

# 36. BÖLÜM

## GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİN TEDAVİSİNDE MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLERİN YERİ

Sedat Tarık FIRAT<sup>1</sup>

### METASTATİK İYİ DİFERANSİYE PANKREAS NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİ

Hastalığı somatostatin analogu altında ilerleyen ve sitoredüksiyondan fayda görecek tümör kütesinden dolayı semptomatik olmayan, ileri pankreas NET'leri olan hastalar için moleküler olarak hedeflenmiş bir ajanla (everolimus veya sunitinib) tedavi önerilmektedir. Pankreatik NET'lerin moleküler biyolojisinin anlaşılmasındaki ilerleme, pankreatik nöroendokrin tümör gelişiminde çeşitli hücrel büyüme faktörlerinin ve reseptörlerinin (vasküler endotelial büyüme faktörü [VEGF] ve VEGF reseptörü [VEGFR] dahil) yüksek ekspresyonunu ve mammalian Target of Rapamycin (mTOR) yolağının katılımını ortaya çıkardı (1, 2). VEGFR gibi birçok reseptör, tirozin kinazlar (TK'ler) olarak işlev görür. VEGFR sinyal yollarının bozulmasının nöroendokrin hücre büyümesini inhibe ettiğine dair prelinik modellerdeki bulgu, ileri NET'li hastalarda VEGF'yi hedefleyen küçük molekül TK inhibitörlerini (sunitinib, sorafenib, pazopanib ve kabozantinib) ve monoklonal antikorları (MoAb'ler) değerlendiren bir dizi klinik deneyi tetiklemiştir.

### Küçük Moleküllü Antianjiogenik TK inhibitörleri

#### *Sunitinib*

Sunitinib, VEGFR 1, 2 ve 3'ün yanı sıra PDGFR alfa ve beta, KIT, glial hücre dizisinden türetilmiş nörotrofik faktör, RET, FMS-like tyrosine kinase-3 (FLT3),

<sup>1</sup> Arş. Gör., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD, tarikfirat18@hotmail.com

## SONUÇ

Karaciğere yönelik tedavi için uygun olmayan uzun etkili bir somatostatin analoguna rağmen GİNET'li ve ilerleyici hastalığı olan çoğu hasta için, uzun etkili somatostatin analogunun dozunun artırılması yerine everolimus önerilmektedir. Somatostatin-reseptör-pozitif GİNET'i olan hastalar için, lutesyum Lu-177 dotatat (177Lu-Dotatate) gibi radyoetiketli bir somatostatin analogu kullanılarak peptit reseptör radyoligand tedavisi (PRRT), somatostatin analogu altında ilerleme durumunda veya everolimumustaki ilerlemeyi takiben kullanılabilir başka bir makul seçenektir. Uzun etkili somatostatin analog tedavisi altında progresyon gösteren hastalarda 177Lu-Dotatat ile everolimus'u spesifik olarak karşılaştıran hiçbir veri yoktur ve bu durumda tedavi seçimi 177Lu-Dotatat'ın mevcudiyetine ve hasta ter-cihine göre yapılmalıdır (24).

## KAYNAKLAR

1. Missiaglia, E., et al., *Pancreatic endocrine tumors: expression profiling evidences a role for AKT-mTOR pathway*. Journal of clinical oncology, 2010. 28(2): p. 245.
2. Oberg, K., et al., *Molecular pathogenesis of neuroendocrine tumors: implications for current and future therapeutic approaches*. Clinical Cancer Research, 2013. 19(11): p. 2842-2849.
3. Kulke, M.H., et al., *Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors*. Journal of Clinical Oncology, 2008. 26(20): p. 3403-3410.
4. Raymond, E., et al., *Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors*. New England Journal of Medicine, 2011. 364(6): p. 501-513.
5. Faivre, S., et al., *Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study*. Annals of oncology, 2017. 28(2): p. 339-343.
6. Raymond, E., et al., *Therapy innovations: tyrosine kinase inhibitors for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors*. Cancer and Metastasis Reviews, 2011. 30(1): p. 19-26.
7. Phan, A.T., et al., *Pazopanib and depot octreotide in advanced, well-differentiated neuroendocrine tumours: a multicentre, single-group, phase 2 study*. The Lancet Oncology, 2015. 16(6): p. 695-703.
8. Chan, J.A., et al., *Phase II trial of cabozantinib in patients with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors (pNET)*, 2017, American Society of Clinical Oncology.
9. Capdevila, J., et al., *Lenvatinib in Patients With Advanced Grade 1/2 Pancreatic and Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Results of the Phase II TALENT Trial (GETNE1509)*. Journal of Clinical Oncology, 2021: p. JCO. 20.03368.
10. Yao, J.C., et al., *Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial*. Journal of clinical oncology, 2010. 28(1): p. 69.

11. Yao, J.C., et al., *Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors*. New England Journal of Medicine, 2011. 364(6): p. 514-523.
12. Yao, J.C., et al., *Everolimus for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: overall survival and circulating biomarkers from the randomized, phase III RADIANT-3 study*. Journal of Clinical Oncology, 2016. 34(32): p. 3906.
13. Bernard, V., et al., *Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia*. Eur J Endocrinol, 2013. 168(5): p. 665-74.
14. Kulke, M.H., et al., *Randomized phase II study of everolimus (E) versus everolimus plus bevacizumab (E+ B) in patients (Pts) with locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNET), CALGB 80701 (Alliance)*, 2015, American Society of Clinical Oncology.
15. Duran, I., et al., *A phase II clinical and pharmacodynamic study of temsirolimus in advanced neuroendocrine carcinomas*. British journal of cancer, 2006. 95(9): p. 1148-1154.
16. Network, N.C.C., *NCCN guidelines: neuroendocrine and adrenal tumors*, 2021, Version 1.
17. Pavel, M., et al., *Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology, 2020. 31(7): p. 844-860.
18. Yao, J.C., et al., *Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low-to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study*. Journal of Clinical Oncology, 2008. 26(26): p. 4311.
19. Oh, D.Y., et al., *Phase 2 study of everolimus monotherapy in patients with nonfunctioning neuroendocrine tumors or pheochromocytomas/paragangliomas*. Cancer, 2012. 118(24): p. 6162-6170.
20. Pavel, M.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*. The Lancet, 2011. 378(9808): p. 2005-2012.
21. Yao, J.C., 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*. The Lancet, 2016. 387(10022): p. 968-977.
22. Yao, J.C., 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 alfa-2b*. Journal of Clinical Oncology, 2008. 26(8): p. 1316-1323.
23. Yao, J.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*. Journal of Clinical Oncology, 2017. 35(15): p. 1695.
24. Chan, J.A. and M. Kulke, *Metastatic well-differentiated gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors: Systemic therapy options to control tumor growth and symptoms of hormone hypersecretion [Electronic Resource]*. Uptodate [official website].