

А.З. Исянгулова, Р.Ш. Хасанов, Р.Ф. Еникеев

ПРИМЕНЕНИЕ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Цитирование: Исянгулова А.З., Хасанов Р.Ш., Еникеев Р.Ф. Применение таргетной терапии в лечении пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Злокачественные опухоли. 2019;9 (4)

ПРИМЕНЕНИЕ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.З. Исянгулова^{1,2}, Р.Ш. Хасанов^{2,3}, Р.Ф. Еникеев¹

1. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ Республики Татарстан, Казань, Россия

2. Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

3. Приволжский филиал ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань, Россия

Аннотация

Проблема нейроэндокринных опухолей (НЭО) стала углубленно изучаться только в последние годы. Возросшее внимание к ней обусловлено увеличением частоты обнаружения НЭО в связи с совершенствованием методов диагностики.

Ограниченная эффективность химиотерапии у высокодифференцированных распространенных метастатических НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы (ПЖ) подчеркивает необходимость поиска новых и более эффективных вариантов лекарственного лечения.

Недавние исследования специфических биологических особенностей НЭО привели к разработке новых целевых методов лечения, которые учитывают высокую васкуляризацию и гиперэкспрессию специфических факторов роста и родственных рецепторов тирозинкиназы. Таким образом, с изучением сигнальных путей mTOR TSC2, PTEN и PIK3CA открываются новые возможности в лечении пациентов с НЭО ЖКТ и ПЖ, особенно неоперабельных и метастатических форм. Таргетная терапия, которая специфически ингибирует рецепторы факторов роста и связанные с ними сигнальные пути, является многообещающим подходом лекарственного лечения НЭО ЖКТ и ПЖ.

В этом обзоре кратко изложено состояние и перспективы использования таргетной терапии, описаны клинические исследования в лечении НЭО ЖКТ и ПЖ.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, таргетная терапия, карциноид, рак поджелудочной железы, рак желудочно-кишечного тракта.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) — гетерогенная группа опухолей, которые могут развиваться в клетках диффузной эндокринной системы различных органов. Более 60% случаев НЭО развивается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). По данным мировой литературы среди злокачественных новообразований поджелудочной железы (ПЖ) доля НЭО составляет 1–2% [1,2]. Ежегодная заболеваемость НЭО ПЖ колеблется от 0,2 до 0,4 случаев на 100 тыс. населения. В последние годы зарегистрировано увеличение заболеваемости НЭО, что связано с дальнейшим развитием и улучшением иммуногистохимических и диагностических методов [3–6].

По итогам крупного исследования в Англии результаты 5-летней выживаемости составили 56% для высокодифференцированных и 5,2% для низкодифференцированных НЭО ЖКТ [7].

Yaо JC и соавт. в другом исследовании проанализировали 5-летнюю выживаемость в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса. В ходе работы были получены следующие результаты: 5-летняя выживаемость пациентов с локализованным процессом составила 71%, при наличии региональных метастазов — 55%, при распространенных процессах — 23% [8].

В связи с частым латентным, бессимптомным течением более 60% пациентов на момент постановки диагноза имеют уже распространенный, метастатический и неоперабельный процесс. В таких случаях в зависимости от степени дифференцировки опухоли для лечения используются лекарственные методы (терапия аналогами соматостатина, химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия). Но следует отметить, что высокодифференцированные НЭО слабо чувствительны к химиотерапии. Частота регресса опухолевых очагов при этом не превышает 33% [9,10].

Согласно действующим рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) 2019 года и Европейского общества нейроэндокринных опухолей (ENETS) 2016 года для лечения распространенных высокодифференцированных НЭО G1 и G2 в 1 линии применяются аналоги соматостатина (октреотид и ланреотид) [11,12]. Подавление роста опухоли может происходить как в результате прямого (связывание с рецепторами соматостатина 1–5 подтипов), так и опосредованного действия аналогов соматостатина — путем ингибирования ангиогенеза и синтеза факторов опухолевого роста, таких как инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) [13].

Четкие рекомендации при отсутствии рецепторов соматостатина или при прогрессировании после терапии

аналогами соматостатина в 1 линии на данный момент не определены. Ограниченная эффективность цитотоксических режимов лечения высокодифференцированных НЭО приводит к поиску новых препаратов.

Экспрессия и сигнализация факторов роста и их родственных рецепторов в НЭО ЖКТ и ПЖ были изучены достаточно хорошо, что проложило путь для новых молекулярных целевых стратегий лечения пациентов [14–20].

В этой статье представлен общий обзор выбранных таргетных препаратов и клинических исследований, которые проводились или в настоящее время находятся в стадии рассмотрения и тестирования для лечения высокодифференцированных НЭО ПЖ и ЖКТ.

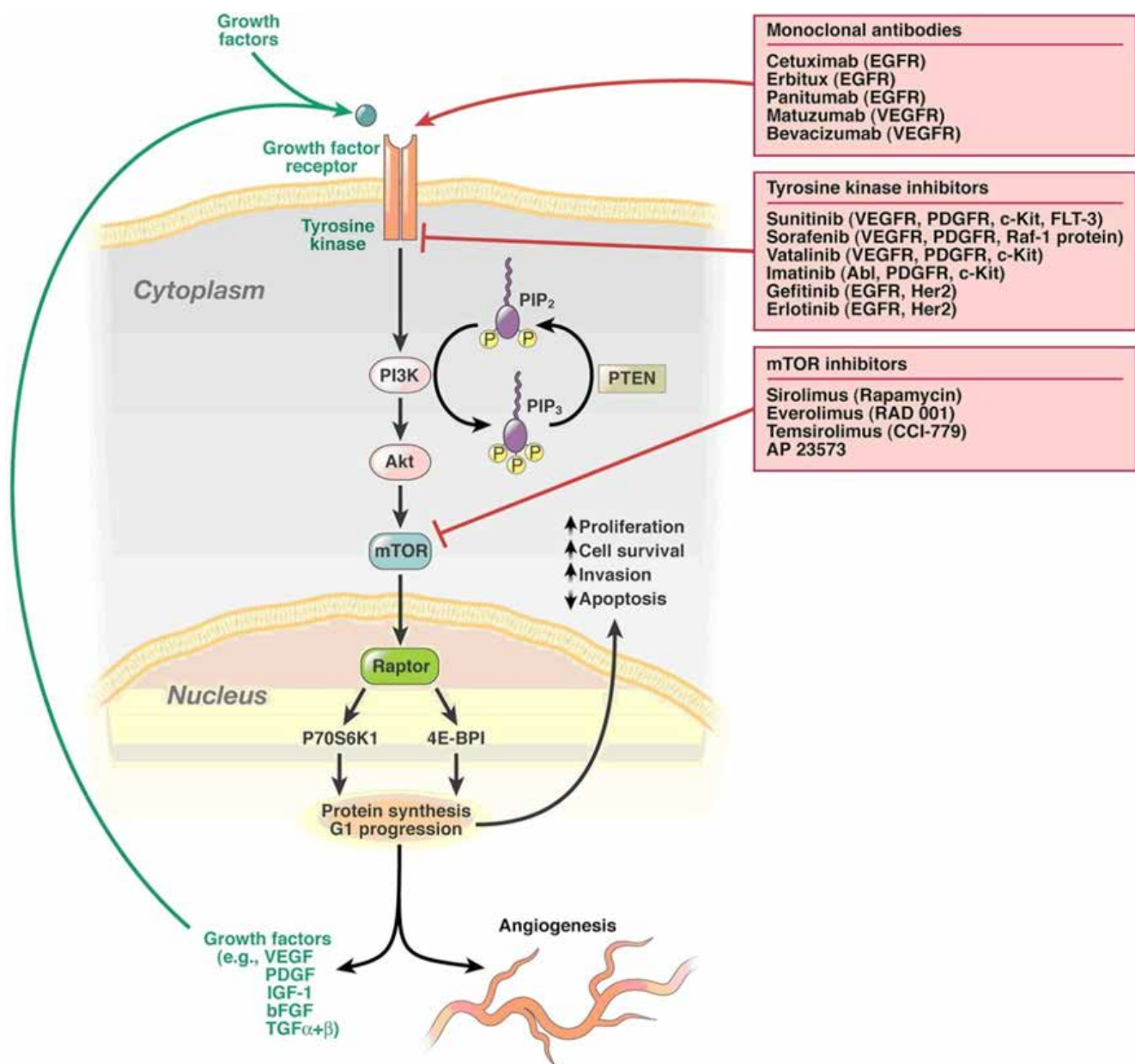


Рисунок 1. Механизм действия таргетных препаратов на клетки нейроэндокринных опухолей [21].

ВВЕДЕНИЕ

Значительные успехи в изучении биологии НЭО ПЖ, достигнутые за последние десятилетия, показывают, что такие опухоли имеют высокую васкуляризацию, а также продуцирование и секрецию факторов роста, таких как VEGF, EGF, IGF, PDGF, HGF, FGF или TGF- α [22–26].

На рисунке 1 представлена схема клетки НЭО ПЖ и механизм действия таргетных препаратов в лечении НЭО.

При присоединении соответствующих факторов роста происходит аутофосфорилирование внутриклеточного тирозинкиназного компонента рецепторов. Фосфорилирование тирозинкиназы активирует сигнальный путь PI3K-AKT-mTOR, который способствует синтезу белка, прогрессированию клеточного цикла и выживанию клеток, что вызывает повышенную клеточную пролиферацию, ингибирование апоптоза, клеточную инвазию и ангиогенез опухоли. Этот путь может быть ингибирован моноклональными антителами к рецепторам фактора роста, ингибиторами тирозинкиназы со специфической активностью в отношении различных рецепторов фактора роста или нижестоящими ингибиторами mTOR. В то время как ингибиторы mTOR активны как против опухоли, так и против ее васкуляризации, ингибиторы тирозинкиназы или антитела, направленные против специфических факторов роста, могут преимущественно влиять на саму опухоль или вторично ингибировать рост опухолевых клеток, изменяя ее кровоснабжение.

Еще одним перспективным подходом в лечении является прямое ингибирование сигнальных путей, таких как мишень фосфатидил-инозитол-3-киназы (PI3K) — AKT-(mTOR) или Ras/Raf-митоген-активированная киназа (МАРК) [27,28].

Все больше доказательств того, что специфическое ингибирование нескольких ключевых компонентов этих путей, таких как mTOR и Raf, обладает повышенной противоопухолевой активностью по сравнению с ингибированием только одного пути. Таким образом, ингибирование только одного рецептора фактора роста компенсируется сигнализацией и трансактивацией других рецепторов фактора роста [29–32].

АНТИ-VEGF ТЕРАПИЯ

Среди наиболее перспективных новых терапевтических подходов — ингибирование синтеза и/или секреции факторов роста, а также рецепторное связывание ангиогенных факторов роста, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Эти подходы основаны на использовании специфических моноклональных антител для ослабления васкуляризации опухолей или ингибиторов тирозинкиназы [33,34].

Избыточная экспрессия различных рецепторов онкогенного фактора роста в НЭО ЖКТ и ПЖ, таких как рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), рецептор

инсулиноподобного фактора (IGF-1R) или рецептор фактора роста тромбоцитов (в основном PDGFR- β), открывает новые возможности в таргетной терапии НЭО [35–38].

Последние исследования показали особую роль VEGF для прогноза и прогрессирования НЭО ЖКТ и ПЖ, установив, что гиперэкспрессия VEGF коррелирует с повышенным ангиогенезом и низкой выживаемостью без прогрессирования среди пациентов с высокодифференцированными НЭО. Исходя из этого, система VEGF/VEGFR стала достаточно изученной мишенью для лечения НЭО. Фактор роста VEGF стимулирует ангиогенез во многих опухолях и блокирование данных механизмов является эффективной антиангиогенной терапией при раке [39].

Бевацизумаб — рекомбинантные гиперхимерные моноклональные IgG1 антитела, которые селективно связываются и ингибируют биологическую активность фактора роста эндотелия сосудов, что было продемонстрировано в лечении НЭО [40].

В клиническом исследовании NCT00137774 изучался вопрос использования комбинации бевацизумаба с темозоломидом у пациентов с прогрессирующими НЭО ЖКТ и ПЖ (56% пациентов и 44% пациентов соответственно). Данный режим был эффективен у 1/3 пациентов с НЭО ПЖ (частота ответа составила 33%, у 5 пациентов из 15), в группе с карциноидами ответа не было (0%, 0/19) [41].

ASCO (Американское общество клинической онкологии) в 2015 году представило результаты исследования SWOG S0518 и CALGB 80701, однако они были разочаровывающими [42]. В исследовании SWOG S0518 комбинация октреотид-депо с бевацизумабом у пациентов с плохим прогнозом НЭО не улучшила безрецидивную выживаемость по сравнению с сочетанием октреотид-депо с интерфероном альфа-2b.

CALGB 80701 было рандомизированным исследованием фазы II, в котором сравнивали применение комбинации эверолимуса с VEGF-ингибитором бевацизумаба (в дозе 10 мг/кг дважды в неделю) и только эверолимуса у 150 пациентов с прогрессирующим НЭО ПЖ групп G1 и G2 в течение 12 месяцев [43]. Пациенты, независимо от функциональности опухолей, получали сопутствующую терапию октреотид в стандартной дозировке. Первичная конечная точка — безрецидивная выживаемость — незначительно улучшилась с 14 месяцев до 16,7 месяца (отношение рисков (HR) 0,80; $p=0,12$). Это считалось статистически значимым из-за предопределенного p значения 0,15. Частота ответа также повысилась (31% против 12%, $p=0,005$) [44].

В исследовании фазы III SWOG S0518 назначался октреотид + интерферон- α -2b или бевацизумаб 427 пациентам с НЭО ЖКТ групп G1 и G2 при прогрессировании заболевания или при наличии неблагоприятных прогностических признаков. При этом не выявлено существенной разницы в медиане выживаемости без прогрессирования в данных группах. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 16,6 месяцев (95% доверительный интервал (ДИ), 12,9–19,6 месяцев) и 15,4 месяца (95% ДИ,

9,6–18,6 месяца) в группах использования бевацизумаба и интерферона- α -2b соответственно (HR 0,93; 95% ДИ, 0,73–1,18, $p = 0,55$) [45].

Комбинация бевацизумаба с капецитабином показала клиническую активность при лечении G1 НЭО, которую подтверждают рандомизированные исследования [46]. В исследованиях изучался бевацизумаб при НЭО в комбинации с капецитабином (в метрномном режиме) и октреотидом (номер клинического исследования NCT01203306). Частичный ответ при этом был получен у 8 пациентов (17,8%, 95% ДИ, 6,4%–28,2%). Следует отметить, что медиана безрецидивной выживаемости составила 14,9 месяцев, медиана общей выживаемости не была достигнута [47].

В аналогичном исследовании изучали эффективность и переносимость бевацизумаба в комбинации с капецитабином у 49 больных высокодифференцированными НЭО ЖКТ с Ki-67 <15%, не получавших до этого химиотерапию. Медиана безрецидивной выживаемости составила 23,4 месяца (95% ДИ, 13,2; не достигнуто). Стабилизация заболевания достигнута у 70% пациентов, частичный ответ — у 18%. 2-летняя выживаемость составила 85%. Медиана общей выживаемости не была достигнута [46,48].

Таким образом, обнадеживающие результаты были получены в отдельных случаях метастатических НЭО. В других случаях ответы были короткими по продолжительности или не достигнуты. Объяснение может быть в том, что молекулы, нацеленные на VEGF, подавляют рост новых сосудов, но действие против стабильной сосудистой системы опухоли является менее интенсивным [49]. Кроме того, на ранних стадиях прогрессирования рака новые кровеносные сосуды опухоли в большей степени зависят от пути VEGF. Эта зависимость на более поздних этапах уменьшается или полностью теряется и, таким образом, оставляет пространство для других ангиогенных драйверов [50]. Фактически другие факторы, такие как тромбоцитарные факторы роста (PDGF), вносят вклад в ангиогенный процесс [51].

АНТИАНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ ПРОТЕИНТИРОЗИНКИНАЗЫ

Ингибиторы тирозинкиназы (TKI's) (сорафениб и сунитиниб) обладают свойствами анти-VEGF или VEGFR. Однако они проявляют лишь умеренную активность *in vivo* в карциноидных опухолях.

Сорафениб является мультикиназным ингибитором, подавляет многочисленные внутриклеточные киназы (с-CRAF, BRAF и мутантную BRAF) и киназы, расположенные на поверхности клетки (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR- β) [52–54].

В 2005 году в международном многоцентровом исследовании фазы II оценивалась эффективность сорафениба у пациентов с прогрессирующими метастатическими

НЭО ЖКТ и ПЖ (номер клинического исследования NCT00131911). В группах из 51 пациента с высокодифференцированными НЭО ЖКТ и 42 пациентов с высокодифференцированными НЭО ПЖ наблюдалась 10%-ая частота ответа. Суммарная частота минимального и частичного ответов у больных НЭО ЖКТ была равна 17%, у больных НЭО ПЖ — 32%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 12,7 месяцев у пациентов с НЭО ПЖ и 9,1 месяца у пациентов с НЭО ЖКТ. Следует отметить, что сорафениб в этом исследовании при дозировке 400 мг перорально дважды в день демонстрировал умеренную активность при метастатической форме НЭО ПЖ [55].

Сунитиниб, являясь низкомолекулярным ингибитором с мультитаргетной активностью в отношении VEGFR и PDGFR, показал свою эффективность в отношении лечения пациентов с высокодифференцированными НЭО ПЖ [56–58].

Общая частота объективных ответов у пациентов с НЭО ПЖ достигла 16,7% (11 из 66 пациентов), при этом у 68% из них наблюдалась стабилизация процесса. Среди пациентов с НЭО ЖКТ общая частота объективных ответов составила 2,4% (1 из 41 пациента), при этом 83% из них имели стабилизацию. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,7 месяца у пациентов с НЭО ПЖ и 10,2 месяца у пациентов с НЭО ЖКТ [59,60].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы III (номер клинического исследования NCT00428597) изучалось действие сунитиниба у пациентов с НЭО при прогрессировании на фоне ранее проводимого лечения [61]. В нем приняли участие 171 пациент, в том числе 86 — в группе сунитиниба и 85 — в группе плацебо. Безрецидивная выживаемость без прогрессирования среди пациентов, получавших сунитиниб, была более чем в 2 раза выше, чем среди пациентов, получавших плацебо (11,4 против 5,5 месяца, $p=0,0001$). Объективный эффект составил 9,3% и 0% соответственно.

Увеличение выживаемости без прогрессирования, наблюдаемое среди пациентов, получавших сунитиниб, обеспечивает поддержку предыдущих доклинических и клинических данных, предполагающих, что НЭО могут быть особенно чувствительны к комбинированному ингибированию VEGFR и PDGFR [62–64].

Другое многоцентровое открытое исследование фазы II (номер клинического исследования NCT01121562) оценило сунитиниб у пациентов с высокодифференцированными НЭО ПЖ. Пациенты получали сунитиниб по 37,5 мг ежедневно. Безрецидивная выживаемость через 6 месяцев составила 91% (95% ДИ, 54–99), а через 12 месяцев — 71% (95% ДИ, 34–90). В рандомизированном исследовании фазы III сунитиниба медиана безрецидивной выживаемости составила 11,4 месяца [65].

Приведенные исследования показали эффективность применения сунитиниба в лекарственной терапии паци-

ентов с высокодифференцированными НЭО, что позволило включить препарат в рекомендации по лечению НЭО ПЖ.

mTOR ИНГИБИТОРЫ

Изучение различных сигнальных путей выявило, что путь mTOR участвует в патогенезе НЭО. Эти данные способствовали дальнейшему изучению эффективности ингибиторов mTOR у пациентов с метастатическими НЭО ЖКТ [66].

Эверолимус специфически блокирует субъединицу mTORC1, не взаимодействуя с mTORC2. Селективная блокада mTORC1 эверолимусом приводит к увеличению активности mTORC2 и активации АКТ с положительной обратной связью путем фосфорилирования на Ser473 и сигнальной IGF1/IGFR из-за ингибирования отрицательной обратной связи S6K [67, 68].

RADIANT 2 — рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III, сравнивающее применение эверолимуса по 10 мг в день с плацебо в сочетании каждые 28 дней с 30 мг октреотида и плацебо с октреотидом у пациентов с высокодифференцированными диссеминированными НЭО (G2 и G1), прогрессирующих на химиотерапии, или с выраженным карциноидным синдромом. Результаты лечения продемонстрировали преимущество комбинированной терапии эверолимуса и октреотида. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 16,4 месяца (95% ДИ, 13,67–21,19) в группе эверолимуса с октреотидом и 11,3 (8,44–14,59) месяца в группе плацебо с октреотидом (HR 0–77, 95% ДИ, 0,59–1,00) [69,70].

Следующее исследование RADIANT-3 — открытое рандомизированное исследование эффективности и переносимости эверолимуса в сравнении с плацебо у пациентов с НЭО ПЖ, прогрессирующих на химиотерапии [71,72]. В исследовании 410 пациентов с высокодифференцированными НЭО ПЖ G1 (более 80% пациентов) и G2 получали лечение эверолимусом (10 мг/день) или плацебо. Эверолимус продемонстрировал значительное увеличение выживаемости без прогрессирования (11 месяцев против 4,6; $p < 0,0001$) и в 3,7 раза выросла доля пациентов с выживаемостью без прогрессирования в течение 18 месяцев (37% против 9 с плацебо) [73]. Анализ показал, что лечение эверолимусом увеличило выживаемость в разных группах пациентов, как с предшествующим лечением, так и в качестве первой линии терапии. Общая выживаемость не отличалась между двумя группами. Однако пациенты, случайным образом назначенные на плацебо, смогли переходить на лечение эверолимусом при прогрессировании заболевания [74].

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III RADIANT-4 пациенты в возрасте старше 18 лет с распространенными, прогрессирующими, высокодифференцированными НЭО легкого и ЖКТ были включены из 97 центров в 25 странах мира.

Данные пациенты получали эверолимус по 10 мг ежедневно перорально или идентично плацебо. При последующем исследовании наблюдалось снижение относительного риска прогрессирования или смертности на 52% у пациентов, назначенных на эверолимус, по сравнению с плацебо (HR 0,48; 95% ДИ, 0,35–0,67; $p < 0,00001$). Средняя выживаемость без прогрессирования составила 11 месяцев для эверолимуса по сравнению с 3,9 месяцами для группы плацебо [75,76].

ВЫВОДЫ

Таким образом, с изучением сигнальных путей mTOR TSC2, PTEN и PIK3CA открываются новые возможности лечения пациентов с НЭО ЖКТ и ПЖ, особенно неоперабельных и метастатических форм. Отметим, что вышеупомянутые клинические испытания таргетных препаратов показывают значимые результаты [77]. Исходя из этих данных, таргетные препараты, такие как сунитиниб и эверолимус, были включены в алгоритм лечения пациентов с НЭО ПЖ и ЖКТ во 2 линии после прогрессирования на фоне терапии аналогами соматостатина.

Таргетная терапия, которая специфически ингибирует рецепторы факторов роста и связанные с ними сигнальные пути, является многообещающим подходом лекарственного лечения НЭО ЖКТ и ПЖ. Особенно эффективными становятся антиангиогенные стратегии, ингибирование мульти-киназы или mTOR, а также комбинированное лечение с использованием биотерапевтических и/или цитостатических средств, поскольку они оставляют меньше механизмов резистентности опухолевых клеток. Комбинации этих препаратов являются особенно перспективными и в будущем такие агенты, как ингибиторы мультикиназы, сунитиниб и сорафениб и ингибиторы mTOR, будут сочетаться с другими ингибиторами рецепторов факторов роста, биотерапевтическими средствами или цитостатиками. Преимущество таких новых комбинированных методов лечения заключается в их более высокой специфичности к опухолевым клеткам и более высокой эффективности в сочетании с приемлемой токсичностью и побочными эффектами.

В настоящее время все больше исследований проводится с целью поиска новых препаратов, их результаты ожидают нас в будущем. Текущие клинические испытания включают непосредственное сравнение новых методов лечения (PRRT против эверолимуса/сунитиниба/капецитабина-темозоломида) и комбинированной терапии (эверолимуса с бевацизумабом/цисплатином/темозоломидом; PRRT с капецитабином-темозоломидом) [78]. Также ведутся клинические исследования с ингибиторами иммунных контрольных точек (пембролизумаб) у пациентов с метастатическими низкодифференцированными НЭО, которые не прошли химиотерапию на основе платины, и новым ингибитором киназ Суруфатинибом в лечении пациентов с высокодифференцированными НЭО ПЖ, ЖКТ и легких. Результаты этих работ ожидаются в 2020 году.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Алина З. Исянгулова, врач-онколог ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан», Казань, Россия, e-mail: a.isyangulova@ Rambler.ru.

Рустем Ш. Хасанов, д. м. н., член-корр. РАН, профессор, директор Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань, Россия

Рафаэль Ф. Еникеев, к. м. н., врач-онколог ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан», Казань, Россия

For citation: Isyangulova A. Z., Khasanov R. Sh., Enikeev R. F., Targeted therapy for gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors. Malignant Tumours. 2019;9 (4)(In Russ)

TARGETED THERAPY FOR GASTROINTESTINAL AND PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS

A. Z. Isyangulova^{1,2}, R. Sh. Khasanov^{2,3}, R. F. Enikeev¹

1. Republican Clinical Cancer Center, Kazan, Russia

2. Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

3. Volga branch «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology», Kazan, Russia

Abstract

Extensive investigation of neuroendocrine tumors (NETs) has only started in recent years. The increased attention to this issue is due to the more frequent detection of NETs as a result of diagnostic methods improvement.

The limited effectiveness of chemotherapy for well-differentiated advanced metastatic NETs of gastrointestinal tract (GIT) and pancreas demonstrates the need for development of the new and more effective treatment options.

Recent studies on specific biological features of NETs have led to the development of the new targeted therapies which take into account high vascularization and overexpression of specific growth factors and related tyrosine kinase receptors. Thus, studying the mTOR TSC2, PTEN and PIK3CA signaling pathways opens up the new opportunities in the treatment of gastrointestinal or pancreatic NETs, especially in case of inoperable or metastatic tumors. Targeted therapy, which specifically inhibits growth factor receptors and related signaling pathways, is a promising approach to drug therapy for patients with gastrointestinal or pancreatic NETs.

This review summarizes the state of the art and prospects for using targeted therapy, and describes clinical studies in the treatment of gastrointestinal and pancreatic NETs.

Key words: neuroendocrine tumor, targeted therapy, carcinoid, pancreatic cancer, gastrointestinal cancer.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alina Z. Isyangulova, oncologist, Republican Clinical Cancer Center, Kazan, Russia, e-mail: a.isyangulova@ Rambler.ru

Rustem Sh. Khasanov, MD, PhD, DSc, Corresponding Member of the RAS, Prof., Director of Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Director Volga branch «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology», Kazan, Russia

Rafael F. Enikeev, MD, PhD, oncologist, Republican Clinical Cancer Center, Kazan, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: an evidence-based Canadian consensus / Singh S, Asa SL, Dey C, Kennecke H, Laidley D, Law C. et al. // *Cancer Treat.* 2016. V. 47. P. 32–45.
2. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States / Yao J., Hassan M., Phan A., Dagohoy C., Leary C., Mares JE. et al. // *Clin. Oncol.* 2008. V. 26. N18. P. 3063–3072.
3. Горбунова В. А. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. М.: Кодекс, 2015. 456 с. [Gorbunova V.A. Neuroendocrine tumors. General principles of diagnostics and treatment. M.: Kodeks; 2015. 456 p. (In Russian)].
4. UKNETwork for neuroendocrine tumours. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours / Ramage J., Davies A., Ardill J. et al. // *Gut.* 2005. V. 54. N4. P. 1–16.
5. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival / Halfdanarson T., Rabe K., Rubin J. et al. // *Annals of Oncology.* 2008. V. 19. N10. P. 1727–1733.
6. Modlin I. M., Lye K. D., Kidd M. A. 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors // *Cancer.* 2003. V. 97. P. 934–959.
7. Lepage C, Rachet B, Coleman MP. Survival from malignant digestive endocrine tumors in England and Wales: a population-based study // *Gastroenterology.* 2007. V. 132. P. 899–904.
8. Population-based study of islet cell carcinoma / Yao J., Eisner M., Leary C. et al. // *Ann Surg Oncol.* 2007. V. 14. P. 492–500.
9. Moertel C., Kvols L., O'Connell M., Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms // *Cancer.* 1991. V. 68. P. 227–232.
10. Moertel C., Hanley J. Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome // *Cancer clinical trials.* 1979. V. 2. P. 327–334.
11. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии / под ред. В.М. Моисеенко. // *Злокачественные опухоли. Спецвыпуск.* 2019. 776 с. [Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology. Drug treatment of malignant tumors. Supportive care in oncology / ed. V.M. Moiseenko. // *Malignant tumors. Special issue.* 2019. 776 p. (In Russian)].
12. O'Toole D., Kiaiyanesh R., Caplin M. ENETS 2016 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: An Update // *Neuroendocrinology.* 2016. V. 103. P. 117–118.
13. Susini C, Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents // *Annals Oncology.* 2006. V. 17. N12. P. 1733–1742.
14. Wimmel A., Wiedenmann B., Rosewicz S. Autocrine growth inhibition by transforming growth factor beta-1 (TGFbeta-1) in human neuroendocrine tumour cells // *Gut.* 2003. V. 52. P. 1308–1316.
15. Effects of interferon alpha on vascular endothelial growth factor gene transcription and tumor angiogenesis / von Marschall Z., Scholz A., Cramer T., Schafer G., Schirner M., Oberg K, et al. // *Natl Cancer Inst.* 2003. V. 95. P. 437–448.
16. Chaudhry A., Papanicolaou V., Oberg K., Heldin C., Funa K. Expression of platelet-derived growth factor and its receptors in neuroendocrine tumors of the digestive system // *Cancer Res.* 1992. V. 52. P. 1006–1012.
17. Wulbrand U., Remmert G., Zofel P., Wied M., Arnold R., Fehmann H. mRNA expression patterns of insulin-like growth factor system components in human neuroendocrine tumours // *Eur J Clin Invest.* 2000. V. 30. P. 729–739.
18. Insulin-like growth factor-I is an autocrine regulator of chromogranin A secretion and growth in human neuroendocrine tumor cells / von Wichert G., Jehle P., Hoeflich A., Koschnick S., Dralle H, Wolf E. et al. // *Cancer Res.* 2000. V. 60. P. 4573–4581.
19. Nilsson O., Wangberg B., Theodorsson E., Skottner A., Ahlman H. Presence of IGF-I in human midgut carcinoid tumours--an autocrine regulator of carcinoid tumour growth? // *Int J Cancer.* 1992. V. 51. P. 195–203.
20. Zhang H., Yee D. The therapeutic potential of agents targeting the type I insulin-like growth factor receptor // *Expert Opin Investig Drugs.* 2004. V. 13. P. 1569–1577.
21. Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Pancreatic Endocrine Tumors / Metz, David C. et al. // *Gastroenterology.* 2008. V. 135. N5. P. 1469–1492.
22. Wiedmann M., Caca K. Molecularly targeted therapy for gastrointestinal cancer // *Curr Cancer Drug Targets.* 2005. V. 5. P. 171–193.
23. Smolewski P. Recent developments in targeting the mammalian target of rapamycin (mTOR) kinase pathway // *Anticancer Drugs.* 2006. V. 17. P. 487–494.
24. Dancy J. Therapeutic targets: MTOR and related pathways // *Cancer Biol Ther.* 2006. V. 5. P. 1065–1073.
25. EGFR targeting of solid tumors / Rocha-Lima C., Soares H., Raez L. et al. // *Cancer Control.* 2007. V. 14. P. 295–304.

26. Harari P. Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology // *Endocr Relat Cancer*. 2004. V. 11. P. 689–708.
27. Bjornsti M., Houghton P. The TOR pathway: a target for cancer therapy // *Nat Rev Cancer*. 2004. V. 4. P. 335–348.
28. BAY 43–9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis / Wilhelm S., Carter C., Tang L., Wilkie D., McNabola A., Rong H. et al. // *Cancer Res*. 2004. V. 64. P. 7099–7109.
29. Interaction between the epidermal growth factor receptor (EGFR) and the vascular endothelial growth factor (VEGF) pathways: a rational approach for multi-target anticancer therapy / Ciardiello F., Troiani T., Bianco R., Orditura M., Morgillo F., Martinelli E. et al. // *Annals of Oncology*. 2006. V. 17. N 7. P. 109–114.
30. Maione P., Gridelli C., Troiani T., Ciardiello F. Combining targeted therapies and drugs with multiple targets in the treatment of NSCLC // *Oncologist*. 2006. V. 11. P. 274–284.
31. Burgaud JL, Baserga R. Intracellular transactivation of the insulin-like growth factor I receptor by an epidermal growth factor receptor // *Exp Cell Res*. 1996. V. 223. P. 412–419.
32. Activation of BAD by therapeutic inhibition of epidermal growth factor receptor and transactivation by insulin-like growth factor receptor / Gilmore A., Valentijn A., Wang P., Ranger A., Bundred N., O'Hare M. et al. // *J Biol Chem*. 2002. V. 277. P. 27643–27650.
33. Jain R., Duda D., Clark J., Loeffler J. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer // *Nat Clin Pract Oncol*. 2006. V. 3. P. 24–40.
34. Morabito A., De Maio E., Di Maio M., Normanno N., Perrone F. Tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors in clinical trials: current status and future directions // *Oncologist*. 2006. V. 11. P. 753–764.
35. Hopfner M., Sutter A., Gerst B., Zeitz M., Scherubl H. A novel approach in the treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. Targeting the epidermal growth factor receptor by gefitinib (ZD1839) // *Br J Cancer*. 2003. V. 89. P. 1766–1775.
36. Hopfner M., Baradari V., Huether A., Schofl C., Scherubl H. The insulin-like growth factor receptor 1 is a promising target for novel treatment approaches in neuroendocrine gastrointestinal tumours // *Endocr Relat Cancer*. 2006. V. 13. P. 135–149.
37. Elevated expression of vascular endothelial growth factor correlates with increased angiogenesis and decreased progression-free survival among patients with low-grade neuroendocrine tumors / Zhang J., Jia Z., Li Q., Wang L., Rashid A, Zhu Z. et al. // *Cancer*. 2007. V. 109. P. 1478–1486.
38. Pavel M., Hassler G., Baum U., Hahn E., Lohmann T., Schuppan D. Circulating levels of angiogenic cytokines can predict tumour progression and prognosis in neuroendocrine carcinomas // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005. V. 62. P. 434–443.
39. Carmeliet P., Jain R. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis // *Nature* 473. 2011. P. 298–307.
40. Anti-vascular endothelial growth factor antibody single therapy for pancreatic neuroendocrine carcinoma exhibits a marked tumor growth-inhibitory effect / Kasuya K., Nagakawa Y., Suzuki M., Tanaka H., Ohta H., Itoi T. et al. // *Exp Ther Med* 2. 2011. P. 1047–1052.
41. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors / Chan J., Stuart K., Earle C., Clark J., Bhargava P., Miksad R. et al. // *J Clin Oncol*. 2012. V. 30. P. 2963–2968.
42. Reinacher-Schick, ASCO-update 2015 — highlights of the 51 meeting of the american society of clinical oncology // Lorenzen S., Arnold D., Fottner C., Leichsenring J., Moehler M., Seufferlein T., et al. // *ASCO 2015, Z Gastroenterol*. 2016. V. 54. N 02. P. 167–172.
43. (2015b) 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) / Kulke M., Niedzwiecki D., Foster N., Fruth B., Kunz P., Kennecke H. et al. // *J Clin Oncol*. 2015. V. 33. N 15. P. 4005.
44. 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) / Matthew H. Kulke, Donna Niedzwiecki, Nathan R. Foster, Briant Fruth, Pamela L. Kunz, Hagen F. Kennecke et al. // *J Clin Oncol*. 2015. V. 33. N 15. P. 4005.
45. 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 / Yao J., Guthrie K., Moran C. et al. // *J Clin Oncol*. 2017. doi: 10.1200/JCO.2016. V. 70. P. 4072
46. Перспективы использования бевацизумаба при НЭО. Клинический случай / Г.С. Емельянова, Н.Ф. Орел, В.А. Горбунова, А.А. Коломейцева, А.А. Кузнецова, А.Е. Кузьминов и др. // *Сибирский онкологический журнал*. 2017. Т. 16. № 6. С. 100–104. [Perspectives on use of bevacizumab in patients with neuroendocrine tumors. Case report / G. S. Emelianova, N. F. Orel, V. A. Gorbunova, A. A. Kolomeytseva, A. A. Kuznetsova, A. E. Kuzminov et al. // *Siberian Journal of Oncology*. 2017. V. 16. N 6. P. 100–104 (In Russian)].

47. Bevacizumab plus octreotide and metronomic capecitabine in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the xelbevoct study / Berruti A., Fazio N., Ferrero A., Brizzi M., Volante M., Nobili E. et al. // *BMC Cancer*. 2014. V. 14. P. 184.
48. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial) — a phase II non-randomised trial / Mitry E., Walter T., Baudin E., Kurtz J. E., Ruzniewski P., Dominguez-Tinajero S. et al. // *Eur J Cancer*. 2014. V. 50. N 18. P. 3107–3115.
49. Resistance to antiangiogenic therapy is directed by vascular phenotype, vessel stabilization, and maturation in malignant melanoma / Helfrich I., Scheffrahn I., Bartling S., Weis J., von Felbert V., Middleton M. et al. // *J Exp Med* 207. 2010. P. 491–503.
50. Sitohy B., Nagy J., Dvorak H. Anti-VEGF/VEGFR therapy for cancer: Reassessing the target // *Cancer Res* 72. 2012. P. 1909–1914.
51. Combined inhibition of VEGF and PDGF signaling enforces tumor vessel regression by interfering with pericyte-mediated endothelial cell survival mechanisms / Erber R., Thurnher A., Katsen A., Groth G., Kerger H., Hammes H. et al. // *FASEB J* 18. 2004. P. 338–340.
52. Wilhelm S., Chien D. BAY 43–9006: preclinical data // *Curr Pharm Des*. 2002. V. 8. P. 2255–2257.
53. Role of Raf kinase in cancer: therapeutic potential of targeting the Raf/MEK/ERK signal transduction pathway / Gollob J., Wilhelm S., Carter C., Kelley S. // *Semin Oncol*. 2006. V. 33. P. 392–406.
54. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5 / Liu L., Cao Y., Chen C., Zhang X., McNabola A., Wilkie D. et al. // *Cancer Res*. 2006. V. 66. P. 11851–11858.
55. Hobday TJ, Rubin J, Holen K. MC044h, a phase II trial of sorafenib in patients with metastatic neuroendocrine tumors (NET): A Phase II Consortium (P2C) study // *Clin Oncol*. 2007, ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. 2007. V. 25. N 18. P. 4504.
56. Activity of Sunitinib in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors / Matthew H. Kulke, Heinz-Josef Lenz, Neal J. Meropol et al. // *Clin Oncol*. 2008. V. 20. P. 3404–3410.
57. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors Raymond E., Dahan L., Raoul J. et al. // *N Engl J Med*. 2011. V. 364. P. 501–513.
58. Motzer R., Bukowski R.. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma // *Clin Oncol*. 2006. V. 24. P. 5601–5608.
59. Kulke M., Bergsland E., Ryan D. A Phase II study to evaluate the safety and efficacy of SU11248 in patients with unresectable neuroendocrine tumors // *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003. V. 22. P. 958.
60. A phase two study to evaluate the efficacy and safety of SU11248 in patients (pts) with unresectable neuroendocrine tumors (NET) // Kulke M., Lenz H., Meropol N., Posey J., Ryan D., Picus J. et al. // *J Clin Oncol*. 2005. V. 23. P. 4008.
61. Updated results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors (NET) / Raymond E., Niccoli-Sire P., Bang Y. et al. // *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*. Book of abstracts. 2010. Abstract 127.
62. Pietras K., Hanahan D. A multitargeted, metronomic, and maximum-tolerated dose «chemo-switch» regimen is antiangiogenic, producing objective responses and survival benefit in a mouse model of cancer // *Clin Oncol*. 2005. V. 23. P. 939–952.
63. Combined anti-VEGFR and anti-PDGFR actions of sunitinib on blood vessels in preclinical tumor models / Yao V., Sennino B., Davis R. et al. // *Eur J Cancer*. 2006. V. 4. P. 27–28.
64. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors / Kulke M., Lenz H., Meropol N. et al. // *Clin Oncol*. 2008. V. 26. P. 3403–3410.
65. Phase 11 study of sunitinib (SU) in Japanese patients with unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors (NET) / Okusaka T., Ito T., Nishida T. et al. // *Clin Oncol*. 2012. V. 30. P. 381.
66. Chan J., Kulke M. Targeting the mTOR signaling pathway in neuroendocrine tumors // *Curr Treat Options Oncol*. 2014. V. 15. N3. P. 365–379. doi:10.1007/s11864-014-0294-4.
67. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Возможности таргетной терапии нейроэндокринных опухолей // *Клиническая медицина*. 2014. Т. 92. № 8. С. 5–14. [Simonenko V.B., Dulin P.A., Makanin M.A. Possibilities for targeted therapy of neuroendocrine tumours // *Klinicheskaya meditsina*. 2014. V. 92. N 8. P. 5–14. (In Russian)].
68. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates / O'Reilly K., Rojo F., She Q., Solit D., Mills G., Smith D. et al. // *Akt. Cancer Research* 66. 2006. P. 1500–1508.
69. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus + octreotide LAR vs placebo + octreotide lar in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) (RADIANT-2) / Pavel M., Hainsworth J., Baudin E. et al. // *35th ESMO Congress*. Book of abstracts. 2010. Abstract LBA8.
70. Everolimus treatment for neuroendocrine tumors: latest results and clinical potential / Pusceddu S., Verzoni E., Prinzi N. et al. // *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2017. V. 9. N 3. P. 183–188. doi:10.1177/1758834016683905.

71. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors / Yao J., Shah M., Ito T. et al. // *N Engl J Med.* 2011. V. 364. P. 514–523.
72. Кузьминов А. Е., Полозкова С. А., Орел Н. Ф., Горбунова В. А. Нейроэндокринные опухоли // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2012. N1. С. 44–48. [Kuzminov A. E., Polozkova S. A., Orel N. F., Gorbunova V. A. Neuroendocrine tumors // Effective pharmacotherapy. Oncology, hematology and radiology. 2012. N 1. P. 44–48. (In Russian)].
73. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) (RADIANT-3) / Yao J., Shah M., Ito T. et al. // 35th ESMO Congress. Book of abstracts. 2010. Abstract LBA9.
74. Jensen R., Delle Fave G. Promising advances in the treatment of malignant pancreatic endocrine tumors // *N Engl J Med.* 2011. V. 364. P. 564–565.
75. 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 / Yao C., Fazio N., Singh S., Buzzoni R., Carnaghi C., Wolin E. et al. // *The Lancet.* 5–11 March 2016. V. 387. N10022. P. 968–977.
76. Health-related quality of life for everolimus versus placebo in patients with advanced, non-functional, well-differentiated gastrointestinal or lung neuroendocrine tumours (RADIANT-4): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / Pavel M., Singh S., Strosberg J., Bubuteishvili-Pacaud L., Degtyarev E., Neary M. et al. // *The Lancet.* October 2017. V. 18, N10, P. 1411–1422.
77. Chan J., Kulke M. Progressing in the treatment of neuroendocrine tumors // *Curr. Oncol. Rep.* 2009. V. 11. P. 193–199.
78. Targeted Systemic Treatment of Neuroendocrine Tumors: Current Options and Future Perspectives / Herrera-Martínez, Aura D et al. // *Drugs.* 2019. V. 79. N1. P. 21–42.