

**Beata Kos-Kudła**

Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

## Analogi somatostatyny w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych

### Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła  
 Klinika Endokrynologii,  
 Śląski Uniwersytet Medyczny  
 ul. Ceglana 35, 40-514 Katowice  
 Tel./faks: +48 (32) 358 13 66  
 e-mail: endoklin@sum.wdu.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
 2015, tom 11, supl. G, G1–G2  
 Copyright © 2015 Via Medica  
 ISSN 1734-3542  
 www.opk.viamedica.pl

### STRESZCZENIE

Analogi somatostatyny (SSA) od wielu lat stanowią podstawową formę farmakoterapii wysokozróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych (NEN) układu pokarmowego. Ze względu na swoje właściwości wielokierunkowego wpływu hamującego wydzielanie hormonów trzustkowych i jelitowych kontrolują objawy choroby, ale również wykazują działanie antyproliferacyjne. Oktreotyd LAR już od lat ma swoje ważne miejsce w leczeniu NEN. Oktreotyd, podobnie jak inne SSA, jest nadal przedmiotem wielu badań, m.in. dotyczących skuteczności jednoczesnego stosowania połączeń SSA z wieloma lekami używanymi w postępowaniu z chorymi z NEN, jak połączenia z molekularnymi terapiami celowanymi, nowymi formami chemioterapii oraz z innymi metodami, np. terapiami lokoregionalnymi.

**Słowa kluczowe:** nowotwory neuroendokrynnie, analogi somatostatyny, oktreotyd LAR, leczenie radioizotopowe

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. G, G1–G2

Analogi somatostatyny (SSA, *somatostatin analogue*) od wielu lat stanowią podstawową formę farmakoterapii wysokozróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych (NEN, *neuroendocrine neoplasms*) układu pokarmowego. Ze względu na swoje właściwości wielokierunkowego wpływu na układ pokarmowy poprzez hamowanie wydzielania hormonów trzustkowych i jelitowych, hamowanie jego motoryki i transportu jelitowego oraz przepływu krwi w naczyniach trzewnych stały się „złotym standardem” leczenia NEN hormonalnie czynnych. Analogi somatostatyny, zmniejszając sekrecję hormonów i substancji biologicznie czynnych, kontrolują objawy choroby, co znacząco poprawia jakość życia chorych. Z onkologicznego punktu widzenia najistotniejsze jest działanie antyproliferacyjne, które te leki wykazują, co sprawiło, że SSA są chętnie stosowane w leczeniu NEN. Leczenie antyproliferacyjne ma na celu zmniejszenie masy guza, opóźnienie progresji choroby i wydłużenie życia.

Przedstawione w niniejszym materiale przypadki pacjentów leczonych oktreotydem LAR potwierdzają jego skuteczność i bezpieczeństwo w praktyce klinicznej, zarówno w objawowym, jak i antyproliferacyjnym leczeniu NEN.

Ostatnie lata przyniosły wyniki trzech randomizowanych badań III fazy w NEN dotyczących działania SSA (zarówno „zimnych”, jak i „gorących”), które potwierdzają ich skuteczność.

Pionierskim badaniem był PROMID, w którym jako w pierwszym prospektywnym randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo, udowodniono antyproliferacyjne działanie SSA (oktreotydu LAR) u chorych z NEN typu *midgut*. Wyniki tego badania opublikowano w 2009 roku.

W badaniu tym chorzy wcześniej nieleczeni, z wysokozróżnicowanymi NEN G1 pochodzącymi ze środkowego odcinka prajelita typu *midgut* otrzymywali długodziałający SSA — oktreotyd LAR w dawce 30 mg domięśniowo, w comiesięcznych odstępach aż do momentu wystąpienia progresji lub zgonu pacjenta. Pierwszorzędownym celem badania była ocena czasu do progresji (TTP, *time to progression*) — mediana czasu do wystąpienia progresji nowotworu w grupie otrzymującej oktreotyd LAR lub placebo wynosiła odpowiednio 14,3 i 6 miesięcy. Po 6 miesiącach leczenia stabilizację choroby obserwowano u 66,7% pacjentów w grupie otrzymującej oktreotyd LAR i u 37,2% pacjentów z grupy placebo. Nowotwory hormonalnie czynne i nieczynne

wykazywały podobną odpowiedź na leczenie. Uzyskane wyniki potwierdziły więc skuteczność działania antyproliferacyjnego oktreotydu, gdyż udowodniono, że leczenie oktreotydem LAR, w porównaniu z podawaniem placebo, wydłuża czas do progresji nowotworu u chorych z czynnymi i nieczynnymi hormonalnie NEN typu *midgut* oraz zmniejsza ryzyko progresji choroby o 66%.

Udowodnienie antyproliferacyjnego wpływu oktreotydu LAR spowodowało również, że może być on traktowany jako dopuszczalna opcja leczenia w celu opóźnienia progresji choroby u pacjentów z NEN o nieznanym ognisku pierwotnym.

Kolejnym dowodem na antyproliferacyjne działanie SSA było opublikowanie w 2014 roku wyników randomizowanego badania CLARINET, które dotyczyło stosowania długodziałającego analogu lanreotydu Autogel. W badaniu uczestniczyli chorzy z NEN G1 i G2 ( $Ki-67 < 10\%$ ) nieczynnymi hormonalnie z lokalizacją pierwotną w trzustce, środkowym i tylnym odcinku prajelity i nieznaną. Udowodniono, że efekt antyproliferacyjny był niezależny od stopnia zajęcia wątroby.

Wobec uzyskania pozytywnych wyników świadczących o antyproliferacyjnym działaniu SSA powinniśmy więc rozważyć możliwość leczenia SSA już w początkowym etapie algorytmu postępowania z chorymi z NEN.

Leczenie SSA, zarówno „zimnymi”, jak i „gorącymi”, stosuje się w warunkach polskich w codziennej praktyce klinicznej. W przypadku progresji choroby podczas podawania „zimnych” analogów możliwe jest zastosowanie terapii radioizotopowej opartej na analogach somatostatyny (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*) u chorych z odpowiednią ekspresją receptorów somatostatynowych, co zostało udowodnione w badaniu randomizowanym III fazy.

Według obowiązujących zaleceń Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych z 2013 roku decyzję o leczeniu SSA należy podjąć indywidualnie dla każdego chorego. Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że terapia SSA jest korzystna u pacjentów z wysokozróżnicowanymi NEN czynnymi i nieczynnymi hormonalnie (z dobrą ekspresją receptorów somatostatynowych) i/lub wolną progresją choroby, najlepiej u chorych z niskim indeksem proliferacyjnym Ki-67.

Analogi somatostatyny są na ogół dobrze tolerowane, rzadko zdarzają się działania niepożądane związane z ich stosowaniem. Stanowią więc one rozsądną opcję

terapeutyczną, szczególnie w aspekcie stosowania innych terapii przeciwnowotworowych, zdecydowanie bardziej toksycznych.

Analogi somatostatyny są nadal przedmiotem wielu badań. Obecnie intensywnie poszukuje się nowych peptydowych i niepeptydowych analogów somatostatyny, o profilu wiązania podobnym do natywnej somatostatyny, jak również selektywnych agonistów dla różnych podtypów receptorów somatostatynowych. Badana jest również skuteczność jednoczesnego stosowania połączeń SSA z wieloma lekami używanymi w postępowaniu z chorymi z NEN, jak połączenia z molekularnymi terapiami celowanymi, nowymi formami chemioterapii oraz z innymi metodami, np. terapiami lokoregionalnymi.

W dalszym ciągu pozostaje wiele problemów związanych z leczeniem NEN, choćby dlatego, że nie znamy jeszcze właściwej sekwencji stosowania dostępnych leków i metod oraz korzyści uzyskiwanej z jednoczesnego wykorzystania ich różnych połączeń.

Rozwiązanie tych problemów w dalszych badaniach w przyszłości prawdopodobnie pozwoli na osiągnięcie lepszych efektów terapeutycznych u chorych z NEN, jak również poszerzy zakres wskazań do stosowania analogów somatostatyny.

## Piśmiennictwo

1. Bolanowski M., Bednarczuk T., Bobek-Billewicz B. i wsp. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and the appendix — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol. Pol.* 2013; 64: 480–493.
2. Caplin M., Pavel M., Ćwikła J.B. i wsp. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *New Engl. J. Med.* 2014; 371: 224–233.
3. Kos-Kudła B., Blicharz-Dorniak J., Handkiewicz-Junak D. i wsp. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol. Pol.* 2013; 64: 418–443.
4. Pavel M., Baudin E., Couvelard A. i wsp. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 157–176.
5. Rinke A., Muller H.H., Schade-Brittinger C. i wsp. 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.
6. Ruzniewski P. i wsp. 177-LU-DOTATATE significantly improves progression-free survival in patients with midgut neuroendocrine tumours: Result of the phase III NETTER-1 trial. Abstract 6LBA, European Cancer Congress, Vienna, September 27, 2015-10-11.