

# Everolimus v léčbě neuroendokrinních nádorů plicního a gastrointestinálního původu – výsledky studie RADIANT-4

Bencsiková B.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

V posledních letech bylo prokázáno, že everolimus je účinný v léčbě nemocných s neresekovatelným, lokálně pokročilým či metastazujícím dobře nebo středně diferencovaným pankreatickým neuroendokrinním nádorem (pNET). Nově u něj lze na základě výsledků studie RADIANT-4 očekávat rozšíření indikace.

Neuroendokrinní tumory (NETs) představují heterogenní skupinu nádorů různé biologické povahy a různé prognózy. Nejčastěji vznikají z neuroendokrinních buněk gastrointestinálního traktu (51 %), plic (27 %) a pankreatu (6 %) [1]. Prognóza závisí na původu primárního nádoru, stupni diferenciaci, přítomnosti metastáz a rozsahu postižení v době stanovení diagnózy.

Pokročilé NETs jsou v převážné většině případů prakticky inkurabilní, v jejich léčbě se uplatňuje multidisciplinární přístup. V rámci systémové léčby dobře diferencovaných NETs má významné postavení cílená léčba.

## Dráha mTOR a její význam v biologii NETs

Poznání klíčového postavení serin/treonin proteinkinázy mTOR (mammalian target of rapamycin) v rozvoji a progresi zhoubných nádorů vedlo k významnému pokroku v jejich léčbě. Proteinkináza mTOR představuje centrálního „kontrolora“ buněčného růstu, integruje signály z řady zdrojů z vnějšího a intracelulárního prostředí vč. růstových faktorů (VEGF, PDGF, EGF, IGF), hormonů, nutrientů (glukóza, aminokyseliny, ATP), molekul nezbytných pro angiogenezi, navozuje buněčný růst, ovlivňuje metabolismus, proliferaci a přežití buněk [2].

U nádorových buněk bývá patologicky výraznější aktivita mTOR. Onkogeneze NETs je spojena s poruchou nádorových supresorů, mezi které patří PTEN, TSC1/TSC2, NF1 a VHL.

## Everolimus v léčbě NETs

Everolimus, analog rapamycinu, je silný inhibitor mTORC1 [6]. Jedná se o makrolidový laktón-40-0-(2-hydroxyetyl) derivát sirolimu, od něhož se liší na jediné pozici laktónového kruhu (C-40), a díky této substituci 2-hydroxyetyllového řetězce v pozici 40 a větší polaritě je stabilnější a biologicky lépe dostupný po perorálním podání [7]. Užívá se perorálně v dávce 10 mg jednou denně.

Everolimus redukuje koncentraci vasculárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), je účinným inhibitorem růstu a proliferace nádorových buněk, endoteliálních buněk, fibroblastů a buněk hladkého svalstva krevních cév. Bylo prokázáno, že snižuje glykolýzu v solidních nádorech *in vitro* a *in vivo*. Metabolizován je zejména v játrech, je substrátem CYP3A4 a PgP (P-glykoprotein). Průměrný eliminační poločas činí 30 hod. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater dochází ke zdvojnásobení AUC, doporučuje se tedy podávání nižší dávky (5 mg). Po jednorázovém podání značeného everolimu byla většina (80 %) nalezena ve stolici a pouze minimální množství (5 %) bylo vyloučeno močí; porucha funkce ledvin tedy nemá významný vliv na ovlivnění farmakokinetických parametrů everolimu (souhrn SPC přípravku).

Účinnost everolimu v léčbě NET potvrdily multicentrické, randomizované,

Tato aktualita byla podpořena společností Novartis.



MUDr. Beatrix Bencsiková, Ph.D.  
Klinika komplexní onkologické péče  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: bencsikova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 24. 8. 2016

placebem kontrolované studie fáze III (RADIANT-2 a RADIANT-3) [8,9]. V roce 2011 na základě výsledků studie RADIANT-3 americký Úřad pro potraviny a léčiva (FDA) i Evropská léková agentura (EMA) schválily indikaci everolimu pro léčbu neresekovatelných nebo metastazujících dobře nebo středně diferencovaných pNET s progresí onemocnění.

## Studie RADIANT-4 – nové perspektivy v léčbě NETs

RADIANT-4 je první randomizovaná, placebem kontrolovaná klinická studie fáze III hodnotící léčebný účinek a bezpečnost everolimu v monoterapii u pacientů s pokročilým, progredujícím, nefunkčním neuroendokrinním nádorem plicního nebo gastrointestinálního původu.

Primárním cílem bylo stanovení doby přežití bez progresu (progression-free survival – PFS).

Stratifikace pacientů proběhla podle lokalizace primárního nádoru, předléčenosti analogy somatostatinu a výkonostního stavu. Celkem bylo zařazeno

302 pacientů, randomizace byla provedena v poměru 2 : 1 pro léčbu everolimem v dávce 10 mg/den, nebo podávání placebo. Medián věku pacientů činil 63 let, 53 % tvořily ženy. Primární nádor byl nejčastěji v plicích (30 %), ileu (24 %), rektu (14 %) a neznámého původu (12 %). Polovina pacientů byla předléčena analogy somatostatinu. Výkonostní stav byl PS 0 u 74 %, PS 1 u 26 % pacientů. Podle stupně diferenciacce bylo 65 % nádorů grade 1 (G1) a 35 % grade 2 (G2).

Hodnocení efektu proběhlo podle RECIST1.0. Léčba everolimem vedla k významnému prodloužení PFS ve všech stanovených podskupinách (hodnoceno podle věku, pohlaví, předléčenosti, stupni diferenciacce nádoru, hodnotě CgA a NSE). Medián PFS při centrálním hodnocení dosahoval 11,0 měsíce (95% CI 9,2–13,3) v rameni s everolimem oproti 3,9 měsíce (95% CI 3,6–7,4) v rameni, jemuž bylo podáváno placebo (HR 0,48; 95% CI 0,35–0,67;  $p < 0,00001$ ). Při léčbě everolimem bylo tedy riziko nižší o 52 %. Při lokálním hodnocení činil medián PFS 14 vs. 5,5 měsíce (HR 0,39).

Bezpečnostní profil je konzistentní s již známými údaji. Ve studii RADIANT-4 byl výskyt nežádoucích příhod stupně 3/4 u pacientů léčených everolimem ve srovnání s placebem následující: stomatitida 9 vs. 0 %, průjem 7 vs. 2 %,

infekce 7 vs. 0 %, anémie 4 vs. 1 %, únava 3 vs. 1 %, hyperglykemie 3 vs. 0 %. Neinfekční pneumonitida se vyskytla u 16 % pacientů, převážně dosahovala stupně 1 nebo 2, pouze v 1 % byla závažnějšího stupně 3 [10,11].

### Rozšíření indikace

Everolimus byl dosud v léčbě NETs registrován v indikaci léčby pokročilých dobře nebo středně diferencovaných pankreatických NETs. Nově byla na základě výše uvedených výsledků studie RADIANT-4 indikace everolimu rozšířena o léčbu pacientů s pokročilými, progresujícími, nefunkčními, dobře diferencovanými (G1/G2) NETs gastrointestinálního nebo plicního původu. FDA již everolimus v této indikaci schválila v únoru 2016 a v EU byla následně registrace potvrzena v květnu 2016.

Everolimus je tedy první cílená léčba, která má prokazatelný protinádorový účinek u širokého spektra neuroendokrinních nádorů, vč. NETs plicního, gastrointestinálního a pankreatického původu.

### Literatura

1. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26(18): 3063–3072. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
2. Capozzi M, Ierano C, De Ditiis CH et al. Everolimus and pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): acti-

vity, resistance and how to overcome it. *Int J Surg* 2015; 21 (Suppl 1): S89–S94. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.06.064.

3. Sedláčková E, Bajčiová V et al. Neuroendokrinní nádory. Praha: Maxdorf 2016: 148–155.
4. Loewith R, Jacinto E, Wullschlegler A et al. Two TOR complexes, only one of which is rapamycin sensitive, have distinct roles in cell growth control. *Mol Cell* 2002; 10(3): 457–468.
5. Voženílková K. Afinitor v léčbě metastatického renálního karcinomu a pokročilých pankreatických neuroendokrinních tumorů. In: Vyzula R, Svoboda M (eds). *Nové léky v onkologické praxi* 2011. Praha: Ambit Media, a.s. 2011: 11–17.
6. Zeng Z, Sarbassov D, Samudio IJ et al. Rapamycin derivatives reduce pTORC2 signaling and inhibit AKT activation in AML. *Blood* 2007; 109(8): 3509–3512.
7. O'Donnell A, Faivre S, Burris HA et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26(10): 1588–1595. doi: 10.1200/JCO.2007.14.0988.
8. Pavel ME, Wiedenmann B, Capdevila J et al. RAMSETE: a single-arm, multicenter, single-stage phase II trial of RAD001 (everolimus) in advanced and metastatic silent neuro-endocrine tumours in Europe. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl): abstr. 4122.
9. 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(9808): 2005–2012. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61742-X.
10. Yao et al. Everolimus in advanced nonfunctional neuroendocrine tumors (NET) of lung or gastrointestinal (GI) origin. Efficacy and safety results from the placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase 3 RADIANT-4 study. *ESMO congress* 2015: abstr. 5LBA.
11. 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(10022): 968–977. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00817-X.

Převzato z *AM Review* 8/2016.