



Metastatik Nöroendokrin Tümörlere Onkoloji Gözüyle Yaklaşım

Approach to Metastatic Neuroendocrine Tumors from The Perspective of Oncology

© Selçuk Ergen

Yeditepe Üniversitesi Koşuyolu Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Nöroendokrin tümörlerin %50'si tanı anında metastatiktir. Metastatik nöroendokrin tümörlerde tedavi tümörün fonksiyonel olup olmamasına ve histolojik derecesine (G1-G3) bağlı olarak değişir. Günümüzde metastatik hastalıkta somatostatin analogları (oktreotid, lanreotid), interferon, kemoterapi, everolimus, sunitinib ve diğer hedefe yönelik tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Bu kanserler tipik olarak düşük tümör mutasyon yükü, düşük programlı ölüm ligandı-1 ifadesi ve düşük lenfosit infiltrasyonuna sahip olduğundan, bu neoplazmlarda immün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımı sınırlıdır.

Anahtar Kelimeler: Metastatik nöroendokrin tümör, somatostatin analogları, hedefe yönelik tedaviler

Abstract

Almost 50% of neuroendocrine tumors are metastatic at diagnosis. Treatment in metastatic neuroendocrine tumors depends on whether the tumor is functional or not and its histological grade (G1-G3). Today, there are somatostatin analogs (octreotide, lanreotide), interferon, chemotherapy, everolimus, sunitinib and other targeted therapy options in metastatic disease. The use of immune checkpoint inhibitors in neuroendocrine neoplasms is limited, as these cancers typically have low tumor mutational burden, low apoptosis ligand-1 expression, and low lymphocyte infiltration.

Keywords: Metastatic neuroendocrine tumor, somatostatin analogs, targeted therapies

Giriş

Somatostatin Analogları

İnsan vücudunda 5 tip somatostatin reseptörü (SSR) bulunmaktadır (SSR-1, SSR-2, SSR-3, SSR-4, SSR-5). Nöroendokrin tümörlerin (NET) çoğu SSR-2 reseptörü içermektedir ve SSR-2 iyi farklılaşmış NET'ler için tanı ve tedavide hedef moleküldür. SSR-2 başta olmak üzere diğer SSR'lerini de hedef alacak şekilde somatostatin analogları geliştirilmiştir.

Metastatik NET'lerin tedavisinde günümüzde uzun etkili somatostatin analogları kullanılmaktadır. Somatostatin analogları semptom kontrolü sağlayarak hastanın yaşam kalitesini artırır, komplikasyonları önler ve tümör ilerlemesini kontrol altına alarak yaşam süresini uzatır.

Uzun etkili aylık depo formları olan somatostatin analogları (lanreotid 60-90-120 mg ve oktreotid-LAR 30 mg) kullanılır. Antitümör etkinlik için aylık depo formları, karsinoid krizde ise kısa etkili günlük subkütan uygulama ile başlanır.

Somatostatin analogları sadece fonksiyonel değil non-fonksiyonel NET'lerin tedavisinde de kullanılır. CLARINET çalışması uzun etkili bir somatostatin analogu olan Lanreotid'in sadece ileri evre fonksiyonel midgut tümörlerde değil aynı zamanda ileri evre iyi farklılaşmış (Ki-67 indeksi <%10) non-fonksiyonel gastrointestinal NET'lerde ve pankreatik NET'lerde (pNET) de etkili olduğu gösterilmiştir (1).

Somatostatin analogları, metastatik histolojik derece 3 NET'lerde ve az farklılaşmış NET'lerde SSR ifadesi düşük olduğu için önerilmemektedir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Öğr. Üyesi Dr. Selçuk Ergen, Yeditepe Üniversitesi Koşuyolu Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: dr.selcukergn@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5109-5511

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

İnterferon

İmmünomodülatör olarak bilinen interferonun (IFN) somatostatin analoglarına yakın semptom kontrolü olmasına rağmen yavaş etkinlik göstermesi ve toksisite nedeniyle NET'lerde kullanımı sınırlıdır (2).

Kemoterapi

Gastrointestinal kökenli nöroendokrin tümörlere (GI-NET) kemoterapinin etkinliği metastatik grade 3 NET'lerde, büyük ve küçük hücreli NEK'lerde etkinliği yüksektir. Bu grup hastalarda onkoloji pratiklerinde sisplatin-etoposid kombine rejimi tercih edilmektedir.

Metastatik veya opere edilemeyen düşük ve orta dereceli pNET'lerde geçmişte streptozosin tek ajan olarak veya 5-Fluorourasil, doksorubisin ile kombine olarak tercih edilirdi. Günümüzde bu grup hastada temozolamid ve kapesitabin kombine tedavisi tercih edilmektedir (3). Oksaliplatin, irinotekan ve 5-Fluorourasil kombine tedavileri ileri evre pNET'lerde kurtarma tedavisinde kullanılabilirler (2).

Everolimus

Everolimus bir serin/treonin protein kinazı olan ve hücresel çoğalma, damarlanma, sağkalımda rol oynayan sinyal ileti yollarının fonksiyonunu kontrol eden mTOR'u (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) inhibe ederek etkinliğini gösteren anti-neoplastik bir ajandır.

Faz-3 RADIANT-2 çalışmasında ileri evre GI-NET ve pNET'li hastalarda karsinoid sendrom semptomları olan ve oktreotid tedavisi alan, son 6 ayda hastalık ilerlemesi bulguları olan hastalar oktreotide ek olarak everolimus 10 mg veya plasebo koluna randomize edilmiştir. Hastalık ilerlemesine kadar geçen sağkalım süresi everolimus kolunda 16,4 ay, plasebo kolunda 11,3 ay olarak bulunmuştur (4).

RADIANT-3 randomize, plasebo kontrollü, çift kör, faz-3 çalışmada kemoterapi sonrası progresse hastalara everolimus veya plasebo verilmiştir. Everolimus ile hastalık ilerlemesine kadar geçen sağkalım süresi 11,4 ay, plasebo ile 4,6 ay bulunmuştur (5). Daha sonra yapılan RADIANT-4 çalışmasında everolimus'un ileri evre akciğer NET ve non-fonksiyonel GI-NET'lerde yararı gösterilmiştir (6).

Günümüzde everolimus GI-NET, pNET ve akciğer NET'te Ki-67 indeksi %20 ve altı olan metastatik hastalıkta kullanılabilir. Başlıca yan etkileri stomatit, deri döküntüsü, intertisyel pnömonit, hiperglisemi, hiperlipidemi, trombositopeni ve anemidir.

Sunitinib

NET'ler vasküler tümörlerdir ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) pNET'te gerekli olan tümör damarlanmasının temel aracıdır. Sunitinib oral alınan çok hedefli tirozin kinaz inhibisyonu yapan bir ajandır ve damarlanmayı azaltma etkinliği VEGFR-2 ve platelet-kaynaklı büyüme faktörü reseptörü'nün (PDGFR) inhibisyonundan ileri gelir. Faz-3 bir randomize çalışmada ileri evre iyi diferansiye Ki-67 %5 ve altında olan pNET'te günlük sürekli Sunitinib 37,5 mg kullanımı plasebo ile karşılaştırılmıştır. Plaseboda hastalık ilerlemesi olmaksızın sağkalım 5,5 ay iken Sunitinib kolunda hastalık ilerlemesi olmaksızın sağkalım 11,1 ay olarak bulunmuştur. Objektif yanıt oranı %9,3 olarak bulunmuştur (7). 2011 yılında Avrupa ve ABD'de ilerlemiş iyi farklılaşmış pNET tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Hipertansiyon, kanama, deri döküntüsü, el-ayak sendromu, diyare ve stomatit başlıca yan etkileridir.

Diğer Tirozin Kinaz İnhibitörleri Pazopanib, Kabozantinib ve Lenvatinib

İleri evre pankreas dışı NET'li 171 hastayı içeren randomize bir faz-2 çalışma olan Alliance A021202, plaseboya karşı pazopanib ile hastalısız sağkalımda iyileşme olduğu gösterilmiştir. Pazopanib alan hastalarda (n=97) ortalama hastalısız sağkalım 11,6 ay iken, plasebo alanlarda 8,5 ay olarak tespit edildi. Bu, VEGF yolunun iyi farklılaşmış pankreas dışı NET tedavisi için geçerli bir hedef olduğunu öne süren ilk randomize çalışma özelliği taşımaktadır (8).

Faz-2 talent çalışmasında daha önce somatostatin analogu almış ve ilerleme göstermiş ileri evre derece 1/2 pankreatik ve gastrointestinal NET'lerde lenvatinib ile 15,7 aylık bir hastalısız sağkalıma ulaşılmıştır (9).

Nintedanib, NET'lerde yüksek oranda eksprese edilen fibroblast büyüme faktörü reseptörü üzerinde inhibitör etkileri olan oral tümör damarlanmasını engelleyen bir ajandır. Nintedanib'in pankreas dışı NET'leri olan hastalarda etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada somatostatin analogu alan derece 1 veya 2 pankreas dışı ileri evre NET'lerde tedaviye Nintedanib'in eklenmesi ile ortalama hastalık olmaksızın sağkalım 11 ay ve genel sağkalım sırasıyla 32,7 ay olarak tespit edildi. Nintedanib iyi tolere edilmiş ve yaşam kalitesinde bozulmayı geciktirmiştir (10).

Bevacizumab

VEGF'yi hedef alan bir monoklonal antikör olan Bevacizumab ile ileri evre gastrointestinal sistem ve

akciğer NET'lerde yapılan büyük bir randomize çalışmada bevacizumab ve oktreotid kombinasyonu okretotid ve IFN tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Bevacizumab ve oktreotid ile tedavi edilen hastalarda radyolojik yanıtların daha iyi olduğu bulunmuş (%12'ye karşı %4), ancak ortalama hastaliksız sağkalım farkı tespit edilmemiştir (16,6'ya karşı 15,4 ay). Bu nedenle GI-NET'lerin tedavisinde oktreotid ile kombinasyon halinde bevacizumabın rolü henüz net değildir (11).

İmmünoterapi

Günlük onkoloji pratiğimizde birçok ileri evre kanserde kullanılan immün kontrol noktası inhibitörlerinin NET'lerle ilgili pozitif sonuçları ilk olarak ileri evre küçük hücreli akciğer kanserlerinde bildirilmiş ve atezolizumab bu endikasyonda onay almıştır (12). Bu kanserler tipik olarak düşük tümör mutasyon yükü, düşük programlı ölüm ligandı-1 (PD-L1) ifadesi ve düşük lenfosit infiltrasyonuna sahip olduğundan, nöroendokrin neoplazmlarda immün kontrol noktası blokajının kullanımı sınırlıdır. Çalışmalarda hem PD-L1 hem de CTLA-4 (sitotoksik T-lenfosit-ilişkili antijen-4) hedeflenerek çift blokaj ile NET'lerdeki bu doğal içsel direnç aşılına çalışılmıştır.

Geçen yıl yapılan DARTSWOG-1609 faz-2 çalışmasında 32 hastayı kapsayan (18 hasta yüksek dereceli NET, 14 hasta orta ve düşük dereceli NET) pankreas dışı ileri evre NET hastalara kombine ipilimumab ve nivolumab (çift immün kontrol noktası blokajı) tedavisi verilmiş genel yanıt oranı %25 iken, yüksek dereceli NET'te yanıt oranı %44 tespit edilmiştir. Düşük ve orta dereceli NET'lerde yanıt alınamamıştır (13).

İmmün kontrol noktası inhibitörleri düşük ve orta dereceli NET'lerde etkinliği olmamasına karşın yüksek dereceli NET'lerde standart kemoterapi tedavisi sonrası kullanılabilir.

DUNE (GETNE-1601) faz-2 çalışmasında durvalumab ve tremelimumab kombinasyonu standart tedaviler sonrası ilerleme gösteren gastroenteropankreatik NET'lerde (GEPNET) ve akciğer kökenli NET'lerde sadece yüksek dereceli olanlarda sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (14).

Metastatik NET'lerin tedavisinde Nükleer Tıp, Onkoloji, Cerrahi ve Patoloji kliniklerinin yer aldığı multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Somatostatin analogları, ilerlemiş gastrointestinal NET'ler ile bağlantılı semptomların kontrolünde etkin olduğu kadar, tümör büyümesini de kontrol

ettiği gösterilmiştir. Bu tedavilerin yanı sıra tümör damarlanmasını inhibe eden tirozin kinaz inhibitörleri, hücrel çoğalma ve damarlanma ile ilgili sinyal yollarını bloke eden mTOR inhibitörleri ve yüksek dereceli tümörlerde kemoterapi tedavisi seçenekleri metastatik NET'lerde günümüz onkoloji pratiğinin temelini oluşturmaktadır.

Kaynaklar

1. Caplin ME, Pavel M, Ćwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224-233.
2. Yağın Ş. Her yönüyle Nöroendokrin Tümörler. Türkiye Klinikleri Yayınevi: 2020.
3. Ramirez RA, Beyer DT, Chauhan A, Boudreaux JP, Wang YZ, Woltering EA. The Role of Capecitabine/Temozolomide in Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Oncologist* 2016;21:671-675.
4. 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;378:2005-2012.
5. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-523.
6. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016;387:968-977.
7. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-513.
8. Emily K. Bergsland, Michelle R. Mahoney Prospective randomized phase II trial of pazopanib versus placebo in patients with progressive carcinoid tumors (CARC) (Alliance A021202). *Journal of Clinical Oncology* 37 no May 20, 2019, 4005.
9. Capdevila J, Fazio N, Lopez C, et al. Lenvatinib in Patients With Advanced Grade 1/2 Pancreatic and Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Results of the Phase II TALENT Trial (GETNE1509). *J Clin Oncol* 2021;39:2304-2312.
10. Iyer RV, Konda B, Fountzilias C, et al. Multicenter phase 2 trial of nintedanib in advanced nonpancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2020;126:3689-3697.
11. Yao JC, Guthrie KA, Moran C, et al. Phase III Prospective Randomized Comparison Trial of Depot Octreotide Plus Interferon Alfa-2b Versus Depot Octreotide Plus Bevacizumab in Patients With Advanced Carcinoid Tumors: SWOG S0518. *J Clin Oncol* 2017;35:1695-1703.

12. Horn L, Mansfield AS, Szczechsna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2220-2229.
13. Patel SP, Othus M, Chae YK, et al. A Phase II Basket Trial of Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors (DART SWOG 1609) in Patients with Nonpancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res* 2020;26:2290-2296.
14. Capdevila J, Teule A, Lopez C, et al. 1157O - A multi-cohort phase II study of durvalumab plus tremelimumab for the treatment of patients (pts) with advanced neuroendocrine neoplasms (NENs) of gastroenteropancreatic or lung origin: The DUNE trial (GETNE 1601). *Annals of Oncology* 2020;31:S711-S724.