza przypadków, w których stwierdza się przerzuty tylko w wątrobie) poprzez zastosowanie leczenia miejscowego (chemioembolizacja, termoradioablacja) i systemowego (chemioterapia, terapia radioizotopowa). Po terapii indukcyjnej, niezależnie od tego, czy udało się przeprowadzić operację czy też nie, wskazane jest kontynuowanie leczenia systemowego [4, 5].

Leczenie systemowe GEP NET polega na stosowaniu terapii biologicznej (analogi somatostatyny, interferon alfa – IFNα) i/lub chemioterapii.

Zimne (niesprzężone) analogi somatostatyny (SSTA) są *złotym standardem* w objawowym leczeniu GEP NET [6, 7]. Po zastosowaniu oktreotydu można oczekiwać zmniejszenia objawów subiektywnych zależnych od nowotworu u 60% chorych i odpowiedzi biochemicznej (CgA) u 70%; podobną skuteczność zapewnia leczenie lanreotydem i wapreotydem [6]. Zasadniczym problemem terapii SSTA jest ich niska skuteczność kliniczna [7]. Częściową regresję (PR) guza obserwowano jedynie w 4–8% przypadków, a w żadnym z badań nie stwierdzono, aby SSTA wydłużały OS i PFS lub wpływały na TTF [6, 7]. Wartość nowych preparatów SSTA, np. analogów hamujących wszystkie 5 typów receptorów somatostatynowych – SOM230 lub analogów cytotoksycznych – AN 238 (analog somatostatyny połączony z 2-pyrrolino-doksorubicyną), w leczeniu GEP NET jest jeszcze nieznana [8].

Terapia GEP NET za pomocą IFNα skutkuje zbliżoną do SSTA skutecznością w zakresie ustępowania objawów subiektywnych i odpowiedzi biochemicznej (CgA). Kilka nierandomizowanych badań, obejmujących grupy złożone z co najwyżej 30 chorych na rakowiaki typu midgut, wykazywało odsetki PR w granicach 10–15% [4, 9]. Jednak wieloośrodkowe, prospektywne i randomizowane badanie Międzynarodowej Grupy Badawczej ds. Lanreotydu i Interferonu Alfa w przerzutowych GEP NET dowiodło, że odsetek PR po IFNα jest znacznie niższy (3,7%) i nie różni się ani od skuteczności lanreotydu (PR=4%) ani od kombinacji tych leków (PR=7%); za to leczenie skojarzone było przyczyną przerwania terapii u 25% pacjentów. W badaniu tym nie udokumentowano korzystnego wpływu stosowanych preparatów na OS, PFS ani TTF [10].

Ponieważ dostępna literatura, także polskojęzyczna, szczegółowo opisuje znaczenie i zastosowanie terapeutyczne analogów somatostatyny (zarówno *zimnych*, jak i *gorących* = sprzężonych z radioizotopami) oraz interferonu alfa, w dalszej części pracy oceniono tylko rolę chemioterapii w leczeniu zaawansowanych i przerzutowych GEP NET.

Chemioterapia klasyczna

Poszukiwania skutecznie działających na guzy neuroendokrynne cytostatyków sięgają wczesnych lat 70. ubiegłego stulecia. Początkowo w leczeniu GEP NET stosowano pojedyncze chemioterapeutyki (streptozotocyna, 5-fluorouracyl, doksorubicyna, dakarbazyna, cisplatyna, etopozyd). Jednakże ze względu na zbyt niski odsetek odpowiedzi klinicznych (RR – *response rate = całkowita regresja + częściowa regresja*) i dość krótki czas trwania RR, monoterapię zastąpiono leczeniem złożonym z kilku cytostatyków [5, 11].

W 1979 r. po raz pierwszy opublikowano [12] wieloośrodkowe badanie grupy amerykańskiej ECOG (protokół EST 3272), dotyczące leczenia rozsianego rakowiaka (histopatologicznie potwierdzonego) za pomocą streptozotocyny (STZ) plus 5-fluorouracylu (5-FU) lub cyklofosfamidu (CTX) plus STZ. W pracy tej Moertel i Hanley wykazali, że odsetek RR dla schematu STZ + 5-FU wyniósł 33% (14/42), a dla CTX + STZ – 27% (12/47), przy średnim przeżyciu odpowiednio 27 i 46 tyg. Kolejne badanie grupy ECOG, randomizowane II i III fazy (protokół EST 5275), opublikowane w 1984 r. [13], udowodniło, że u 172 chorych z nieresekcyjnym i przerzutowym rakowiakiem chemioterapia STZ + 5-FU pozwala na uzyskanie RR u 22%, z medianą czasu trwania RR 31 tyg. i medianą całkowitego przeżycia (OS) – 64 tyg. Ten schemat chemioterapii okazał się skuteczniejszy od monoterapii doksorubicyną (DOX), aczkolwiek różnica OS nie była statystycznie znamienna ($p<0,25$). Wyjątkowo dobre wyniki uzyskali: Frame i wsp. [14] – po zastosowaniu STZ + DOX odsetek odpowiedzi równał się 40% oraz Bukowski i wsp.– po czterolekowym schemacie chemioterapii (STZ + 5-FU + DOX + CTX) RR = 30% [3]. Jednak w kilku kolejno opublikowanych badaniach II i III fazy [3–5, 15, 16] odsetki RR po chemioterapii były niższe i wahały się od 0 do 18%, choć w badaniu ECOG z 2005 r. (protokół E1281) niezbyt wysoki odsetek odpowiedzi (RR=16%) przełożył się na 5,3-miesięczny czas do progresji rakowiaka i medianę przeżycia całkowitego wynoszącą 24,3 mies. [16].

Oceniając te wszystkie prace można stwierdzić, że w rozsianych rakowiakach typu *midgut* lub inaczej mówiąc wysoko zróżnicowanych NET wywodzących się z jelita cienkiego, wyrostka robaczkowego i kątnicy/wstępnicy (uwaga: w większości omawianych prac badane grupy chorych zawierały też pewną liczbę NET typu *foregut* i *hindgut*, sklasyfikowanych histopatologicznie jako rakowiaki) chemioterapia może spowodować obiektywną odpowiedź kliniczną u 10–16% chorych z czasem trwania RR w granicach 5–13 mies., całkowitą odpowiedź (CR) biochemiczną mierzoną stężeniem CgA u 30% i całkowite ustąpienie objawów subiektywnych u ok. 40% pacjentów; w tej grupie chorych mediana OS wahała się od 5 do 38 mies. Polecanym schematem chemioterapii jest skojarzenie streptozotocyny (STZ) z 5-FU, ew. schemat FDE (5-FU+dakarbazyna+epidoksorubicyna). Toksyczność stosowanego leczenia cytostatycznego była zadowalająca, przy czym schematy zawierające więcej niż 2 cytostatyki częściej powodowały objawy niepożądane. Najczęstszymi powikłaniami chemioterapii [12, 13, 15–18] w tej grupie pacjentów były: 1) nieprawidłowości hematologiczne (neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość), 2) nudności i wymioty i 3) biegunki; ciężka toksyczność (3^{o} lub 4^{o} wg kryteriów NCI) występowała średnio u odpowiednio 17, 10 i 5% pacjentów; schemat FDE ponadto spowodował całkowite wyłysienie u 27% chorych [15, 18].

Znacznie lepsze wyniki chemioterapii uzyskano w NET trzustki (tradycyjna nazwa – wyspiaki) lub dwunastnicy o wysokim stopniu zróżnicowania. Już monoterapia STZ skutkowała RR=36% i OS=17 mies.; dodanie do streptozotocyny 5-FU zwiększyło odsetek odpowiedzi do 63% i wydłużyło medianę przeżycia całkowitego do 26 mies. [18]. Przełomem w chemioterapii tych NET było badanie III fazy Moertela i wsp., z 1992 r. [19], który randomizując 69 pacjentów do schematów STZ + DOX vs STZ + 5-FU wykazał odpowiednio RR 69 vs 45%, średni czas trwania RR 18 *vs* 14 mies. i medianę OS 26 vs 18 mies. Pomimo że takiego wyniku nie udało się powtórzyć w żadnym innym badaniu klinicznym, następne publikacje potwierdzają niezmiennie odsetek odpowiedzi

klinicznej po STZ + DOX ± 5-FU rzędu 35–55% (średnio 39%), z czasem trwania RR 11–22 mies. i medianą przeżycia całkowitego nieco ponad 20 mies. [3–5]. W jednym tylko badaniu z tego okresu, przeprowadzonym przez Chenga i wsp., skojarzenie STZ + DOX dało zadziwiająco niski odsetek odpowiedzi wynoszący 6%, ale czas trwania RR wyniósł 18 mies. [20].

Nowsze badania – z 2004 r. – udokumentowały skuteczność chemioterapii z zastosowaniem streptozotocyny w skojarzeniu z doksorubicyną. Delaunoit i wsp. [21] wykazali RR=36% oraz 2-letnie i 3-letnie OS odpowiednio u 50 i 24% spośród 45 chorych na wyspiaki. Natomiast Kouvaraki [22], dodając 5-FU do streptozotocyny i doksorubicyny (schemat FAS), uzyskała w grupie 63 pacjentów RR=39%, z czasem trwania 9,3 mies. oraz 2-letnie PFS u 41% i 2-letnie OS u 71% chorych. Co ciekawe, z pracy Kouvaraki i wsp. wynika, że ani typ guza, ani stopień zróżnicowania histologicznego, ani też resekcja chirurgiczna nie korelowały statystycznie znamiennie z czasem całkowitego przeżycia (OS); jednak czas wolny od progresji był znamiennie krótszy w NET nisko zróżnicowanych (p=0,003) oraz wtedy gdy chemioterapia FAS była zastosowana jako leczenie drugiego rzutu (p=0,05). W statystycznej analizie wieloczynnikowej jedynie wielkość przerzutów w wątrobie (>75% zajęcia narządu) wiązała się z krótszym PFS [22].

Tak więc można uznać chemioterapię zawierającą streptozotocynę + doksorubicynę (± 5-FU) za standard w leczeniu miejscowo zaawansowanych i przerzutowych guzów neuroendokrynnych trzustki i dwunastnicy. Zamiana STZ na dakarbazynę (np. schemat FDE) wiązała się z niższym RR (11%) i krótszym czasem trwania RR (średnio 10 mies.); nie można było porównać TTP ani OS, ponieważ autorzy pracy podali te parametry łącznie dla wszystkich NET (tj. *foregut, midgut, hindgut*, raka z komórek Merckela, raka rdzeniastego tarczycy, paraganglioma itp.).

Stopień toksyczności hematologicznej i związanej z przewodem pokarmowym po STZ + DOX był podobny do chemioterapii zawierającej STZ + 5-FU [18–22]. Należy jednak podkreślić, że ograniczeniem do stosowania schematu z antracykliną może być kardiotoksyczność doksorubicyny (kumulacyjna dawka całkowita 550 mg/m^2). W przypadku przeciwwskazań do zastosowania DOX można ją zastąpić 5-FU, ewentualnie mniej kardiotoksyczną doksorubicyną liposomalną. Ze stosowaniem streptozotocyny wiąże się konieczność monitorowania funkcji nerek, ze względu na potencjalną nefrotoksyczność tego leku, choć to powikłanie zdarza się stosunkowo rzadko [5].

Nieco inne podejście terapeutyczne zaprezentowali Kulke i wsp. [23], którzy połączyli klasyczną chemioterapię z leczeniem antyangiogennym. W grupie 29 chorych na przerzutowe GEP NET o wysokim stopniu zróżnicowania (15 rakowiaków, 11 wyspiaków i 3 barwiaki) zastosowali temozolomid (cytostatyk doustny zbliżony do dakarbazyny) i talidomid (ma aktywność antyangiogenną). Ogólnie uzyskano u 40% pacjentów odpowiedź biochemiczną (CgA) i u 25% obiektywną kliniczną (CT); najwyższa RR była w wyspiakach (45%), następnie barwiakach (33%), a najniższa w rakowiakach (7%). Mediana czasu trwania RR wyniosła 13,5 mies.; rok przeżyło 79%, a 2 lata 61% chorych. Najczęstszym objawem niepożądanym 3/4° wg NCI była limfopenia (u 69%), co poskutkowało rozwojem zakażeń oportunistycznych (*Pneumocystis carinii,* wirus opryszczki, wirus ospy – półpaśca) u 10% pacjentów. Korzyścią dla pacjentów było to, że oba leki mogli przyjmować doustnie w warunkach ambulatoryjnych.

Raki neuroendokrynne o niskim stopniu zróżnicowania charakteryzują się wysokim odsetkiem odpowiedzi na leczenie cytostatyczne. Aczkolwiek obecnie większość badaczy wyodrębnia raka drobnokomórkowego danego narządu jako oddzielną jednostkę chorobową, to przebieg kliniczny nisko zróżnicowanych NET jest podobny do raka drobnokomórkowego płuca – duża prędkość proliferacji, wysoka skłonność do wczesnego rozsiewu krwiopochodnego i limfatycznego, niska wyleczalność [1, 2, 5]. Dlatego w leczeniu tego typu guzów neuroendokrynnych zastosowanie znalazła cisplatyna (DDP) w skojarzeniu z etopozydem (VP-16). Schemat DDP + VP-16 pozwala na osiągnięcie RR u 41–67% chorych. Problemem jest jednak krótki czas trwania RR=8–10 mies. i niezadowalająca mediana przeżycia całkowitego 15–19 mies. [4, 5]. Z najnowszego badania, opublikowanego w 2005 r., wynika jednak, że jeżeli z grupy NET nisko zróżnicowanych wykluczy się raka drobnokomórkowego (Ki-67 >50%, G4), to stosując schemat FAS, zamiast DDP + VP-16, można uzyskać zbliżony czas trwania RR i podobne przeżycie całkowite jak w guzach wysoko zróżnicowanych [22]. Niewątpliwie w nisko zróżnicowanych NET jest miejsce dla poszukiwania nowych schematów chemioterapii.

Chemioterapia genowa

W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się pewnym substancjom, które w sposób wybiórczy hamują niektóre onkogeny lub (częściej) ich białkowe produkty. Największe nadzieje budzą syntetyczne, małocząsteczkowe związki swoiście blokujące kinazy tyrozynowe – wewnątrzkomórkowe domeny określonych receptorów komórkowych (np. VEGFR – *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*) oraz przeciwciała monoklonalne, które są skierowane przeciwko konkretnej cząsteczce znajdującej się na powierzchni komórek nowotworowych (np. EGFR – *Epidermal Growth Factor Receptor*) lub

w ich otoczeniu (np. VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor*). Sukcesy kliniczne pierwszych substancji (np. imatinibu, rituksimabu) zaowocowały zsyntetyzowaniem wielu tego typu związków, co doprowadziło do narodzin nowego kierunku w leczeniu nowotworów – tzw. *targeted therapy*, którą po polsku można by nazwać farmakoterapią molekularną lub chemioterapią genową.

Guzy neuroendokrynne układu pokarmowego charakteryzują się bogatą siecią naczyń patologicznych (wyraz nasilonej angiogenezy), co koreluje z wysoką ekspresją VEGF i VEGFR; guzy GEP NET wykazują też podwyższoną ekspresję EGFR [4, 23]. Obserwacje te stały się przesłanką do zbadania skuteczności i bezpieczeństwa leków hamujących angiogenezę: sunitinibu (SU11248) i bewacizumabu.

Sunitinib jest inhibitorem wielu receptorowych kinaz tyrozynowych (VEGFR1, VEGFR2, PDGFRα i PDGFβ, c-KIT, FLT3) i oprócz hamowania angiogenezy wykazuje działanie antyproliferacyjne. Bewacizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne, skierowane przeciwko cząsteczce VEGF.

W pierwszym badaniu (II fazy) Kulke i wsp. [24] oceniali skuteczność i bezpieczeństwo leczenia nieresekcyjnych NET, podając doustnie sunitinib. Wśród 93 pacjentów, 52 było chorych na wyspiaki, a 41 na rakowiaki; 53% badanych było wcześniej leczonych za pomocą chemioterapii i/lub analogów somatostatyny; SSTA można było kontynuować podczas terapii sunitinibem. Najczęstszymi objawami niepożądanymi sunitinibu w 3/4° była męczliwość (26%) i neutropenia (13%). Uzyskano, odpowiednio w wyspiakach oraz rakowiakach: 13,5% PR, 77% SD (stabilizacja choroby) i 5,5% PD (progresja choroby) oraz 2,1% PR, 92,3% SD i 2,6% PD.

W badaniu Yao i wsp. [25], też II fazy, 44 chorym na rozsianego lub nieresekcyjnego rakowiaka, którzy przyjmowali ustaloną dawkę oktreotydu, podawano przez 18 tyg. bewacizumab (BVZ) lub pegylowany IFNα-2β (PEGI), a następnie oba preparaty. Po 18 tyg. uzyskano 3 PR (3BVZ, 0 PEGI), u 31 chorych nastąpiła stabilizacja choroby (16 BVZ i 15 PEGI), a u 6 progresja rakowiaka (1 BVZ, 5 PEGI); z tej ostatniej grupy 1 pacjent otrzymujący tylko PEGI, po dołączeniu po 18 tyg. bewacizumabu, osiągnął PR. Czas trwania PFS był statystycznie znamiennie dłuższy w ramieniu BVZ (p=0,01) i po 18 tyg. bez progresji rakowiaka było 95% chorych, w stosunku do 67% leczonych PEGI.

W trakcie badań klinicznych I i II fazy w rozsianych GEP NET są inhibitory kinazy tyrozynowej, związanej z EGFR (np. gefitinib, erlotinib) oraz inhibitory przekazywania wewnątrzkomórkowych sygnałów proliferacyjnych szlakiem mTOR (np. CCI-779).

Podsumowanie

Obecnie, uznanymi sposobami terapii systemowej u chorych na nieresekcyjne i rozsiane guzy neuroendokrynne układu pokarmowego jest stosowanie analogów somatostatyny oraz klasycznej chemioterapii wielolekowej.

Chemioterapia wielolekowa (jeśli nie ma przeciwwskazań) powinna być stosowana jako leczenie I rzutu w *well-differentiated endocrine carcinoma* wywodzących się z trzustki (wyspiaki), żołądka lub dwunastnicy (GEP NET *typu foregut*) oraz w *poorly differentiated endocrine carcinoma*. Standardowymi schematami są odpowiednio: streptozotocyna plus doksorubicyna oraz cisplatyna plus etopozyd; w razie wystąpienia objawów wydzielniczych lub narastania markerów biochemicznych do cytostatyków należy dołączyć oktreotyd.

W przypadku rozpoznania *well-differentiated endocrine carcinoma* wywodzącego się z jelita cienkiego lub wyrostka robaczkowego (rakowiaki typu *midgut*) chemioterapia ma raczej znaczenie drugoplanowe i należy ją zastosować w razie nieskuteczności SSTA lub przy szybkiej progresji nowotworu. Polecanym schematem jest połączenie streptozotocyny i 5-FU.

W opinii niektórych badaczy [3, 4] panuje przeświadczenie, że chemioterapia nie ma praktycznego zastosowania w leczeniu GEP NET. Na potwierdzenie tego faktu przytaczane są dane, że te nowotwory w większości charakteryzuje niski indeks proliferacyjny, duża ekspresja białka wielolekowej oporności (MDR-1–p170) na cytostatyki i białka antyapoptotycznego Bcl-2. Nie sposób zgodzić się z takim rozumowaniem.

Unikalne cechy biologiczne danego nowotworu, a nie sam indeks proliferacyjny, decydują o ostatecznym powodzeniu chemioterapii. Jako przykład można podać raka piersi i raka jelita grubego G1 (tzn. *well-differentiated*), które są wrażliwe na te same schematy chemioterapii, co raki tych narządów G3 (tzn. *poorly differentiated*). Ani streptozotocyna, ani doksorubicyna nie należą do cytostatyków fazowo specyficznych. Oznacza to, że niszczą komórki nowotworowe znajdujące się w różnych fazach cyklu komórkowego, a STZ nawet i komórki nieproliferujące. Mechanizm oporności na STZ i 5-FU nie zależy od genu *mdr-1* i dlatego ekspresja kodowanego przez ten gen białka nie żadnej wartości w tym przypadku. Ma natomiast znaczenie w rozwoju oporności na doksorubicynę, ale większa wrażliwość wyspiaków na chemioterapię STZ + DOX niż na STZ + 5-FU zaprzecza, aby ten mechanizm odgrywał tu kluczową rolę. Chłoniaki grudkowe i rozlane z dużych komórek B oraz niektóre ostre białaczki charakteryzują się wysoką ekspresją antyapoptotycznego białka Bcl-2, a przecież są to nowotwory wyjątkowo wrażliwe na chemioterapię, w której antracykliny odgrywają główną rolę. Dlatego ekspresja

Bcl-2 jako pojedyncze znalezisko nie ma znaczenia predykcyjnie negatywnego.

W każdym przypadku nieresekcyjnego lub przerzutowego GEP NET, jeśli istnieją możliwości, należy rozważyć włączenie chorego do badania klinicznego, które oferuje nowatorskie sposoby leczenia, z terapią celowaną (chemioterapią genową) włącznie.

Piśmiennictwo

1. Alexander HR Jr, Jansen RT. Pancreatic endocrine tumors. Cancer, Principles & practice of oncology, ed. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, 7th edition, 2005; vol. II, section 5, 1540-58.
2. Jensen RT, Doherty GM. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. Cancer, Principles & practice of oncology, ed. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, 7th edition, 2005; vol. II, section 5, 1559-74.
3. Kos-Kudła B, Bolanowski M. Farmakoterapia guzów GEP. Onkologia po Dyplomie, wydanie specjalne, sierpień 2005; 47-51.
4. Öberg K. Management of neuroendocrine tumours. Ann Oncol 2004; (suppl 4): 293-8.
5. O'Toole D, Hentic O, Corcos O, Ruszniewski P. Chemotherapy for gastro-enteropancreatic endocrine tumours. Neuroendocrinology 2004; 80 (suppl 1): 79-84.
6. Öberg K, Kvols L, Caplin M i wsp. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Ann Oncol 2004; 15: 966-73.
7. Asendrych A, Deptała A. Analogi somatostatyny jako leki przeciwnowotworowe. Współcz Onkol 2003; 7: 32-8.
8. Öberg K. Future aspects of somatostatin-receptor-mediated therapy. Neuroendocrinology 2004; 80 (suppl 1): 57-61.
9. Öberg K: Interferon in the management of neuroendocrine GEP – tumors: A review. Digestion 2000; 62: 92-7.
10. Faiss S, Pape UF, Bohmig M i wsp. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors – the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. J Clin Oncol 2003; 21: 2689-96.
11. Rougier P, Mitry E. Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors. Digestion 2000; 62 (suppl 1): 73-8.
12. Moertel CG, Hanley JA. Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. Cancer Clin Trials 1979; 2: 327-34.
13. Engstrom PF, Lavin PT, Moertel CG i wsp. Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor. J Clin Oncol 1984; 2: 1255-9.
14. Frame J, Kelsen D, Kemeny N i wsp. A phase II trial of streptozotocin and adriamycin in advanced APUD tumors. Am J Clin Oncol 1988; 11: 490-5.
15. Bajetta E, Ferrari L, Procopio G i wsp. Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. Ann Oncol 2002; 13: 614-21.
16. Sun W, Lipsitz S, Catalano P i wsp.; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. J Clin Oncol 2005; 23: 4897-904.
17. Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C i wsp. 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. Cancer 1998; 83: 372-8.
18. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. N Engl J Med 1980; 303: 1189-94.
19. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S i wsp. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. N Engl J Med 1992; 326: 519-23.
20. 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.
21. Delaunoit T, Ducreux M, Boige V i wsp. The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma; a judicious option? Eur J Cancer 2004; 40: 515-20.
22. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P i wsp. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. J Clin Oncol 2004; 22: 4762-71.
23. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC i wsp. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. J Clin Oncol 2006; 24: 401-6.
24. Kulke M, Lenz HJ, Meropol NJ i wsp. A phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of SU11248 in patients (pts) with unresectable neuroendocrine tumors (NETs). J Clin Oncol 2005; 23 (June 1 suppl): 4008.
25. Yao JC, Ng C, Hoff PM i wsp. Improved progression free survival (PFS), and rapid, sustained decrease in tumor perfusion among patients with advanced carcinoid treated with bevacizumab. J Clin Oncol 2005; 23 (June 1 suppl): 4007.