

Agnieszka Kolasińska-Ćwikła

Klinika Onkologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Mechanizmy antyproliferacyjnego działania analogów somatostatyny w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (GEP-NET)

Anti-proliferative effect of somatostatin analogue in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs)

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kolasińska-Ćwikła A. Anti-proliferative effect of somatostatin analogue in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs).

Oncol Clin Pract 2015; 11: 272–275.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła

Klinika Onkologii, Centrum Onkologii

— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. Wawelska 15, Warszawa

e-mail: adkolasinska@yahoo.com

STRESZCZENIE

Guzy neuroendokrynnego (NET) to heterogenna grupa rzadko występujących nowotworów. Większość nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego jest nieczynna hormonalnie i dlatego rozpoznawana jest w stadium zaawansowanym, uniemożliwiającym radykalne leczenie chirurgiczne. Większość żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nowotworów neuroendokrynnych (GEP-NET) wykazuje nadmierną ekspresję receptora somatostatynowego (SSTR). Analogi somatostatyny odgrywają podstawową rolę w leczeniu hormonalnie czynnych guzów neuroendokrynnych. Dodatkowo wykazują antyproliferacyjne działanie, bezpośrednio wpływając na receptory obecne na błonach komórkowych guza bądź pośrednio poprzez hamowanie czynników wzrostu, angiogenezy, indukcję apoptozy oraz wpływ na układ immunologiczny. Dowodów na działanie antyproliferacyjne oktreotydu LAR dostarczyło badanie III fazy z randomizacją PROMID z udziałem 84 chorych wcześniej nieleczonych analogami z rozszanymi, dobrze zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub niewiadomego pochodzenia, przypuszczalnie wywodzącymi się ze środkowej części prajelita. Działanie antynowotworowe oktreotydu LAR było obserwowane niezależnie od czynności hormonalnej guza. Dodatkowo przeprowadzono retrospektywne badanie, prezentowane na corocznej konferencji *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) w 2014 roku, w którym wykazano dłuższy trwający efekt terapeutyczny stosowania oktreotydu LAR niż prezentowany w badaniu PROMID oraz określono czynniki związane z większą skutecznością terapii oktreotydem LAR. Kolejnym badaniem dostarczającym dowodów na działanie antyproliferacyjne lanreotydu Autogel® było badanie CLARINET przeprowadzone w grupie 204 osób z niewydzielającymi GEP-NET G1 i G2 z indeksem Ki-67 do 10%, w stadium nieoperacyjnego zaawansowania miejscowego lub z przerzutami. W badaniu CLARINET zaobserwowano zmniejszenie o 53% względnego ryzyka progresji choroby u pacjentów z GEP-NET zlokalizowanym w trzustce, środkowej części prajelita oraz o nieznanym miejscu pochodzenia.

Słowa kluczowe: nowotwory neuroendokrynnego, analogi somatostatyny, oktreotydu LAR, lanreotydu w formie autogel

ABSTRACT

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP NET) belong to a heterogeneous group of rare tumours. Most NETs of the gastrointestinal tract are non-functioning and therefore are diagnosed at an advanced stage, which impedes radical surgery. Overexpression of somatostatin receptors (SSTR) can be found in most GEP-NETs.

Somatostatin analogues play a major role in therapy of hormonally active NETs. These agents also have an anti-proliferative effect, interacting directly with membrane receptors on tumour cells or by indirect inhibition of

growth factors, angiogenesis, induction of apoptosis, or their effect on the immune system. The anti-proliferative effect of octreotide LAR was demonstrated in the phase III randomised study PROMID, which included 84 treatment-naïve patients with disseminated well differentiated NETs of midgut or unknown origin. The anti-tumour effect of octreotide LAR was observed irrespective of tumour functional status. Additionally, a retrospective study was presented at the ASCO meeting in 2014, showing a therapeutic effect of octreotide LAR of even longer duration than in the PROMID study. Authors of the report identified also favourable predictive factors for octreotide LAR therapy. The anti-proliferative effect of lanreotide Autogel® was demonstrated in the CLARINET study, which included 204 patients with non-functioning GEP-NETs, differentiation grade of G1 or G2, proliferation index Ki-67 up to 10%, locally inoperable, or metastasised. Results of the study showed decreased relative risk of disease progression by 53% in patients with GEP-NETs located in the pancreas, midgut, or of unknown origin.

Key words: neuroendocrine tumours, somatostatin analogues, octreotide LAR, lanreotide Autogel®

Copyright © 2015 Via Medica

ISSN 2450-1646

www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Guzy neuroendokrynne (NET, *neuroendocrine tumours*) to heterogenna grupa rzadko występujących nowotworów wywodząca się z komórek endokrynych rozproszonych w całym organizmie i tworzących rozlany system endokryny (DES, *diffuse endocrine system*). Guzy te mają zdolność wytwarzania i wydzielania substancji bioaktywnych. Wśród NET dominują żołądkowo-jelitowo-trzustkowe nowotwory neuroendokrynne (GEP-NET/NEN, *gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours/neoplasm*) [1].

Większość nowotworów neuroendokrynych układu pokarmowego jest rozpoznawana w zaawansowanym stadium, uniemożliwiającym radykalne leczenie chirurgiczne. W leczeniu postaci nieresekcyjnych i/lub rozsianych podstawowe znaczenie ma użycie analogów somatostatyny (SSTA, *somatostatin analogs*) ze względu na fakt, iż około 80% tych nowotworów wykazuje nadmierną ekspresję receptora somatostatynowego (SSTR, *somatostatin receptor*) [2].

Wyróżnia się 5 podtypów SSTR, które występują w różnej konfiguracji na różnych rodzajach komórek nowotworowych. Nadmierną ekspresję błonowego receptora SSTR2 stwierdzono w komórkach guzów neuroendokrynych oskrzeli, żołądka i jelit oraz w komórkach takich nowotworów, jak nerwiaki, rdzeniaki, oponiaki, zwojaki, chłoniaki, raki piersi, nerki, wątroby oraz płuc. Natomiast w komórkach mięsaków i raka gruczołu krokowego stwierdzono występowanie przede wszystkim SSTR1, często ze współwystępowaniem podtypu 5. Ekspresja SSTR3 jest charakterystyczna dla guzów przysadki nieczynnych hormonalnie. Nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego, guzy chromochłonne oraz oponiaki charakteryzują się obecnością SSTR1 i zmienną ekspresją SSTR2 lub SSTR5 [3]. Warto jednak zaznaczyć, że w różnych publikacjach istnieją duże rozbieżności w rozkładzie i wielkości ekspresji SSTR w różnych typach nowotworów, zależne również od zastosowanej metody detekcji receptorów. Poszczególne podtypy SSTR mogą łączyć się w homi i heterodimery na błonie komórkowej, tworząc nowy receptor o odmiennych właściwościach [4].

W badaniu dotyczącym 81 chorych na wydzielającą lub niewydzielającą NET większość charakteryzowała się ekspresją receptorów SSTR1, -2, -3 i -5, podczas kiedy podtyp 4 był wykrywalny tylko w nielicznych guzach [5]. Receptory somatostatynowe są obecne na większości komórek GEP-NET dobrze i średnio zróżnicowanych. W przebiegu choroby może jednak dochodzić do utraty niektórych podtypów SSTR, przy zachowaniu innych [6].

Somatostatyna (SST, *somatostatin*) jest cyklicznym peptydem syntetyzowanym w różnych częściach układu pokarmowego, a także poza nim, pod postacią prohormonu o dużej cząsteczce — preprosomatostatyny. Prohormon ulega przekształceniu do liczącego 28 aminokwasów peptydu — prosomatostatyny, a następnie do somatostatyny składającej się z 14 aminokwasów. Somatostatyna działa za pośrednictwem receptorów, hamując wydzielanie różnych hormonów przewodu pokarmowego i trzustki. Ze względu na bardzo krótki okres półtrwania SST we krwi (1–3 min) zastosowanie w onkologii znalazły zsyntetyzowane SSTA o dłuższym czasie półtrwania — oktreatyd i lanreotyd oraz ich formy o przedłużonym okresie działania — oktreatyd LAR oraz lanreotyd w formie autogel. Inne syntetyczne analogi — pasyreotyd i wapreotyd — mają zastosowanie w endokrynologii i gastroenterologii. Somatostatyna wiąże się w równym stopniu ze wszystkimi podtypami receptora, natomiast jej analogi oktreatyd i lanreotyd wykazują duże powinowactwo do SSTR2 i SSTR5, pośrednie do SSTR3, a bardzo małe lub nie wykazują powinowactwa do SSTR4 i SSTR1, natomiast pasyreotyd wykazuje duże powinowactwo do SSTR1, -2, -3 i -5, a wapreotyd do SSTR2, -3 i -5, a pośrednie do SSTR4 [7].

Analogi SST odgrywają podstawową rolę w leczeniu chorych na hormonalnie czynne NET. Zmniejszenie objawów klinicznych zespołu rakowiaka, w tym biegunki oraz napadów zacierwień twarzy i szyi, obserwowano dzięki stosowaniu SSTA odpowiednio u 60–70% i u 70–80% pacjentów z GEP-NET, zmniejszenie stężenia substancji aktywnych biologicznie wytwarzanych przez komórki nowotworowe w około 50% przypadków, regresję guza jedynie w 5% przypadków, natomiast stabilizację wzrostu guza u 40–80% chorych. Analogi są także skuteczne w kontrolowaniu objawów NET

trzustki. Zaleca się ich stosowanie w okresie okołooperacyjnym u chorych z guzami hormonalnie czynnymi, co ma uchronić między innymi przed zaostrzeniem objawów zależnych od czynności hormonalnej nowotworu. Analogi SST są na ogół dobrze tolerowane, a objawy niepożądane występują rzadko [8, 9].

Leki te poprzez wiązanie się ze swoistym receptorem transbłonowym na komórkach guza zmniejszają sekrecję hormonów i substancji biologicznie czynnych, łagodząc objawy choroby, a także dodatkowo hamują jej postęp. Leczenie tymi preparatami jest obecnie standardem w terapii GEP-NET. Terapię preparatami krótkodziałającymi stosuje się doraźnie w przypadku konieczności szybkiego opanowania zagrażających życiu objawów klinicznych sekrecyjnych postaci GEP-NET [9].

Efekt przeciwnowotworowy

W związku z szerokim występowaniem SSTR w komórkach różnych guzów rozpoczęto badania nad wpływem SST i jej analogów na komórki nowotworowe. Aktywność przeciwnowotworową SSTA wykazano na modelach eksperymentalnych *in vitro* i *in vivo* już w latach 90. [10–13]. Późniejsze dane kliniczne pochodziły z niewielkich badań prospektywnych lub retrospektywnych [14]. Ostatnie dowody z badań kontrolowanych sugerują, że SSTA mają w niektórych przypadkach działanie cytostatyczne i cytotoksyczne. Antynowotworowa aktywność SSTA zależy od rodzaju nowotworu i podtypów receptorów, z którymi się łączą. Może być ona skutkiem bezpośredniego wpływu na receptory obecne na błonach komórkowych guza, działania antymitotycznego i proapoptotycznego bądź pośredniego poprzez hamowanie czynników wzrostu, angiogenezy, indukcję apoptozy oraz wpływ na układ immunologiczny, a w szczególności na proliferację limfocytów i syntezę immunoglobulin. Działanie pośrednie SSTA zostało udokumentowane w modelu eksperymentalnym na komórkach chrząstki komińskiego charakteryzujących się brakiem SSTR [15].

Aktywacja SSTR indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego poprzez aktywację białka fosfatazy tyrozynowej. W wyniku tej aktywacji dochodzi do pobudzenia szlaku przekaźnictwa wewnątrzkomórkowego i aktywacji inhibitorów cyklinozależnych kinaz. Wydaje się, że w dużej mierze receptory podtypu 2 i 3 są odpowiedzialne za stymulację apoptozy zarówno w komórkach prawidłowych, jak i nowotworowych w dwóch różnych mechanizmach: bezpośredniej interakcji z SSTR3 oraz pośrednio poprzez hamowanie aktywności insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF1, *insulin-like growth factor 1*) [16]. Apoptoza jest pobudzana poprzez wpływ na główne szlaki przekaźnictwa zewnętrznego, co doprowadza do utraty receptora oraz wpływ wewnątrz-

mitochondrialny zależny od białka TP53 w przypadku działania poprzez SSTR3 i niezależnego od tego białka w przypadku SSTR2. Dodatkowo pobudzenie receptorów SSTR1 i -2 powoduje brak migracji/inwazji poprzez hamowanie aktywności 3-kinazy fosfatidyloinozotylołu (PIK3, *phosphoinositide 3-kinase*) i/lub kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK, *mitogen-activated protein kinases*) dla płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*) lub aktywacji receptorów dla integryn [17, 18]. W ostatnich latach opisano także nowy model niezależny od białka G poprzez hamowanie aktywności PI3K dla SSTR2 [19]. W wyniku tych procesów dochodzi do hamowania transkrypcji i syntezy białek poprzez inaktywację szlaku mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Innym istotnym mechanizmem antyproliferacyjnym SSTA jest przywracanie w przylegających do siebie komórkach połączeń szczelinowych, które służą przekazywaniu sygnałów międzykomórkowych [20].

Proapoptotyczna aktywność analogów ma znaczenie kliniczne. W pracy Eriksson i wsp. opisano zwiększoną apoptozę w tkankowych próbkach pacjentów z GEP-NET leczonych dużymi dawkami SSTA. Dodatkowo zauważono, że apoptoza ma związek z odpowiedzią biochemiczną, a także stabilizacją choroby obserwowaną u 12 z 18 leczonych, lecz nie zaobserwowano korelacji pomiędzy apoptozą a zmniejszeniem rozmiarów guza [21, 22].

Pośrednie działanie SSTA dotyczy hamowania zarówno angiogenezy, jak i czynników wzrostu. Angiogeneza odgrywa istotną rolę we wzroście nowotworu oraz zdolności do naciekania i tworzenia przerzutów. Zatem poprzez zmniejszenie unaczynienia tkanek SST i jej analogi mogą opóźnić progresję guza. Receptory typu 2 i 5 odgrywają szczególną rolę w hamowaniu wydzielania przez przysadkę hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) oraz sprzężenia zwrotnego osi GH/IGF1. Analogi SST poprzez SSTR2 i -3 hamują także zależne od GH wytwarzanie IGF1 w wątrobie, w wyniku aktywacji fosfatazy tyrozynowej, defosforylując białek biorących udział w przekazywaniu informacji z powierzchni komórek do jądra oraz hamują fosforylację białka STAT5B (*signal transducer and activator of transcription 5B*) i w konsekwencji doprowadzają do zahamowania transkrypcji genu *IGF1* [23]. Nadmierna ekspresja SSTR2 na komórkach nowotworowych ma wpływ także na zwiększenie ekspresji trombospondyny 1 (TSP1, *thrombospondin 1*), która jest potencjalnym czynnikiem antyangiogennym w nowotworach trzustki. Trombospondyna inaktywuje proangiogeny czynnika wzrostu śródbłonna naczyńowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) [24]. Co więcej, wzrost guza i jego możliwości dawania przerzutów są w sposób pośredni hamowane poprzez supresję proliferacji i migracji komórek endotelium i monocytów, które także wydzielają proangiogenne czynniki. Odbywa się to poprzez aktywację SSTR podtypów 2, 3,

5 obecnych na komórkach śródbłonna naczyniowego i hamowanie tam aktywności syntazy tlenu azotu oraz MAPK3 (ERK1) i MAPK1 (ERK2) [25, 26].

Kolejnym pośrednim mechanizmem działania SSTA jest immunomodulacja poprzez wpływ na układ immunologiczny, a w szczególności na proliferację limfocytów NK i syntezę immunoglobulin. Nie do końca wiadomo, czy to działanie ma znaczenie kliniczne, ale wydaje się, że wspomga antyangiogenne działanie analogów [27].

Dowody z badań klinicznych

Jak już wcześniej wspomniano, pierwotnie SSTA były wykorzystywane głównie do objawowego leczenia chorych na sekrecyjne postaci GEP-NET, pomimo wyników badań retrospektywnych i prospektywnych przeprowadzonych w niewielkich grupach chorych, wykazujących także działanie antynowotworowe analogów.

Pełnych dowodów na działanie antyproliferacyjne SSTA dostarczyło badanie III fazy z randomizacją PROMID, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie, z udziałem 84 chorych, wcześniej nieleczonych analogami, z rozsianymi dobrze zróżnicowanymi NET wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub niewiadomego pochodzenia, przypuszczalnie wywodzącymi się ze środkowej części prajelita. W badaniu tym u pacjentów otrzymujących oktreotyd LAR w dawce 30 mg co 4 tygodnie mediana czasu do progresji (TTP, *time to progression*) wyniosła 14,3 miesiąca w porównaniu z 6 miesiącami w grupie przyjmującej placebo. Po 6 miesiącach leczenia stabilizację choroby obserwowano u 67% pacjentów w grupie otrzymującej oktreotyd LAR i u 37% pacjentów z grupy placebo. Zaobserwowano zmniejszenie o 66% względnego ryzyka progresji guza przy stosowaniu oktreotydu LAR. Co istotne, działanie antynowotworowe oktreotydu obserwowano niezależnie od czynności hormonalnej guza. Do drugorzędowych punktów badania należała ocena czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). W grupie leczonej i w grupie otrzymującej placebo zaobserwowano odpowiednio 7 i 9 zgonów (zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 19%) — różnica ta nie była istotna statystycznie. Najczęściej występujące działania niepożądane to zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (przemijająca biegunka i ból brzucha, zwykle o nasileniu łagodnym do umiarkowanego), kamica żółciowa (często bezobjawowa) oraz reakcje w miejscu podania (ból, guzek lub stwardnienie). Reasumując, badanie PROMID dostarczyło dowodów na skuteczność antyproliferacyjną oktreotydu LAR u pacjentów z przerzutowymi NET wywodzącymi się ze środkowej części prajelita. Pacjenci, których włączono do badania, stanowili grupę reprezentatywną dla populacji chorych na ten rodzaj nowotworu. Najbardziej korzystnym efektem, który uzyskano, była

stabilizacja wzrostu guza, przekładająca się na wydłużenie czasu do progresji. Podczas gdy odpowiedź na leczenie u pacjentów z guzami hormonalnie aktywnymi i nieaktywnymi była podobna, pacjenci, którzy przebyli uprzednio resekcję zmiany pierwotnej, a także ci, u których objętość przerzutów w wątrobie stanowiła < 10% objętości narządu, lepiej odpowiadali na zastosowane leczenie antyproliferacyjne [28]. Uaktualnione dane dotyczące OS prezentowane na konferencji *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) w 2013 roku wskazują na niezamienną statystycznie tendencję w kierunku poprawy rokowania w grupie leczonej oktreotydem LAR, szczególnie u osób, u których objętość przerzutów w wątrobie stanowiła < 10% objętości narządu. Na brak istotnej różnicy mógł wpływać fakt, że u większości osób z ramienia placebo po progresji zastosowano leczenie oktreotydem LAR [29].

Wobec pozytywnych wyników badań z zastosowaniem oktreotydu LAR w NET oraz konieczności określenia czynników predykcyjnych przeprowadzono retrospektywne badanie, którego celem było określenie czasu do progresji radiologicznej choroby (TTRP, *time to radiological progression*) oraz czynników związanych z większą skutecznością terapii oktreotydem LAR. Do badania włączono 254 chorych na zaawansowane NET z potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym obecnością SSTR. Ocena radiologiczną przeprowadzono na podstawie kryteriów RECIST. W celu określenia czynników predykcyjnych przeprowadzono analizę jedno- i wieloczynnikową. Średnia wieku zakwalifikowanych chorych wynosiła $60,5 \pm 12,8$ roku, a średni czas obserwacji 42 miesiące. Większość, bo 204 osoby, stanowili chorzy z guzami jelita cienkiego, u 22 chorych rozpoznano guza trzustki, u 14 guza płuca, u 7 odbytnicy, a u 7 chorych nie określono lokalizacji ogniska pierwotnego. U 68% chorych leczenie oktreotydem LAR rozpoczęto z powodu obecności objawów choroby, u 13% ze względu na progresję radiologiczną, natomiast u 29% chorych z NET nieczynnymi hormonalnie i ze stabilizacją choroby leczenie rozpoczęto na podstawie wyników badania PROMID. Odpowiedź częściową uzyskano u 5% chorych. Mediana czasu do progresji radiologicznej w całej populacji wyniosła 37 miesięcy [95% przedział ufności (CI, *confidence interval*): 32–52 miesiące], parametr ten był istotnie krótszy u chorych z NET trzustki, z guzami o stopniu zróżnicowania G2, u chorych z rozległym zajęciem wątroby przez przerzuty i z początkowym stężeniem chromograniny A (CgA) przekraczającym ponad 10-krotnie górną granicę normy. U chorych z wyjściowo stwierdzoną stabilizacją choroby średni czas do progresji radiologicznej wynosił 53 miesiące. Nie wykazano związku między TTRP a wiekiem, obecnością przerzutów w krezce oraz desmoplazją i wcześniejszą resekcją ogniska pierwotnego. Z kolei płeć żeńska i obecność przerzutów w kościach wykazywały pewien negatywny

wpływ na TTRP, jednak bez istotności statystycznej. W podsumowaniu autorzy stwierdzili, że czas działania antyproliferacyjnego oktreotydu LAR jest dłuższy niż wykazano we wcześniejszym badaniu PROMID. Guzy wywodzące się z jelita cienkiego, o stopniu zróżnicowania G1, niewielkie zajęcie wątroby przez guz, małe stężenie CgA oraz stabilizacja choroby w momencie rozpoczęcia terapii wiążą się z lepszą odpowiedzią na leczenie oktreotydem LAR [30].

Kolejnym badaniem dostarczającym dowodów na działanie antyproliferacyjne analogów somatostatyny było międzynarodowe, podwójnie zaślepienie i kontrolowane placebo badanie z randomizacją CLARINET przeprowadzone w grupie 204 osób z niewydzielającymi GEP-NET G1 i G2 z indeksem Ki-67 do 10%, w stadium nieoperacyjnego zaawansowania miejscowego lub z przerzutami. W grupie przyjmującej lanreotyd w postaci autogel uzyskano istotne zmniejszenie względnego ryzyka progresji o 53%. Wpływ ten obserwowano u pacjentów z nieczynnymi hormonalnie NET G1 i G2 (Ki-67 < 10%) wywodzącymi się ze środkowej części prajelity, o nieznanym punkcie wyjścia oraz trzustki, bez względu na objętość zajętej wątroby ($\leq 25\%$ lub $> 25\%$). Czas przeżycia całkowitego nie różnił się istotnie w badanych grupach. Na taki wynik wpływał zapewne fakt, iż pacjenci z ramienia placebo w chwili progresji byli leczeni lanreotydem. Lanreotyd w formie autogel był dobrze tolerowany, a jakość życia chorych była zachowana. Do najczęstszych działań niepożądanych należała biegunka, którą obserwowano u 26% chorych otrzymujących lanreotyd i u 9% chorych w grupie placebo [31].

Dane prezentowanych badań potwierdzają wcześniejsze obserwacje dotyczące działania antyproliferacyjnego SSTA jako klasy leków, które są zdolne do hamowania wzrostu nowotworu i stabilizacji choroby. Jednocześnie uzupełniają wiedzę na temat racjonalnego wykorzystania tych leków zarówno w terapii sekrecyjnych (czynnych hormonalnie), jak i nieczynnych hormonalnie GEP-NET.

Piśmiennictwo

- Öberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors — a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann. Oncol.* 1999; 10: S3–S8.
- Baldelli R., Barnabei A., Rizza L. i wsp. Somatostatin analogs therapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current aspects and new perspectives. *Front Endocrinol. (Lausanne)* 2014; 5–7.
- Reubi J.C., Waser B., Schaer J.C. i wsp. Somatostatin receptor sst1–sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype — selective ligands. *Eur. J. Nucl. Med.* 2001; 28: 836–846.
- Solcia E., Klöppel G., Sobin L.H. i wsp. *Histological Typing of Endocrine Tumours*. World Health Organization International Histological Classification of Tumours, Second Edition. Heidelberg: Springer 2000.
- Papotti M., Bongiovanni M., Volante M. i wsp. Expression of somatostatin receptor types 1–5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch.* 2002; 440: 461–475.
- Reubi J.C., Mengod G., Palacios J.M. i wsp. Somatostatin receptors in human cancer: incidence, characteristics, functional correlates and clinical implications. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1992; 43: 27–35.
- Öberg K. Established clinical use of octreotide and lanreotide in oncology. *Chemotherapy* 2001; 47: 40–53.
- Öberg K. Future aspects of somatostatin-receptor-mediated therapy. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 57–61.
- Öberg K., Kvols L., Caplin M. i wsp. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 966–973.
- Schally A.V. Oncological applications of somatostatin analogues. *Cancer Res.* 1988; 48: 6977–6985.
- Scarpignato C., Pelosini I. Somatostatin analogs for cancer treatment and diagnosis: an overview. *Chemotherapy* 2001; 47: 1–29.
- Weckbecker G., Raulf F., Stolz B. i wsp. Somatostatin analogs for diagnosis and treatment of cancer. *Pharmacol. Ther.* 1993; 60: 245–264.
- Schally A.V., Nagy A. Chemotherapy targeted to cancers through tumoral hormone receptors. *Trends Endocrinol. Metab.* 2004; 15: 300–310.
- Pyronnet S., Bousquet C., Najib S. i wsp. Antitumor effects of somatostatin. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2008; 286: 230–237.
- Reubi J.C. A somatostatin analogue inhibits chondrosarcoma and insulinoma tumour growth. *Acta Endocrinol. (Copenh)* 1985; 109: 108–114.
- Pollak M.N., Schally A.V. Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1998; 217: 143–152.
- Tejreiro R., Rios R., Costoya J.A. i wsp. Activation of human somatostatin receptor 2 promotes apoptosis through a mechanism that is independent from induction of p53. *Cell. Physiol. Biochem.* 2002; 12: 31–38.
- Sharma K., Patel Y.C., Srikant C.B. i wsp. Subtype-selective induction of wild-type p53 and apoptosis, but not cell cycle arrest, by human somatostatin receptor 3. *Mol. Endocrinol.* 1996; 10: 1688–1696.
- Ruscica M., Arvigo M., Steffani L. i wsp. Somatostatin, somatostatin analogs and somatostatin receptor dynamics in the biology of cancer progression. *Curr. Mol. Med.* 2013; 13: 555–571.
- Lahlou H., Fanjul M., Pradayrol L. i wsp. Restoration of functional gap junctions through internal ribosome entry site-dependent synthesis of endogenous connexins in density-inhibited cancer cells. *Mol. Cell. Biol.* 2005; 25: 4034–4045.
- Imam H., Eriksson B., Lukinius A. Induction of apoptosis in neuroendocrine tumors of the digestive system during treatment with somatostatin analogs. *Acta Oncol.* 1997; 36: 607–614.
- Eriksson B., Renstrup J., Imam H. i wsp. High-dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumors: clinical and biological effects. *Ann. Oncol.* 1997; 8: 1041–1044.
- Murray R.D., Kim K., Ren S.G. i wsp. Central and peripheral actions of somatostatin on the growth hormone-IGF-I axis. *J. Clin. Invest.* 2004; 114: 349–356.
- Laklai H., Laval S., Dumartin L. i wsp. Thrombospondin-1 is a critical effector of oncosuppressive activity of sst2 somatostatin receptor on pancreatic cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009; 106: 17769–17774.
- Arena S., Pattarozzi A., Corsaro A. i wsp. Somatostatin receptor subtype-dependent regulation of nitric oxide release: involvement of different intracellular pathways. *Mol. Endocrinol.* 2005; 19: 255–267.
- Florio T., Morini M., Villa V. i wsp. Somatostatin inhibits tumor angiogenesis and growth via somatostatin receptor-3-mediated regulation of endothelial nitric oxide synthase and mitogen-activated protein kinase activities. *Endocrinology* 2003; 144: 1574–1584.
- Bousquet C., Puente E., Buscail L. i wsp. Antiproliferative effect of somatostatin and analogs. *Chemotherapy* 2001; 47: 30–39.
- Rinke A., Müller 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; 1; 27: 4656–4663.
- Rudolf A., Wittenberg M., Rinke A. 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 (PROMID); Results on long-term survival. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (suppl. 4030).
- Toumpanakis Ch., Laskaratos F., Maragkoudakis E. i wsp. Antiproliferative activity of octreotide LAR in advanced neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 5s (suppl. 4110).
- Caplin M.E., Pavel M., Ćwikła J.B. i wsp. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *CLARINET*. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 224–233.