

Ocena skuteczności konsolidującej bioterapii analogami somatostatyny po zakończonym leczeniu izotopowym, toksyczności tego leczenia oraz znaczenia chromograniny A jako markera prognostycznego i predykcyjnego nowotworów neuroendokrynnych.

Słowa kluczowe: Nowotwory neuroendokrynnne, analogi somatostatyny, terapia radioizotopowa, czas wolny od progresji choroby.

Wstęp: Nowotwory neuroendokrynnne są rzadką i heterogenną grupę nowotworów, wywodzącą się najczęściej z przewodu pokarmowego i układu oddechowego. W ostatnich dekadach odnotowuje się stały wzrost zachorowań. Z uwagi na powolny wzrost tych nowotworów i długi okres bezobjawowy, są one najczęściej diagnozowane w stadium zaawansowanym, kiedy możliwości terapeutyczne są ograniczone. Rokowanie zależy od stopnia zaawansowania, zróżnicowania, lokalizacji ogniska pierwotnego czy czynności hormonalnej. Unikatową cechą nowotworów neuroendokrynnnych jest nadekspresja receptorów somatostatynowych na powierzchni ich komórek, co stanowi podstawę nie tylko do obrazowania funkcjonalnego, ale także do terapii za pomocą analogów somatostatyny. Analogi te, są podstawową metodą terapii nowotworów neuroendokrynnnych wysokozróżnicowanych, funkcjonalnych oraz niefunkcjonalnych. Hamowanie objawów nadprodukcji hormonalnej w nowotworach neuroendokrynnnych czynnych hormonalnie prowadzi do poprawy jakości życia i wydłużenia przeżycia, u chorych z funkcjonalnymi NEN. Oba stosowane w praktyce klinicznej analogi: oktreotyd i lanreotyd, mają także udowodnione w prospektywnych badaniach klinicznych działanie wydłużające czas do progresji w nowotworach neuroendokrynnnych wywodzących się z przewodu pokarmowego, zarówno jako „zimne” SSA (PROMID, CLARINET) jaki i w połączeniu z terapią izotopową (NETTER-1). Obie formy terapii są skuteczne ale pojawia się pytanie o możliwość ich łączenia, w celu uzyskania optymalnego efektu. Skuteczność leczenia jest głównym kryterium, które bierze się pod uwagę w planowaniu terapii ale istotnym czynnikiem jest aby leczenie było obarczone akceptowalną toksycznością. Leczenie „zimnymi” SSA jest dobrze tolerowane a leczenie izotopowe jest obarczone nefro- i mielotoksycznością. Efekt leczenia jest oceniany radiologicznie oraz biochemicznie. Najczęściej stosowanym nieswoistym markerem biochemicznym zaawansowania nowotworów neuroendokrynnnych jest chromogranina A, jednak w interpretacji jej wyniku należy pamiętać o szeregu chorób i stanów wpływających na jej stężenie, nie tylko wynikających z dynamiki procesu nowotworowego.

Cel: Ocena skuteczności konsolidującej bioterapii analogami somatostatyny po zakończonym leczeniu izotopowym, toksyczności tego leczenia oraz znaczenia chromograniny A jako markera prognostycznego i predykcyjnego nowotworów neuroendokrynnych.

Materiał i metody: Praca jest opracowaniem wyników badania prospektywnego, randomizowanego badania z udziałem chorych z nowotworami neuroendokrynnymi, którzy po uzyskaniu stabilizacji lub częściowej remisji choroby w wyniku leczenia izotopowego zostali randomizowani do leczenia długodziałającymi analogami somatostatyny lub do obserwacji. Do badania zakwalifikowano 115 chorych leczonych izotopowo od 08.2005 do 11.2012 w Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Narodowego Instytutu Onkologii w Gliwicach. Pierwszoplanowym punktem końcowym jest analiza czasu do progresji radiologicznej choroby nowotworowej, w obu grupach. Drugoplanowym punktem końcowym jest ocena całkowitego przeżycia w obu grupach. Ponadto analizowano wartość chromograniny A jako markera predykcyjnego i prognostycznego w badanej grupie chorych. Ocenie poddano również toksyczność leczenia izotopowego.

Wyniki: Średni czas obserwacji od pierwszego cyklu leczenia izotopowego do ostatniej obserwacji lub zgonu wyniósł 6,6 (3,18-10,22) roku. W tym czasie 71/115 (62%) chorych miało progresję choroby 52/74 (70%) w grupie leczonej długodziałającym analogiem somatostatyny po zakończonym leczeniu izotopowym i 19/41 (46%) w grupie kontrolnej ($p=0,01$). Osiemdziesięciu ośmiu/115 (76%) chorych zmarło, z czego 58/74 (87%) w grupie leczonej analogiem somatostatyny i 30/41 (73%) w grupie kontrolnej. Średni (95%CI) czas progresji wyniósł 4,7 (2,8-7,7) lat w grupie leczonej SSA i 6,4 (4,1-nie osiągnięto) lat w grupie kontrolnej, bez istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami $p=0,129$. Całkowite przeżycie nie różniło się istotnie statystycznie w obu grupach $p=0,98$ i wyniosło średnio 6,6 roku. W ocenie toksyczności leczenia izotopowego późne i trwałe podwyższenie wartości kreatyniny wystąpiło u 46/115 pacjentów (40%) i u prawie połowy chorych 22 (19,1%) było w stopniu nasilenia G1. Uszkodzenie szpiku po leczeniu izotopowym było najczęściej łagodne i odwracalne, wystąpiło u 33/115 (28,7%) chorych, głównie w stopniu G1/G2 30/115 osób (26%). W ocenie stężenia chromograniny czynnikiem wpływającym na różnice w jej stężeniu był czas, podawanie analogu somatostatyny ani progresja choroby nie były czynnikami różnicującymi istotnie statystycznie stężenie CgA.

Wnioski: U pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi nieczynnymi hormonalnie po leczeniu izotopowym, włączenie długodziałającego analogu somatostatyny nie prowadzi do

wydłużenia czasu do progresji ani całkowitego przeżycia. Toksyczność leczenia izotopowego jest akceptowalna a chromogranina A jest markerem posiadającym szereg ograniczeń i jest duża potrzeba poszukiwania nowych markerów biochemicznych nowotworów neuroendokrynnych. Praca ta w formie artykułu została zaakceptowana do publikacji w European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.