

Bölüm 23

NÖROENDOKRİN TÜMÖR TEDAVİSİNDE TİROZİN KİNAZ İNİHİBİTÖRLERİNİN YERİ

Fatma BUĞDAYCI BAŞAL¹

GİRİŞ

Nöroendokrin tümörler (NET) tüm vücut boyunca birçok organda baskın olarak nöroendokrin farklılaşma gösteren epitelyal neoplazilerdir. Klinik ve patolojik özellikleri köken aldığı organa özgü olmakla birlikte diğer özellikler bölgeden bağımsız olarak benzerdir (1).

Nöroendokrin tümörler ektoderm ve endodermden köken alan dokulardan ortaya çıkarlar. Solunum ve sindirim sisteminin ekzokrin hücrelerin arasına dağılmış endokrin hücrelerden gelişebildiği gibi hipofiz, paratiroid, adrenal endokrin hücrelerden ve tiroid, pankreas gibi organlarda yeralan endokrin bezlerden de gelişebilir (2). Vücutta herhangi bir bölgeden köken almalarına rağmen primer yerleşim yerleri akciğer ve gastroenteropankreatik (GEP) trakttır (3). Son dekadlardaki NET insidans artışı bu tümörlerin sınıflamasındaki gelişmelere ve kanser taramasında endoskopinin yaygın kullanımına bağlıdır (4).

Nöroendokrin neoplazilerin sınıflandırılması ve terminolojisi karmaşık ve kafa karıştırıcıdır. Tablo 1’de görüldüğü üzere Dünya Sağlık Örgütü (WHO World Health Organization) ve Avrupa Nöroendokrin Tümör Topluluğu (European Neuroendocrine Tumor SocietyENETS) GEP NET’lerde patolojik sınıflama ile tümör davranışını tanımlamıştır (5,6).

¹ Uzm Dr ,SBÜ Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,e-mail dr.fatmabb@gmail.com

aminotransferaz yüksekliği ve nötropeni olmuştur. Yan etkiye bağlı doz redüksiyonu%23 hastada yapılmıştır. Tedavi ilişkili ölüm gözlenmemiştir.

Hastaların tamamına yakınında bazal kromogranin A ve yaklaşık yarısında bazal peptid düzeyleri ölçülebilmıştır. Kromogranin A düzeyinde % 30'a kadar düşme gözlenmesine rağmen sağkalım analizleri erken kromogranin A düşüşü ile ilişkilendirilememiştir.

Bu çalışma ile pazopanibin pankreatik NET'lerde antitümör etkinliğinden bahsedilebilir. Diğer tirozin kinaz inhibitörleri ile yapılan çalışmalara benzer etkinlik gösterse de oktreotid kullanım oranı açısından farklılıkları vardır. Bu çalışmada pazopanib ile birlikte verilen oktreotid tedavisi alınan yanıt oranlarını arttırmış olabilir.

Bu çalışmada karsinoid tümörlerde objektif yanıt alınamaması ve bu nedenle bu grup hastada çalışmanın erken kapatılması ve diğer tirozin kinaz inhibitörleri ile de %10'nun altında yanıt oranı elde edilmiş olması NET'lerde objektif yanıt oranının optimum sonlanım noktası olup olmadığı konusunda soruları akla getirmektedir. Nitekim bu çalışmada tümör küçülmesi ve pfs oranı cesaret vericidir (42).

Sonuç olarak NET tedavisinde daha önce alınan tedaviden bağımsız olarak, somatostatin analogları ile kombine ya da monoterapi şeklinde, tolere edilebilir ve yönetilebilir yan etki profili ile TKİ tedavisi bir seçenek olabilir.

KAYNAKLAR

1. David S Klimstra, MD, Zhaohai Yang, MD, PhD, Pathology, classification, and grading of neuroendocrine neoplasms arising in the digestive system (<http://www.uptodate.com>) Erişim tarihi Aralık 2018
2. Vinik A, O'Dorisio T, Woltering E, et al. Neuroendocrin Tumors: A Comprehensive Guide to Diagnosis and Management. Inglewood, CA: Inter Science Institute; 2009
3. Nitya Raj, MD, Nicola Fazio, MD, PhD, and Jonathan Strosberg, MD, Biology and Systemic Treatment of Advanced Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors; ASCO Education Book, Haziran 2018
4. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after carcinoid: epidemiology and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35.825 cases in United States. J Clin Oncol 2008;26:3063-72
5. Joleen M. Hubbard, MD, Axel Grothey MD, Pancreatic Endocrine Tumors and Neuroendocrine Tumors, Including Carcinoids; ASCO –Self Evaluation Program
6. 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;29:034-943. PMID:21263089
7. MougeyAM, Adler DG. Neuroendocrine tumors: Review and clinical update. Hospital Physican 2007;51:12-20.
8. Robert F. Todd III, Kathleen A, et al. Tumor Board Review Guideline and Case Reviews in Oncology; Neuroendocrine Cancer; ISBN: 978-1-4822-4845-6

9. Modlin IM, Kidd M, Drozdov I, et al. Pharmacotherapy of neuroendocrine cancers. *Experts Opin Pharmacother.* 2008;9:2617-2626. PMID: 18803449
10. Zerbi A, Falconi M, Rindi G et al. AISP-Network Study Group. Clinicopathological features of pancreatic endocrine tumors: a prospective multicenter study in Italy of 297 sporadic cases. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6): 1421-1429
11. Halfdanarson Tr, Rabe KG, Rubin J et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol* 2008;19:1727-33.
12. Norton JA, Kivlen M, Li M et al. Morbidity of mortality of aggressive resection in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Arch Surg* 2003;138:859-66
13. Jarufe NP, Goldham C, Orug T et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas: predictors of survival after surgical treatment. *Dig Surg* 2005;22:157-62
14. Kvols LK. Revisiting C.G. Moertel's land of small tumors. *J Clin Oncol.* 2008;26:5005-5007. PMID:18838695
15. Kvols LK, Martin JK, Marsh HM, et al. Rapid reversal of carcinoid crisis with a somatostatin analogue. *N Engl J Med.* 1985;313:1229-123. PMID:2865675
16. 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;315:663-666. PMID:2427948.
17. 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;27:4656-4663. PMID: 19704057
18. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014;371:224-233. PMID: 25014687.
19. 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.
20. 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.
21. Oberg K, Casanovas O, Castaño JP, et al. Molecular pathogenesis of neuroendocrine tumors: implications for current and future therapeutic approaches. *Clin Cancer Res* 2013; 19:2842.
22. 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.
23. Zhang J, Francois R, Iyer R, et al. Current understanding of the molecular biology of pancreatic neuroendocrine tumors. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:1005.
24. Jennifer Ang Chan, MD, MPH Matthew Kulke, MD Thomas E Clancy, MD Metastatic well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: Systemic therapy options to control tumor growth and symptoms of hormone hypersecretion. (<http://www.up-todate.com>) Erişim tarihi Aralık 2018
25. Casanovas O, Hicklin DJ, Bergers G et al. Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors. *Cancer Cell* 2005;8:299-309.
26. Inoue M, Hager JH, Ferrara N et al. VEGF-A has a critical, nonredundant role in angiogenic switching and pancreatic beta cell carcinogenesis. *Cancer Cell* 2002;1:193-202.

27. Fjallskog ML, Lejonklou MH, Oberg KE, et al. Expression of molecular targets for tyrosine kinase receptor antagonists in malignant endocrine pancreatic tumors. *Clin Cancer Res* 2003;9:1469-1473
28. Fjallskog ML, Hessman O, Eriksson B, et al. Upregulated expression of PDGF receptor beta in endocrine pancreatic tumors and metastases compared to normal endocrine pancreas. *Acta Oncol* 2007;46:741-746
29. Hansel DE, Rahman A, Hermans J, et al. Liver metastases arising from well-differentiated pancreatic endocrine neoplasms demonstrate increased VEGF-C expression. *Mod Pathol* 2003;16:652-659
30. 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
31. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;26:3403-3410
32. Raymond E1, Dahan L, Raoul JL et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011 Feb 10;364(6):501-13
33. Mokhtari D, Welsh N. Potential utility of small tyrosine kinase inhibitors in the treatment of diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2010;118:241-7.
34. Templeton A, Brandle M, Cerny T, et al. Remission of diabetes while on sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008;19: 824-5.
35. Ohn JH, Kim YG, Lee SH, et al. Transformation of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine carcinoma cells into insulin producing cells after treatment with sunitinib. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2013 Jun;28(2):149-52
36. Fountas A, Tigas S, Giotaki Z, et al. Severe resistant hypoglycemia in a patient with a pancreatic neuroendocrine tumor on sunitinib treatment. *Hormones* 2015,14(3):438-41.
37. Chan JA1, Mayer RJ, Jackson N, et al. Phase I study of sorafenib in combination with everolimus (RAD001) in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Send to Cancer Chemother Pharmacol*. 2013 May;71(5):1241-6
38. Castellano D1, Capdevila J, Sastre J, et al. Sorafenib and bevacizumab combination targeted therapy in advanced neuroendocrine tumour: a phase II study of Spanish Neuroendocrine Tumour Group (GETNE0801). *Eur J Cancer*. 2013 Dec;49(18):3780-7
39. Phan AT, Halperin DM, Chan JA, et al. Pazopanib and depot octreotide in advanced, well-differentiated neuroendocrine tumours: a multicentre, single-group, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):695 Epub 2015 May 5.
40. Ahn HK1, Choi JY, Kim KM, et al. Phase II study of pazopanib monotherapy in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Cancer*. 2013 Sep 17;109(6):1414-9
41. Grande E1, Capdevila J2, Castellano D, et al. Pazopanib in pretreated advanced neuroendocrine tumors: a phase II, open-label trial of the Spanish Task Force Group for Neuroendocrine Tumors (GETNE). *Ann Oncol*. 2015 Sep;26(9):1987-93.
42. Phan AT1, Halperin DM1, Chan JA, et al. Pazopanib and depot octreotide in advanced, well-differentiated neuroendocrine tumours: a multicentre, single-group, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015 Jun;16(6):695-703