

Guzy neuroendokrynne (NET) ze szczególnym uwzględnieniem guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (GEP-NET) – diagnostyka i leczenie

lek. med., inż. żywienia
człowieka Joanna Krawczyk,
dr n. med. Anna Świeboda-
-Sadlej

Katedra i Klinika Hematologii,
Onkologii i Chorób
Wewnętrznych WUM

Medycyna po Dyplomie 2010;
19/6: ??-??



W SKRÓCIE

Guzy neuroendokrynne (NET – *neuroendocrine tumours*) to heterogenna grupa nowotworów, które w większości przypadków są hormonalnie czynne i wysoko zróżnicowane. Mogą wytwarzać różnorodne, aktywne biologicznie substancje o wielokierunkowym wpływie na organizm, co stwarza dodatkowe problemy kliniczne i diagnostyczne. Z uwagi na coraz częstsze występowanie NET należy uwzględnić je w diagnostyce różnicowej w przypadku nieswoistych objawów chorobowych.

Leczenie jest często wielokierunkowe i wymaga współpracy specjalistów z różnych dziedzin medycyny. Farmakoterapia większości guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (GEP-NET – *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours*) opiera się na analogach somatostatyny, które u wielu pacjentów skutecznie zmniejszają wydzielanie hormonów przez komórki guza, u części pozwalają na stabilizację choroby, a nawet regresję guza. Obecnie do praktyki klinicznej są wprowadzane analogi somatostatyny o charakterze ligandów wieloreceptorowych, związki chimeryczne oraz drobnocząsteczkowe regulatory zaburzonych szlaków molekularnych. W leczeniu ogólnoustrojowym stosuje się również chemioterapię. Zawsze należy prowadzić optymalne postępowanie objawowe i wspomagające.

Wstęp

Guzy neuroendokrynne (NET) to heterogenna grupa nowotworów wywodzących się z komórek, które z uwagi na zdolność wytwarzania hormonów peptydowych i amin biogennych były niegdyś zaliczane do grupy APUD (*Amine Precursors Uptake and Decarboxylation*).¹

Komórkami wyjściowymi NET są komórki rozproszonego układu endokrynnego mogące tworzyć niektóre gruczoły dokrewne (np. część gruczołowa przysadki, przytarczyce, rdzeń nadnerczy), grupy (np. wyspy trzustkowe), mniejsze skupiska (m.in. komórki enteroendokrynne przewodu pokarmowego, komórki neuroendokrynne układu nerwowego i oddechowego, komórki okołopęcherzykowe tarczycy [komórki C] lub też występować pojedynczo, pośród innych komórek (zwłaszcza w obrębie przewodu pokarmowego i OUN). Mają pewne wspólne cechy: charakteryzują się ekspresją podobnych genów, a w konsekwencji podobnym obrazem mikroskopowym i immunohistochemicznym.

Niezwykła różnorodność biologicznie aktywnych substancji, które mogą być wydzielane przez

te komórki (np. peptydowe i polipeptydowe hormony żołądkowo-jelitowe, neurohormony, aminy biogenne, cytokiny i czynniki wzrostu) oraz ich wielokierunkowy wpływ na organizm sprawiają, że ustalenie rozpoznania jest trudne. Wczesne rozpoznanie NET należy do rzadkości, a im większe jest opóźnienie diagnostyczne, tym gorsze rokowanie.

Epidemiologia

Ostatnie dane szacunkowe wskazują, że guzy neuroendokrynne występują u 2,5-5 osób/100 tys./rok, natomiast w badaniach autopsyjnych stwierdzano je 2-5 razy częściej.² Większość z nich (ok. 70%) to guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego i trzustki (GEP-NET) stanowiące 2% wszystkich nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego.¹ W ostatnich trzech dekadach zaobserwowano zwiększenie częstości występowania guzów neuroendokrynnych, co jest nie tylko wynikiem poprawy wykrywalności, ale wskazuje na rzeczywisty wzrost zachorowalności, zwłaszcza u starszych kobiet (szczyt w 6.-7. dekadzie życia). Wiele z nich przebiega stosunkowo łagodnie, wręcz subklinicznie, a rokowanie jest dobre.

W większości przypadków guzy neuroendokrynne występują sporadycznie, niekiedy związane są z dziedzicznie uwarunkowanymi zespołami chorobowymi np. zespołem mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (MEN I, II – *multiple endocrine neoplasia*), zespołem Carneya, zespołem von Hippel–Lindaua, czy innymi fakomatozami.³

Etiopatogeneza i krótka charakterystyka guzów neuroendokrynych

Etiopatogeneza guzów neuroendokrynych nie została jeszcze dokładnie poznana. Rozwój NET rozpoczyna się od mutacji pojedynczej komórki, w tym wypadku o potencjale endokrynym. Najczęstszym zjawiskiem inicjującym proces kancerogenezy jest mutacja inaktywująca w obu allelach jednego z genów supresorowych lub mutacja aktywująca w przynajmniej jednym allelu któregoś z protoonkogenów.⁴ Mutacje protoonkogenów z reguły nie są dziedziczne, z wyjątkiem zespołu MEN II i dziedzicznej postaci raka rdzeniastego tarczycy.³ Taka zmutowana komórka cechuje się zmniejszoną stabilnością DNA, zwiększoną podatnością na kolejne mutacje oraz zwiększoną zdolnością proliferacyjną.⁴

Jedną z najbardziej charakterystycznych cech komórek NET jest obecność powierzchniowych receptorów somatostatynowych (SSTR – *somatostatin receptor*), które wykrywa się za pomocą badań immunohistochemicznych i wykorzystuje w diagnostyce oraz leczeniu. Receptory te występują w 70-95% NET,² z wyjątkiem guza insulinowego (*insulinoma*), gdzie ekspresja SSTR dotyczy tylko 50% pacjentów. Na komórkach guza najczęściej występują receptory SSTR 2 i 5, choć poszczególne guzy mogą bardzo różnić się ekspresją typów i podtypów SSTR. Nisko zróżnicowane guzy endokrynne tracą zdolność ekspresji SSTR, co uniemożliwia wykorzystanie ich w diagnostyce i terapii. Innymi typowymi znacznikami są: swoista dla neuronów enolaza (NSE – *neuron-specific enolase*), synaptofizyny i chromograniny (CgA, CgB, CgC).

Większość NET to guzy dobrze zróżnicowane o stosunkowo niskim potencjale złośliwości. Guzy o powolnym wzroście miejscowym cechują się małą liczbą mitoz (<2 mitozy/mm²) oraz niskim potencjałem proliferacyjnym (<2% komórek Ki-67 pozytywnych), a guzy agresywne – dużą liczbą mitoz (>10 mitoz/mm²) oraz wysokim potencjałem proliferacyjnym (>15% komórek Ki-67 pozytywnych).³

W obowiązującej klasyfikacji podanej przez WHO (2000 r.) wyróżniono cztery grupy guzów neuroendokrynych, w zależności od ich stopnia zróżnicowania i potencjału proliferacyjnego (grupy histologiczne wg WHO):

- 1) guzy neuroendokrynne wysoko zróżnicowane (o cechach nowotworów niezłośliwych)
 - a) guzy o łagodnym przebiegu
 - b) guzy o potencjale trudnym do określenia w momencie prowadzenia diagnostyki
- 2) raki neuroendokrynne wysoko zróżnicowane
- 3) raki neuroendokrynne nisko zróżnicowane

- 4) raki mieszane (posiadające zarówno komponentę neuroendokrynną, jak i komponentę wywodzącą się z zewnątrzwydzielniczej części trzustki)

Często dopiero dłuższa obserwacja pozwala ustalić charakter guza zaliczonego według powyższych kryteriów do grupy 1, gdyż przerzuty, które są jednoznacznym wykładnikiem złośliwości, mogą pojawić się po kilku, a nawet kilkunastu latach od rozpoznania.

Wśród hormonalnie czynnych guzów neuroendokrynych można wyróżnić guzy wywołujące mniej lub bardziej nasilone objawy kliniczne oraz guzy klinicznie nieczynne hormonalnie. Przyczyną braku objawów może być równoczesne wydzielanie przez guzy antagonistów hormonów lub substancji działających przeciwnie względem siebie, zmniejszenie liczby receptorów obwodowych bądź też produkcja związków nieaktywnych biologicznie. Tylko nieliczne NET są rzeczywiście nieczynne hormonalnie. Zwykle są to nisko zróżnicowane raki neuroendokrynne, które można wyodrębnić spośród innych raków za pomocą badań immunohistochemicznych (NSE, Cg – chromograniny, synaptofizyny, niekiedy SSTR).

Objawy NET mogą być bardzo zróżnicowane (zależą od rodzaju guza) i niecharakterystyczne (np. osłabienie, złe samopoczucie, utrata masy ciała, dolegliwości dyspeptyczne, wodniste biegunki, stolce tłuszczowe, krwawienie z przewodu pokarmowego, bóle i zawroty głowy, wzmożona potliwość, krótkotrwałe zaczerwienienie twarzy [*flush*], napadowa tachykardia czy duszność). Zazwyczaj są one wywołane nadmiarem wydzielanego hormonu (hormonów), znacznie rzadziej pierwsze objawy są wynikiem ucisku spowodowanego miejscowym wzrostem guza lub wystąpieniem miejscowych lub odległych przerzutów.

Postępowanie diagnostyczne

Diagnostyka guzów neuroendokrynych obejmuje badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz badania laboratoryjne, obrazowe i histologiczne.

Oprócz podstawowych badań biochemicznych należy oznaczyć swoiste oraz nieswoiste markery guzów neuroendokrynych oraz wykonać testy czynnościowe hamujące lub stymulujące wydzielanie określonej substancji przez guz. Markerami guzów neuroendokrynych są liczne substancje (aminy, peptydy, polipeptydy, ich prekursorzy i metabolity) produkowane przez komórki guza. Często stosowanym w diagnostyce wskaźnikiem jest oznaczenie stężenia chromograniny A (CgA) w surowicy. CgA jest czułym, ale nieswoistym wskaźnikiem NET. Jej podwyższone stężenie obserwuje się w 60-70% przypadków GEP-NET;² szczególnie wysokie wartości odnotowuje się w zespole rakowiaka (wzrost 100-1000 razy). Jest to także wskaźnik rokowniczy (stężenie >1000 pg/ml wiąże się ze złym rokowaniem⁵) oraz wskaźnik wykorzystywany w monitorowaniu przebiegu choroby. Innymi nieswoistymi wskaźnikami NET są: swoista dla neuronów enolaza (NSE), białko 9,5 (PGP 9,5 – *protein gene product*), synaptofizyna (SYN), podjednostki α i β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) oraz chromogranina B i C.

Wybór swoistych markerów (peptydy, hormony, aminy) zależy od obrazu klinicznego i podejrzanego typu guza, np. we wstępnej diagnostyce biochemicznej zespołu rakowiaka najczęściej oznacza się wydalanie kwasu 5-hydroindolooctowego (5-HIAA) w dwóch dobowych zbiórkach moczu, a gdy wyniki są niejednoznaczne, oznacza się stężenia serotoniny we krwi.

W diagnostyce obrazowej guzów neuroendokrynych stosuje się metody strukturalne i czynnościowe, gdyż pojedyncza technika badania często nie pozwala na ustalenie punktu wyjścia nowotworu oraz ocenę stadium zaawansowania.⁶

Do najczęściej stosowanych badań obrazowych należą:

- USG – często pierwsze z wykonywanych badań obrazowych
- RTG i spiralna wielorzędowa tomografia komputerowa (TK) – uwidaczniają zasięg guza pierwotnego i ewentualnych ognisk przerzutowych
- badania endoskopowe – stosowane zwłaszcza w zmianach zlokalizowanych w przewodzie pokarmowym, pozwalają na pobranie materiału tkankowego
- ultrasonografia endoskopowa (EUS) – szczególnie przydatna w obrazowaniu guzów wywodzących się z odcinka tylnego przjelita (*hindgut tumors*) i trzustki
- badania radioizotopowe – charakteryzują się największą czułością w obrazowaniu guzów neuroendokrynych (z wyjątkiem guzów insulinowych)

Diagnostyka radioizotopowa z wykorzystaniem znakowanych izotopowo analogów somatostatyny jest preferowaną metodą obrazową w przypadku podejrzenia NET i często jedynym badaniem umożliwiającym wizualizację guza (z wyjątkiem guzów insulinowych, gdzie z uwagi na względnie niską ekspresję receptorów somatostatynowych [SSTR] badaniami obrazowymi o największej czułości są spiralna wielorzędowa tomografia komputerowa i ultrasonografia endoskopowa), a także przewidywanie odpowiedzi na leczenie izotopowe. Najczęściej wykorzystywaną metodą z tej grupy jest scyntygrafia receptorowa z zastosowaniem analogów somatostatyny znakowanych izotopowo (np. indem 111 [¹¹¹I]d – In-OctreoScan, In-pentreozyd] czy metastabilnym izomerem technetu 99m [^{99m}Tc]; w diagnostyce wykorzystuje się emisję promieniowania gamma, a w terapii – promieniowania beta). Jej czułość diagnostyczna w rozpoznawaniu guzów > 1 cm wynosi 80-90% (w przypadku guzów insulinowych ok. 50%),² a w przypadku przerzutów 96%. Preferuje się znakowanie analogów somatostatyny technetem (^{99m}Tc), który ma krótki okres półtrwania (6 h, a ind – 67 h), cechuje się bardzo niską radiotoksycznością i emituje optymalną dla obrazowania energię promieniowania gamma. W Polsce najczęściej wykorzystywany jest ^{99m}Tc-Tektrotyd, zarejestrowany od kwietnia 2004 r.⁷ W diagnostyce guzów chromochłonnych, a także niektórych rakowiaków i raków rdzeniastych tarczycy wykorzystuje się scyntyografię z użyciem metajodobenzylguanidyny (MIBG) znakowanej jodem radioaktywnym (¹³¹I).

Jeśli chodzi o nowe znakowane analogi somatostatyny (jeszcze w fazie badań), duże nadzieje budzą związki wykazujące powinowactwo do glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1), szczególnie w przypadku guzów insulinowych.

Za badanie o największej czułości (>90%) w obrazowaniu guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego (GEP-NET) uważa się badanie PET wykorzystujące związki znakowane emiterami pozytronów. Najczęściej stosowane są w nim analogi somatostatyny znakowane galem 68 (⁶⁸Ga), takie jak DOTA-TOC i DOTA-NOC, wykazujące wysokie powinowactwo do SSTR typu 2 i 5.⁷ W Polsce badanie PET z użyciem ⁶⁸Ga wykonują obecnie trzy ośrodki: w Bydgoszczy, Gliwicach i Warszawie. Z uwagi na to, że GEP-NET to guzy w zdecydowanej większości dobrze zróżnicowane, wolno rosnące, niewykazujące wzmożonego metabolizmu glukozy, zastosowanie analogu znakowanego fluorem 18 (FDG – fluorodeoksyglukoza) jest w tych przypadkach bardzo ograniczone. Wychwył FDG jest widoczny głównie w nisko zróżnicowanych rakach neuroendokrynych i mieszanych.⁷

W diagnostyce guzów neuroendokrynych zastosowanie ma również rezonans magnetyczny (szczególnie do obrazowania zmian w OUN) i echokardiografia (np. przy podejrzeniu zmian zastawkowych w zespole rakowiaka).

Niezbędne do ustalenia rozpoznania oraz przyporządkowania guza do odpowiedniej grupy wg klasyfikacji WHO są badania histologiczne z wykorzystaniem technik immunohistochemicznych oraz innych nowoczesnych metod barwienia. Rozpoznanie histopatologiczne ma często decydujące znaczenie w wyborze optymalnego postępowania terapeutycznego. Powinno być przedstawione w postaci odpowiedniego raportu histopatologicznego uwzględniającego cztery zasadnicze elementy:

- Rozpoznanie mikroskopowe
- Określenie typu guza (WHO 2000)
- Odróżnienie guzów i raków wysoko zróżnicowanych od nisko zróżnicowanych
- Określenie czynników prognostycznych i predykcyjnych.¹

Leczenie

Postępowaniem z wyboru w przypadku guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego jest leczenie chirurgiczne:¹

- radykalne (operacje R0, tj. z zachowaniem ujemnych marginesów chirurgicznych zarówno makroskopowo, jak i w badaniu mikroskopowym)
- nieradykalne – paliatywne (z intencją złagodzenia objawów, poprawy jakości życia i ewentualnie jego wydłużenia).

Strategie postępowania terapeutycznego są różne, zależne od stopnia klinicznego zaawansowania choroby, charakteru guza w ocenie histopatologicznej, stanu ogólnego oraz wieku chorego. W przypadku zaawansowania miejscowego (I stopień zaawansowania klinicznego; T1, N0, M0) poleca się wykonanie radykalnego zabiegu chirurgicznego. W chorobie o zasięgu regionalnym (II stopień; T2, N0-1, M0 i III stopień; T3, N0-1, M0) zabieg chirurgiczny może być uzupełniony terapią neoadiuwantową lub adiuwantową. Przy obecności odległych przerzutów (IV stopień; T1-4, N0-1, M1, stadium uogólnione, dotyczy tylko guzów złośliwych) stosuje się tylko leczenie paliatywne (miejscowe lub ogólne), mające na celu poprawę jakości życia i ewentualnie jego wydłużenie (zalecenia Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynych z 2008 r.).

W miejscowym postępowaniu paliatywnym stosuje się:

- leczenie chirurgiczne, np. leczenie niedrożności przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego, usuwanie resekcyjnych przerzutów, ortotopowe przeszczepienie wątroby
- embolizację tętnicy wątrobowej
- termo- lub radioablację ogniska przerzutowego
- miejscową dotętniczną chemioterapię.

Pacjenci z nieoperacyjnymi lub niedoszczętnie usuniętymi guzami neuroendokrynnymi, u których stwierdza się intensywne gromadzenie radiofarmaceutyków w tkankach guza (intensywniejsze niż w wątrobie), mogą być leczeni znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny.⁸ W metodzie tej wykorzystuje się emisję promieniowania β przez izotopy promieniotwórcze, zwłaszcza itr 30, lutet 177 oraz ind 111, połączone z analogami somatostatyny. Według zaleceń Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych oraz Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynnych (ENETS – *European Neuroendocrine Tumor Society*) leczenie radioizotopowe jest zalecane jako leczenie pierwszego rzutu w rozsia- nych lub nieoperacyjnych, dobrze zróżnicowanych guzach lub rakach neuroendokrynnych wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita (*midgut tumors*). W dobrze zróżnicowanych guzach lub rakach neuroendokrynnych wywodzących się z przedniego (*foregut tumors*) lub tylnego (*hindgut tumors*) odcinka prajelita decyzja o leczeniu radioizotopowym powinna być podejmowana indywidualnie na podstawie obrazu klinicznego, wyników badań obrazowych oraz oceny skuteczności wcześniej stosowanych metod leczenia.⁸ Zastosowanie tej metody leczenia pozwala uzyskać kontrolę objawów u 70% odpowiednio dobranych pacjentów.²

Z uwagi na późne rozpoznanie guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego (GEP-NET) leczy się najczęściej w sposób skrajony,¹ stosując terapię miejscową i ogólnoustrojową. Takie postępowanie wymaga współpracy specjalistów z różnych dziedzin medycyny. Większość GEP-NET to guzy wysoko zróżnicowane, hormonalnie czynne, o powolnym, miejscowym wzroście. Rokowanie co do przeżycia pacjentów jest więc z reguły dobre. Podczas leczenia należy zatem kłaść nacisk na eliminację uciążliwych objawów i poprawę jakości życia pacjentów. Jeśli nie jest możliwy radykalny zabieg chirurgiczny, szczególną rolę w kontroli objawów klinicznych odgrywa leczenie ogólnoustrojowe.

Leczenie ogólnoustrojowe pacjentów z NET obejmuje leczenie biologiczne (włącznie z immunoterapią), chemioterapię, terapie celowane molekularnie oraz leczenie wspomagające i objawowe.

Analogi somatostatyny

Farmakoterapia NET opiera się na analogach somatostatyny (SSTA – *somatostatin analogues*), które są leczeniem pierwszego rzutu objawowych, hormonalnie czynnych guzów neuroendokrynnych.¹⁹ SSTA zachowują pełną aktywność biologiczną natywnej somatostatyny, przy znacznie korzystniejszych cechach farmakokinetycznych. Po raz pierwszy użyto ich w leczeniu pacjentów z akromegalią. Obecnie są złotym standardem w leczeniu ogólnoustrojowym większości guzów neuroendokrynnych (wyłącznie postępowanie chirurgiczne jest możliwe u mniejszości pacjentów).¹⁰

Najczęściej wykorzystuje się dwa SSTA – oktreotyd i lanreotyd. Wykazują one największe powinowactwo do SSTR 2, znacznie mniejsze do SSTR 5 (natywna somatostatyna ma jednakowe powinowactwo do wszystkich typów SSTR¹¹). Analogi somatostatyny są stosowane parenteralnie – domięśniowo lub podskórnie. Oprócz form krótko działających dostępne są również preparaty o przedłużonym działaniu. Analogi krótko i szybko działające są stosowane przeważnie na początku leczenia w celu szybkiego niwelowania objawów, zwłaszcza w zespole rakowiaka. Następnie włącza się leki o przedłużonym działaniu. Są tak samo skuteczne, jak formy krótko działające, ale znacznie wygodniejsze dla pacjenta. Mogą być podawane, zależnie od rodzaju, co 2, 4 lub 6 tygodni.

Według zaleceń Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych SSTA należy stosować w celu:

- ograniczenia objawów w przypadku hormonalnie czynnych NET
- leczenia pacjentów z progresją choroby i przerzutami, nawet przy nieobecności objawów klinicznych.

Należy również rozważyć podawanie SSTA wybranym pacjentom po leczeniu chirurgicznym oraz terapii radioizotopowej. Zaleca się także stosowanie ich w okresie okołoperacyjnym u pacjentów z guzami hormonalnie czynnymi, co zmniejsza ryzyko wystąpienia zespołu rakowiaka.¹² Skuteczność analogów somatostatyny w kontroli objawów klinicznych GEP-NET jest wysoka. Poprawę jakości życia obserwowano u 30-85% pacjentów, obniżenie stężeń markerów u 50%, stabilizację wzrostu guza u 40-80%; regresję guza odnotowano jednak tylko u 5% osób.¹³ Chociaż działanie antyproliferacyjne SSTA oraz regresja guza są w GEP-NET słabiej wyrażone niż w akromegalii,¹⁴ u większości odpowiednio dobranych pacjentów udaje się uzyskać stabilizację choroby. Efektywność oktreotydu i lanreotydu jest podobna.

Działania niepożądane terapii są przeważnie łagodne i rzadko są powodem przerwania leczenia. Dominują objawy ze strony przewodu pokarmowego: bóle brzucha, dolegliwości dyspeptyczne, biegunka, zaparcia, stolce tłuszczowe oraz kamica żółciowa (dlatego niektórzy lekarze zalecają usunięcie pęcherzyka żółciowego podczas operacyjnego leczenia guza pierwotnego, jeśli planuje się następcze długotrwałe leczenie SSTA). Dość często pojawiają się również ból lub miejscowe zaczerwienienie w miejscu podania leku. Niekorzystnym efektem długoterminowej terapii jest zmniejszenie skuteczności leczenia, spowodowane głównie procesem zmniejszenia stopnia ekspresji receptorów somatostatynowych (*down-regulation*).

Z nowszych analogów somatostatyny należy wymienić wapreotyd oraz pasyreotyd (SOM-230). Ten ostatni to analog somatostatyny o korzystniejszych cechach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych niż starsze analogi. Przyłącza się z dużym powinowactwem do wszystkich podtypów receptorów somatostatynowych 1,2,3 i 5.¹⁵ Wykazano, że wpływa w sposób zupełnie odmienny niż somatostatyna czy oktreotyd na proces internalizacji i kinetykę obrotu receptorów somatostatynowych, co także może być powodem różnic w efektywności długoterminowej terapii.¹⁶

Stanowi obiecującą opcję farmakoterapii guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego, zwłaszcza dla objawowych pacjentów z przerzutami rakowiaka opornymi na leczenie oktreotydem,¹⁵ jednak nie jest jeszcze zarejestrowany do leczenia GEP-NET.

Nowe strategie leczenia analogami somatostatyny obejmują:

- stosowanie SSTA w dużych dawkach
- stosowanie wieloreceptorowych SSTA
- kojarzenie z innymi związkami, np. z interferonami, inhibitorami mTOR, inhibitorami VEGF
- wprowadzanie do praktyki klinicznej chimerycznych związków stanowiących połączenie analogów somatostatyny i agonistów dopaminy.¹⁷

Interferony

Inną grupą leków stosowanych w bioterapii są interferony (zaliczane do immunomodulatorów), zwłaszcza interferon α (INF α). Wskazania do stosowania tych leków są podobne jak w przypadku analogów somatostatyny. Według zaleceń Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynych¹ INF α powinien być stosowany jako lek drugiego rzutu w leczeniu objawowych, hormonalnie czynnych guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego. Pozwala na ograniczenie objawów u 40-80% chorych, a odpowiedź biochemiczną uzyskuje się u 44% pacjentów.¹⁸ Jego działanie jest jednak opóźnione w stosunku do SSTA, dlatego nie stosuje się go, gdy konieczne jest szybkie niwelowanie objawów klinicznych, zwłaszcza w zespole rakowiaka. Leczenie takie można rozważyć przy guzach o niskim indeksie proliferacyjnym (<2-3%). Regresję guza udaje się uzyskać u 11% chorych.¹⁸ Lek podaje się podskórnie w dawce 3-9 mln j.m./24h lub 48h.^{1,13} Rola terapii skojarzonej z zastosowaniem INF α i SSTA nie została jeszcze ustalona.

Podczas stosowania INF α działania niepożądane występują częściej niż podczas stosowania SSTA. Najczęściej są łagodne i niezbyt uciążliwe. U większości pacjentów rozpoczynających leczenie występują objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze, bóle głowy i bóle stawowo-mięśniowe; objawy te ustępują samoistnie po kilku dniach. Można im zapobiec, stosując właściwą premedykację z użyciem NLPZ lub paracetamolu. Często dochodzi także do spadku masy ciała, męczliwości i łagodnej depresji. Możliwa jest również indukcja wytwarzania autoanticiał (zwłaszcza przy istniejącej predyspozycji genetycznej) lub przeciwciał neutralizujących, hepatotoksyczność (wzrost aktywności enzymów wątrobowych) i mielotoksyczność.

W niektórych badaniach wykazano skuteczność INF β w leczeniu guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego.¹⁹ Okazało się, że lek ten znacznie skuteczniej niż INF α hamuje proliferację komórek guzów *in vitro* przez indukcję apoptozy oraz zahamowanie cyklu komórkowego.¹⁹

Chemioterapia

Rola chemioterapii w leczeniu GEP-NET jest znacznie mniejsza niż w innych nowotworach złośliwych, co wynika z ogólnej biologii tych guzów (stosunkowo niewielka liczba mitoz i komórek

Ki-67 pozytywnych). Jest ona stosowana w zaawansowanych stadiach, po niedoszczętnym pierwotnym leczeniu chirurgicznym, w nawrotach i braku możliwości paliatywnego leczenia miejscowego. Nie stosuje się chemioterapii jako leczenia adiuwantowego (uzupełniającego) po radykalnym z założenia leczeniu chirurgicznym.¹

Polska Sieć Guzów Neuroendokrynych podaje szczegółowe wskazania do stosowania chemioterapii w leczeniu GEP-NET.¹ Są to:

- progresja nisko zróżnicowanych nowotworów po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym
- progresja wysoko zróżnicowanych nowotworów o wysokim wskaźniku proliferacji komórkowej po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym
- progresja wysoko zróżnicowanych nowotworów o niskim wskaźniku proliferacji komórkowej po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym i biologicznym

Ogólne zasady stosowania chemioterapii w leczeniu guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego są takie same jak w innych nowotworach złośliwych. Jest to najczęściej wielolekowe leczenie sekwencyjne. Standardowym postępowaniem w przypadku progresji po leczeniu chirurgicznym nisko zróżnicowanych GEP-NET jest chemioterapia według schematu cisplatyna + etopozyd. Pozwala ona uzyskać obiektywne odpowiedzi (całkowite lub częściowe remisje) u 40-70% pacjentów, a całkowite odpowiedzi u 20-25% pacjentów; mediana przeżycia wynosi u tych pacjentów 12-15 miesięcy.²⁰ Zastosowanie karboplatyny zamiast cisplatyny oraz dołączenie do schematu taksanu (paklitakselu) zwiększa skuteczność leczenia przy jednoczesnym wdrożeniu mielotoksyczności.²¹ Nie zaleca się innych schematów leczenia.¹

W wysoko zróżnicowanych GEP-NET trzustki chemioterapia jest skuteczniejsza niż w guzach o podobnych cechach, ale zlokalizowanych poza trzustką. W monoterapii najefektywniejsze okazały się: streptozocyna, doksorubicyna, 5-fluorouracyl, dakarbazyna i temozolamid. Polscy eksperci zalecają w tym przypadku schematy wielolekowe, zwłaszcza z wykorzystaniem streptozocyny z doksorubicyną lub 5-fluorouracylem.¹

Toksyczność chemioterapii jest duża, a działania niepożądane występują prawie u wszystkich pacjentów. Najczęściej są to: neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia (głównie wynik mielosupresji – nadir pomiędzy 7. a 14. dniem od podania leków), nudności, wymioty, objawy zapalenia błon śluzowych, wypadanie włosów oraz polineuropatie. Obecnie istnieją farmakologiczne (szeroko pojęte leczenie wspomagające) i niefarmakologiczne (np. modyfikacje diety i trybu życia) metody pozwalające skutecznie im zapobiec lub znacznie zmniejszyć nasilenie.

Terapia celowana molekularnie

W ostatnich latach w leczeniu GEP-NET próbuje się wykorzystywać leki w terapii celowanej molekularnie, wpływającej na ściśle określony, zaburzony w wyniku onkogenezy szlak molekularny. Przykładem takich leków jest sorafenib (inhibitor kinaz tyrozy-

nowych) oraz inhibitory szlaku mTOR (np. everolimus). Trwają także badania nad zastosowaniem inhibitorów angiogenezy (anty-VEGF).

Inne leki

Często niezbędne jest stosowanie leków ukierunkowanych na eliminację konkretnej dolegliwości, np.:

- w guzach gastrynowych w celu hamowania hipersekcji kwasu solnego stosuje się inhibitory pompy protonowej w dużych dawkach (omeprazol 120 mg/24h, pantoprazol 160 mg/24h, lansoprazol 180 mg/24h)
- w guzach insulinowych w celu zmniejszenia wydzielania insuliny stosuje się diazoksyd w skojarzeniu z diuretykiem tiazydowym, co zapobiega retencji wody
- w rakowiakach uzupełnia się niedobory niacyny (wit. PP).

Guzy te wykorzystują tryptofan do produkcji serotoniny, przez co zmniejsza się jego pula dostępna do endogennej syntezy niacyny. Stosuje się również leki z grupy antagonistów serotoniny, środki zwalniające perystaltykę jelitową, płyny i elektrolity w razie wystąpienia biegunek czy leczenia powikłań kardiologicznych w razie ich wystąpienia.

Piśmiennictwo:

1. Kłos-Kudła B, Bolanowski M, Hadkiewicz-Junak D i wsp. Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych), Endokrynologia Polska tom 59 nr 1-2008.
2. Massironi S, Sciola V, Peracchi M et al. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. ISSN 1007-9327 CN 14-1219/R World J Gastroenterol 2008 September 21; 14(35): 5377-5384.
3. Gregory A, Kaltsas G, Besser M et al. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. Endocrine Reviews 2004; 25(3):458-511.
4. Jędrzejczak WW. Biologia Nowotworów. Onkologia – podręcznik dla studentów i lekarzy (red. Kordecki R.), wyd. Via Medica 2007.
5. Kłos-Kudła B, Matyja V, Telega A i wsp. Diagnostyka i leczenie guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego. Część III – zasady postępowania w guzach typu midgut i hindgut (guzy neuroendokrynne jelita cienkiego i grubego) wg zaleceń rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych, Onkologia info 2008 Tom V Nr 6 (26).
6. Ówika JB, Sankowski AJ, Furmanek MI i wsp. Diagnostyka radiologiczna guzów neuroendokrynnych (CT, MRI, USG). Problemy Medycyny Nuklearnej 2007;21(41,42):19-25.
7. Hubalewska-Dydejczyk A, Sowa-Staszczak A, Fröss-Baron K i wsp. Scyntygrafia receptorowa w diagnostyce guzów neuroendokrynnych. Problemy Medycyny Nuklearnej 2007;21(41,42):27-39.
8. Kunikowska J, Królicki L. Terapia znakowanymi izotopowo pochodnymi somatostatyny guzów neuroendokrynnych. Problemy Medycyny Nuklearnej 2007;21(41,42):51-57.
9. Oberg K, Kvols L, Caplin M et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastropancreatic system. Ann Oncol. 2004;15:966-973.
10. Arnold R, Simon B, Wied M. Treatment of neuroendocrine GEP tumors with somatostatin analogs. Digestion 2000;62:84-91.

Podsumowanie

Ze względu na rosnącą częstość występowania guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (GEP-NET) oraz związaną z nimi wyraźnie pogorszoną jakość życia chorych i ryzyko zgonu szczególnie ważna jest optymalizacja postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Leczeniem z wyboru jest postępowanie chirurgiczne, a w terapii rozsianych lub nieoperacyjnych wysoko zróżnicowanych GEP-NET coraz większą rolę odgrywa leczenie radioizotopowe. Najważniejszą grupą leków stosowanych ogólnoustrojowo są analogi somatostatyny (SSTA). Coraz powszechniej wykorzystuje się SSTA o charakterze ligandów wieloreceptorowych; coraz częściej łączy się także terapię celowaną molekularnie z wykorzystaniem leków biologicznych. Chemioterapia powinna być stosowana tylko w ściśle określonych przypadkach. Niezwykle ważne jest ograniczanie objawów i optymalne leczenie wspomagające.

Adres do korespondencji:

Joanna Krawczyk, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, skceasia@interia.pl

© 2010 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

11. Weckbecker G, Raulf F, Stolz B, et al. Somatostatin analogs for diagnosis and treatment of cancer. Pharmacol Ther. 1993; Nov;60(2):245-64.
12. Plockinger U, Rindi G, Arnold R et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumors. Neuroendocrinology 2004;80:394-424.
13. Panzuto F, Nanson S, Corleto VD et al. Pharmacological treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. W: Baldelli, Casanueva FF, Tamburrano G. (red). Update in neuroendocrinology. Udine Centro VD 2004:547-561.
14. Verslype C, Carton S, Borbath I et al. The antiproliferative effect of somatostatin analogs: clinical relevance in patients with neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. Acta Gastroenterol Belg. 2009 Jan-Mar;72(1):54-8.
15. Schmid HA. Pasireotide (SOM230): development, mechanism of action and potential applications. Mol. Cell Endocrinol. 2008 May 14;286(1-2):69-74. Epub 2007 Sep 19.
16. Lesche S, Lehmann D, Nagel F et al. Differential effects of octreotide and pasireotide on somatostatin receptor internalization and trafficking in vitro. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Feb;94(2):654-61. Epub 2008 Nov 11.
17. Oberg K. Somatostatin analog octreotide LAR in gastro-entero-pancreatic tumors. Expert Rev Anticancer Ther. 2009 May;9(5):557-66.
18. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. Endocrinol. Rev. 2004; 25:458-511.
19. Vitale G, de Herder WW, van Koetsveld PM et al. IFN-beta is a highly potent inhibitor of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor cell growth in vitro. Cancer Res. 2006 Jan 1;66(1):554-62.
20. Mitry E, Baundin E, Ducreux M et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumors with etoposide and cisplatin. Br J Cancer 1999;81:1351-1355.
21. Hainsworth JD, Spigel DR, Litchy S. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network study. J. Clin. Oncol. 2006;24:3548-3554.