

Somatostatinreseptorfamilien – et vindu mot ny kreftdiagnostikk og behandling

Peptidhormonet somatostatin (SST) utøver en generell hemmende effekt på både eksokrin og endokrin sekresjon, fungerer som en neurotransmitter og spiller en viktig rolle som regulator av celleproliferasjon og differensiering. Somatostatin utøver sin funksjon via binding til høyaffinitets plasmamembranreseptorer på celleoverflaten.

Basert på litteraturgjennomgang gis en oversikt over somatostatinreseptor (SSTR)-familien og diagnostiske og terapeutiske nyvinninger som er basert på SSTR-uttrykk i neuroendokrine gastroenteropankreatiske svulster.

Man kjenner i dag til fem humane SSTR-subtyper (SSTR1–5), og alle genene er klonet. Reseptorene er G-proteinkoblet, og binding aktiverer en rekke signalveier. I normalt vev uttrykkes somatostatinreseptorer etter et subtypeselektivt, vevsspesifikt og artsspesifikt mønster. En rekke kreftcellerlinjer og de fleste humane svulster uttrykker somatostatinreseptorer, som oftest flere subtyper. I neuroendokrine gastroenteropankreatiske svulster synes frekvensen av uttrykket å være særlig høyt.

SSTR-scintigrafi er i dag en av de viktigste undersøkelsesprosedyrer i diagnostikken og oppfølgingen av neuroendokrine gastroenteropankreatiske svulster, og kan predikere behandlingsrespons med SST-analoger. De sistnevnte regnes som gullstandard i behandlingen av hormonrelaterte symptomer, som ofte opptrer hos denne pasientgruppen. Effekten av SST-analoger som antitumormiddel har imidlertid vært skuffende. Mer oppløftende er nyere studier som viser overlevelsesgevinst ved behandling med radioaktive SST-analoger. Forsøk med genterapi har vist lovende resultater i dyreforsøk.

Økt kunnskap om molekylære egenskaper ved SSTR-familien, spesielt hvordan reseptoruttrykket blir regulert, vil i fremtiden utvilsomt åpne veien for ytterligere diagnostiske og terapeutiske nyvinninger i kampen mot kreft.

Eva Hofslie

eva.hofslie@medisin.ntnu.no

Institutt for fysiologi og biomedisinsk teknikk

Det medisinske fakultet

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Medisinsk Teknisk Forskningscenter

7489 Trondheim

Hofslie E.

The somatostatin receptor family – a window against new diagnosis and therapy of cancer.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 487–91.

Background. The peptide hormone somatostatin (SST) inhibits secretion from a wide variety of both endocrine and exocrine cells. It functions as a neurotransmitter and plays an important role in regulation of cell proliferation and differentiation. SST exerts its effects through binding to specific surface membrane receptors.

Material and methods. The article presents a literature-based review of the somatostatin receptor (SSTR) family, and diagnostic and therapeutic strategies based upon SSTR expression in neuroendocrine (NE) gastroenteropancreatic (GEP) tumours.

Results. Five different human SSTR subtypes have been characterised (SSTR1–5), and their genes cloned. The receptors are G-protein coupled, and binding activates several different signal mechanisms. SSTRs have a characteristic expression pattern both in the central nervous system and in peripheral organs. Many tumour cell lines as well as the majority of human tumours express SSTR mRNAs, usually more than one subtype. The frequency of expression is especially high in NE GEP tumours.

SSTR scintigraphy has become an important diagnostic tool for staging of NE GEP tumours and it may also predict sensitivity to treatment with somatostatin analogues. These are regarded as the main choice for symptomatic treatment of hormone related syndromes related to NE GEP tumours. In contrast, the antitumour effects of somatostatin analogues in patients have been rather disappointing. More encouragingly, radiotherapy with radiolabeled somatostatin analogues has more recently been carried out with survival benefit. Gene therapy has shown promising results in animal studies.

Interpretation. Increased molecular understanding of the SSTR family and especially how the receptors are being regulated will probably lead to the development of new diagnostic and therapeutic strategies against cancer.

I denne oversiktsartikkelen omtales molekylære egenskaper ved somatostatinreseptor (SSTR)-familien og de diagnostiske og terapeutiske nyvinninger som på bakgrunn av ny kunnskap om denne familien er tatt i bruk i håndteringen av neuroendokrine gastroenteropankreatiske svulster. Tabell 1 gir en oversikt over en del sentrale milepæler innen forskningen på somatostatin og dets reseptorer.

Somatostatin

Peptidhormonet somatostatin (SST) ble isolert og karakterisert av Brazeau og medarbeidere i 1973 (1). Man var på leting etter en faktor i hypothalamus som hadde vist seg å kunne hemme sekresjonen av veksthormon fra hypofysen (2). Somatostatin eksisterer i to aktive molekylære former: SST-14, som ble identifisert av Brazeau, og SST-28, som er en N-terminalforlenget form bestående av 28 aminosyrer (3, 4). De to formene blir dannet ved en vevsspesifikk proteolytisk prosessering av en felles prekursor.

Somatostatin produseres ikke bare i hypothalamus, men av ulike celler i hele det perifere og sentrale nervesystemet, samt i de fleste perifere organer. Den utbredte produksjonen gjenspeiler hormonets mangfold hva gjelder biologisk funksjon (3, 4). I tillegg til rollen som neurotransmitter og regulator av veksthormonfrisettingen fra hypofysen regulerer somatostatin så vel eksokrin som endokrin sekresjon i en rekke organer, f.eks. i pancreas, mage/tarm og thyreoidea. Videre regulerer somatostatin cellevekst og differensiering, samt visse funksjoner knyttet til immunsystemet. Somatostatin spiller sannsynligvis en viktig rolle i en rekke sykdommers patofysiologi. Fordi somatostatin først og fremst utøver en hemmende effekt på både sekresjon og proliferasjon, omtales hormonet som organismens universelle hemmer.

Somatostatinreseptorfamilien

Somatostatin utøver sin funksjon via binding til høyaffinitets plasmamembranreseptorer på celleoverflaten. Man kjenner i dag til fem humane somatostatinreseptor (SSTR)-subtyper, og disse betegnes SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 og SSTR5 (3, 4). Tabell 2 gir en oversikt over subtypenes egenskaper. Genene til de fem humane subtypene er lokalisert på ulike kromosomer, og de er alle klonet (5–7). Genene for SSTR1, 3, 4 og 5

Tabell 1 Oversikt over sentrale milepæler innen forskningen på somatostatin (SST) og somatostatinreseptor (SSTR)-familien

1968	Påvisning av en hypotalamisk faktor som hemmer veksthormonfrisettingen fra hypofysen
1973	Somatostatin isolert og karakterisert
1982	Den første SST-analogen (oktreotid) utviklet
1989	Første rapport om vellykket SSTR-scintigrafi i pasienter
1992/93	Kloning av de fem humane SSTR-subtypene
1994	Første rapport om behandling med isotopmerket SST-analog
1999	Overføring av SSTR2-genet fører til antitumoreffekt in vitro og i forsøksdyr
2001	Nye isotoper utprøves eksperimentelt

mangler klassiske introner, mens SSTR2-genet inneholder et kryptisk intron som gir opphav til to spleisevarianter, SSTR2A og SSTR2B.

Struktur

Reseptorproteinene varierer lite i størrelse (tab 2) (4). De tilhører superfamilien av såkalte G-proteinkoblede reseptorer, som har sju transmembrandomener (3, 4). Innenfor hver reseptor subtype er det mellom ulike arter (menneske, mus og rotte) en høy grad (82–99 %) av sekvenshomologi på aminosyrenivå (3, 4). Mellom de ulike humane subtypene er det derimot kun 40–60 % homologi (3, 4). De fem humane SSTR-subtypene binder SST-14 og SST-28 med nanomolar affinitet (4). Sekvensanalyser og farmakologiske studier med bl.a. ulike SST-analoger har ført til inndeling av SSTR-familien i to subgrupper, der den ene omfatter reseptor 1 og 4, den andre reseptor 2, 3 og 5.

Signalveier

Binding av SST til de ulike subtypene aktiverer en rekke signalveier (tab 2) (4). Alle

fem SSTR-subtypene er funksjonelt koblet til en hemming av adenylsyklase cAMP-signalveien. Alle fem subtypene aktiverer tyrosinfosfatase. Tre av subtypene hemmer mitogenaktivert proteinkinase (MAPK)-signalveien (SSTR2, 3 og 5), mens SSTR1 og SSTR4 er rapportert å stimulere MAPK. Andre signalmekanismer som kan være involvert, er ulike ionekanaler (Ca^{++} , K^{+}), fosfolipase A2 (PLA2) og fosfolipase C (PLC). En og samme subtype kan altså aktivere flere signalkaskader. Kunnskapen om subtypeselektiv aktivering er først og fremst basert på ulike transfeksjonsforsøk, med de begrensninger slike studier innebærer. I fremtiden vil nok utvikling av høyelektive subtypeagonister og antagonist kunne avdekke mer om subtypespesifisiteten når det gjelder effektormekanismer.

Påvisning av SSTR i svulster – metodologiske avveininger

Før SSTR-genene ble klonet, ble SSTR-proteiner påvist in vitro i en rekke svulster ved hjelp av av klassiske reseptorligandbindingsstudier og in vivo ved bruk av radioak-

tivt merkede SST eller SST-analoger (scintigrafi). Slike studier sier også noe om det finnes funksjonelle reseptorer på celleoverflaten. Etter kloningen av reseptor genene i 1992/93 (5–7) ble det mulig å påvise mRNA av de ulike subtypene enten ved Northern blot-analyser, RT-PCR (revers transkripsjon polymerasekjedereaksjon), «ribonuclease protection»-studier og in situ hybridisering. Sistnevnte metode har det fortrinn at den også identifiserer nøyaktig hvilket vev/hvilke celler som uttrykker reseptorene. Ved Northern blotting, RT-PCR eller «ribonuclease protection»-studier analyseres total-RNA fra svulstvevhomogenat. Der kan man også ha tilblending av normalt vev, og dermed risikerer man falskt positive funn. Imidlertid er disse metodene mer sensitive enn in situ hybridisering. I tabell 3 er aktuelle metoder for påvisning av SSTR-protein og mRNA oppsummert.

De siste årene er det utviklet spesifikke antistoffer mot de ulike SSTR-subtypene, men disse er ikke kommersielt tilgjengelige. Antistoffene har muliggjort påvisning av selve reseptorproteinene både ved Western blot-analyser og immunhistokjemi. Et viktig aspekt vedrørende påvisning av SSTR i vev er at det ikke nødvendigvis er korrelasjon mellom mRNA-nivå og proteinuttrykk eller funksjonelle reseptorer (8). Det kan derfor være nødvendig å utføre flere typer av analyser i ett og samme vev. Sammenfatningsvis kan man si at metodene supplerer hverandre i kartleggingen av reseptoruttrykket, men også i arbeidet med å forstå den funksjonelle betydningen av de ulike reseptor subtypene.

SSTR i normalt vev, kreftceller og svulster

Ved hjelp av de ulike metodene som er nevnt over, har analyser av somatostatinreseptorer i normalt vev avdekket et subtypeselektivt, vevsspesifikt og artsspesifikt mønster i så vel nervesystemet som i en rekke perifere organer (3, 4). Somatostatinreseptorer er påvist i ulike celletyper både i lunge, bryst, lever, milt, pancreas, magesekk, tarm, testis, placenta, binyrer, thymus, blodårer, samt i immunsystemets celler.

Reseptorer er påvist i en rekke kreftcellerlinjer og i de fleste humane svulster (4). Vanligvis uttrykkes flere subtyper samtidig, noe vi har vist gjelder også i den neuroendokrine pancreasderiverte rottecellerlinjen AR42J (upublisert materiale). AR42J uttrykker alle SSTR-subtyper bortsett fra SSTR4. Frekvensen av SSTR2-uttrykk i kreftcellerlinjer og svulster synes å være særlig høy (4), f.eks. uttrykker ca. 80 % av neuroendokrine gastroenteropankreatiske svulster SSTR2 (9).

I kontrast til dette er det i adenokarsinom fra pancreas og i kreftcellerlinjer derivert fra disse, samt i avansert kolorektalcancer, faktisk vært påvist et spesifikt tap av SSTR2-mRNA (10). Den funksjonelle betydningen av dette vil bli nærmere diskutert under avsnittet om generapi.

Tabell 2 Egenskaper ved de fem humane somatostatinreseptor (SSTR)-subtyper. Tabellen er en noe forkortet versjon av tabell 2 i Patel (4)

	SSTR1	SSTR2A	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Kromosomlokalisasjon	14q13	17q24	22q13.1	20p11.2	16p13.3
Molekylstørrelse (kDa)	53–72	71–95	65–85	45	52–66
Aminosyrer(n)	391	369	418	388	363
mRNA(kb)	4.8	8.5 (?)	5.0	4.0	4.0
G-protein-kobling	+	+	+	+	+
Effektorkobling:					
AC ¹	↓	↓	↓	↓	↓
TF ²	↑	↑	↑	↑	↑
MAP ³ -kinase	↑	↓	↓↑	↑	↓
K ⁺ -kanaler		↑	↑	↑	↑
Ca ²⁺ -kanaler	↓	↓			
PLC ⁴		↑			↓↑
PLA ⁵				↑	

¹ Adenylsyklase

² Tyrosinfosfatase

³ Mitogenaktivert protein

⁴ Fosfolipase C

⁵ Fosfolipase A2

Subtypespesifikk funksjon

Den funksjonelle betydningen av somatostatinerreseptoruttrykk i svulstvev generelt, og uttrykk av de ulike subtypeene spesielt, er ikke fullstendig klarlagt. Økt kunnskap om dette vil trolig være avgjørende for utvikling av nye behandlingsstrategier relatert til SSTR-uttrykk.

Nylig er subtypespesifikke ikke-peptidagonister utviklet (11). Studier med disse, samt ulike promotorstudier, vil trolig spille en avgjørende rolle i kartleggingen av hvilke fysiologiske funksjoner de ulike subtypeene har. Sannsynligvis vil også DNA-mikromatriseteknologien kunne bli et viktig verktøy i denne kartleggingen. Denne relativt nye metodikken gjør det mulig å analysere tusenvis av genuttrykk parallelt (12), og man har dermed en unik mulighet til å undersøke hvordan den samlede arvemassen kommer til uttrykk i cellebiologiske og fysiologiske responser.

I tillegg til et sannsynlig funksjonelt samspill mellom de ulike SSTR-subtypeene er det klare holdepunkter for subtypeselektivitet når det gjelder visse funksjoner (4). Dette kan eksemplifiseres gjennom den effekten somatostatin har på celleproliferasjon. Her er det vist at SSTR1, 2, 4 og 5 utøver en cytostatisk effekt (stopper cellevekst), mens SSTR3 medierer en cytotoxisk effekt (induserer apoptose). Når det gjelder den andre hovedeffekten somatostatin utøver, nemlig en hemming av sekresjon, vites mindre når det gjelder subtypespesifisitet. Det er imidlertid vist at SSTR2 er ansvarlig for den hemmende effekten somatostatin har på syresekresjon, mens både SSTR2 og SSTR5 regulerer sekresjonen av veksthormon fra hypofysen (4).

Regulering av SSTR-genuttrykk

En rekke hormoner, vekstfaktorer og sykdomstilstander kan påvirke genuttrykket av ulike SSTR-subtyper (4). Sult og insulinavhengig diabetes er f.eks. assosiert med en reduksjon av SSTR1–3 i hypofysen og SSTR5 i hypothalamus. Både gastrin, epidermal vekstfaktor og somatostatin selv har vist å kunne oppregulere genuttrykket av enkelte subtyper i visse celler. Steroidhormonet østrogen oppregulerer først og fremst genuttrykket av SSTR2 og SSTR3, mens glukokortikoider kan ha ulik effekt (opp- eller nedregulering), avhengig av behandlingstid (eksponeringstid). Sandvik og medarbeidere har vist at faste og syrehemming kan påvirke mengden av SSTR2-mRNA i rotteventrikel (corpus/antrum) (13).

Nevroendokrine gastroenteropankreatiske svulster

Nevroendokrine svulster utgjør en sjelden og relativt heterogen gruppe svulster, som opptrer etter malign transformering av nevroendokrine celler. Slike celler finnes både i det sentrale og det perifere nervesystemet, samt i de fleste av organismens perifere or-

Tabell 3 Metoder for påvisning av somatostatinreseptorer (SSTR) i svulstvev

Påvisning av protein	Reseptorligandbindingsstudier Scintigrafi Western blot Immunhistokjemi
Påvisning av mRNA	Northern blot RT-PCR «Ribonuclease protection»-studier In situ-hybridisering

ganer (14, 15). Nevroendokrine svulster kan således forekomme i praktisk talt alle organer. Slike svulster utgått fra ventrikel/tarm/pancreas, såkalte gastroenteropankreatiske svulster, er kvantitativt dominerende. Disse inndeles i to hovedgrupper: karsinoid og endokrine pancreastumorer. Selv om nevroendokrine svulster insidensmessig er sjeldne, er prevalensen relativt høy, siden pasienten ofte lever lenge med sin sykdom (9, 15).

I tillegg til vanligvis høy differensieringsgrad, langsom vekst og lavt malignitetspotensial skiller nevroendokrine svulster seg fra andre svulster ved at kreftcellene produserer en rekke peptidhormoner og biogene aminer (9, 14, 15). Disse kan gi opphav til plagsomme kliniske syndromer (f.eks. karsinoidsyndrom). I tillegg til vanlig histopatologisk undersøkelse stilles diagnosen ved spesialfarging (sølvfarging med Grimelius' sølvnitratteknikk) og immunhistokjemiske undersøkelser av vevssnitt med påvisning av bl.a. kromogranin A (CgA) og synaptofysin. Videre kan nevroendokrine markører påvises i serum, og nedbrytningsprodukter av disse i urin (f.eks. 5-HIAA). Påvisning av den spesifikke nevroendokrine markøren CgA i serum er spesielt nyttig, siden den kan brukes både i diagnostisk øyemed og i eva-

luering av behandlingsrespons (15, 16). Ikke sjelden må spesialundersøkelser som elektronmikroskopi til for å fastslå en svulstnevroendokrine karakter. Måling av proliferasjonsmarkøren Ki-67 kan gjøres i prognostisk øyemed.

Nevroendokrine svulster kjennetegnes videre ved at de vanligvis uttrykker et høyt nivå av somatostatinreseptorer (4, 9, 15), og som oftest flere subtyper. Som nevnt synes frekvensen av SSTR2-uttrykk å være spesielt høy. Vel 80% av de gastroenteropankreatiske svulstene uttrykker SSTR2 (9), men frekvensen er lavere (mindre enn 50%) når det gjelder de insulinproduserende endokrine pancreastumorene. Et varierende uttrykksmønster mellom de ulike gastroenteropankreatiske entitetene kan forklare de til dels sprikende resultatene oppnådd med SST-analog behandling, og at sensitiviteten til oktreotidscintigrafi er lav ved insulinom.

Behandlingen av nevroendokrine gastroenteropankreatiske svulster er multimodal (9, 15). I tillegg til SST-analoger er både kirurgi, bioterapi (α -interferon) og konvensjonell kjemoterapi veletablerte behandlingsprinsipper. Kirurgi er imidlertid eneste kurative behandling. Kjemoterapi (5-FU + streptozotocin) brukes spesielt ved metasta-

Tabell 4 Strukturen til somatostatin (SST) og SST-analoger i klinisk bruk. Phe⁷, Trp⁸, Lys⁹ og Thr¹⁰ er nødvendig for biologisk aktivitet. Trp⁸ og Lys⁹ er essensiell, mens Phe⁷ og Thr¹⁰ kan endres litt (4)

SST-28	Ser-Ala-Asn-Ser-Asn-Pro-Ala-Met-Ala-Pro-Arg- Glu-Arg-Lys-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe	Trp Lys
	Cys-Ser-Thr-Phe-Thr	
SST-14	Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe	Trp Lys
	Cys-Ser-Thr-Phe-Thr	
Oktreotid	DPhe-Cys-Phe	DTrp Lys
	Thr(ol)-Cys-Thr	
Lanreotid	D β Nal-Cys-Tyr	DTrp Lys
	Thr-Cys-Val	

Tabell 5 Bindingsegenskaper – humane somatostatinreseptor (SSTR)-subtyper

IC ₅₀ ¹ (nM)	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
SST-14	1.1	1.3	1.6	0.5	0.9
SST-28	2.2	4.1	6.1	1.1	0.07
Oktreotid	> 1 000	2.1	4.4–35	> 1 000	5.6
Vapreotid	> 1 000	5.4	30.9	45.0	0.7
Lanreotid	> 1 000	1.8	43.0	66.0	0.6

¹ IC₅₀ betegner konsentrasjonen av somatostatin (SST-14 eller SST-18) og ulike SST-analoger som er nødvendig for å hemme 50 % av ¹²⁵I-merket somatostatinbinding til de ulike SSTR-subtyper i gitte cellesystem. Jo høyere tall, jo lavere affinitet

serende endokrine pancreastumorer, med responsrater på 40–65 % (9, 15). Cytostatika-behandling har derimot lavere responsrater (< 30 %) ved f.eks. tyntarmskarsinoid.

Somatostatinanaloger

Pga. somatostatins generelt hemmende effekt på så vel endokrin som eksokrin sekresjon, hadde man tidlig forventninger om at det kunne være av behandlingsmessig verdi ved kliniske tilstander som innbefattet hypersekresjon. Imidlertid viste det seg at somatostatin i seg selv var lite egnet pga. svært kort halveringstid (1–2 min), behov for intravenøs administrering og oppkomst av «rebound»-effekt. Dette startet jakten på den ideelle SST-analog, og i begynnelsen av 1980-årene kom den første analogen (oktreotid) i klinisk bruk (17–19). Senere er det utviklet flere peptidanaloger (tab 4), og et stort fremskritt har vært utviklingen av depotpreparater. SST-analogenes anvendelsesmuligheter innenfor utredning og behandling av kreft omfatter så vel bildediagnostikk (scintigrafi) som symptomatisk og antitumoral behandling.

SSTR-scintigrafi

Allerede i slutten av 1980-årene ble det vist at SST-analogen Tyr-3-oktreotid merket med ¹²³I kunne fremstille SSTR-positive svulster som karsinoid og gastrinom (20). Imidlertid er bruk av radioaktiv jod beheftet med en rekke ulemper, og man erstattet derfor ¹²³I med ¹¹¹In (21, 22). I dag er oktreotid-scintigrafi en av de viktigste undersøkelsesprosedyrer i diagnostikken og oppfølgingen av neuroendokrine gastroenteropankreatiske svulster (15). Et positivt scintigrafifunn er en viktig prediktor for behandlingsrespons med SST-analoger, og predikerer effekt av isotopbehandling (15). Studier har vist at

oktreotidscintigrafi har en sensitivitet på rundt 80–90 %, som er på linje med konvensjonelle undersøkelsesprosedyrer (CT/MR) (22, 23). Sensitiviteten er imidlertid avhengig av forekomst av SSTR2-uttrykk i tumorvev. Ved insulinom er den lav (mindre enn 50 %), noe som gjenspeiler lav insidens av SSTR2-uttrykk ved denne kreftformen. For delen med SSTR-scintigrafi i forhold til CT/MR er som nevnt den prediktive tilleggsinformasjonen scintigrafii gir. I Norge utføres oktreotidscintigrafi ved alle regionsykehuse.

Symptomatisk (palliativ) behandling

Behandling med SST-analoger er blitt det virkelige gjennombruddet for mange pasienter med «funksjonelle» neuroendokrine svulster. SST-analoger regnes som gullstandard når det gjelder behandling av hormonrelaterte symptomer hos pasienter med neuroendokrine gastroenteropankreatiske svulster (9, 15, 19, 23). I Norge er oktreotid (Sandostatin, Sandostatin LAR («Long Acting Repeatable»)) og lanreotid (Ipstyl Depot) registrert for bruk mot lindring av symptomer ved slike svulster. Spesielt er utviklingen av langtids (depot)-preparater et stort fremskritt. I motsetning til somatostatin, som binder seg med høy affinitet til alle fem subtyper, binder oktreotid og lanreotid seg med høy affinitet til SSTR2 og SSTR5, moderat til SSTR3 og ikke i det hele tatt til SSTR1 og SSTR4 (4, 18) (tab 5). Effekt forutsetter m.a.o. at disse subtypene er uttrykt i tumorvev.

Trass i over 15 års bruk av SST-analoger, finnes det ingen randomiserte studier der man har evaluert effekten (19). Effekt kan måles ved både kliniske og biokjemiske variabler samt tumorrespons. Pasientens symptomer blir raskt mindre, enkelte kan over

lang tid være helt symptomfrie. Subjektiv respons sees hos ca. 90 % og etterfølges vanligvis av biokjemisk respons (60–70 %) (19). En reduksjon i tumor-størrelse målt ved bildediagnostikk er derimot mye sjeldnere (19).

De vanligste bivirkninger ved behandling med SST-analoger er som regel milde og forbigående, og innbefatter smertefulle magekramper, flatulens, diaré, smerter ved injeksjonsstedet og kvalme (18, 19). Nedsett glukosetoleranse og hyperglykemi må man også være oppmerksom på. Gallesteinsdannning ved langtidsbehandling opptrer hos 20–50 %, men disse er altoverveidende asymptomatiske. Av sjeldne, men alvorlige bivirkninger kan nevnes akutt pankreatitt og hypoglykemi (18, 19).

Et problem i behandlingen av neuroendokrine gastroenteropankreatiske svulster med SST-analoger er utvikling av resistens (23). Mekanismen er ikke fullstendig klarlagt, men skyldes trolig nedregulering av SSTR eller seleksjon av SSTR-negative kloner. Økt dosering eller intermitterende behandling kan midlertidig ofte løse disse problemene (23).

Antitumoreffekt

Somatostatin og SST-analoger har antiproliferativ effekt både in vitro og in vivo (4, 9). De virker antiproliferativt både via indirekte og direkte mekanismer (tab 6). Indirekte virker de ved å hemme frigjøringen av vekststimulerende peptidhormoner og vekstfaktorer fra så vel tumorvev som normalt vev. De utøver også en indirekte antiproliferativ effekt ved å hemme både angiogenesen og visse immuncellefunksjoner. Direkte virker de ved å antagonisere effekten vekstfaktorer har på tumorvev, samt at de i seg selv kan virke både cytostatisk og cytotoxisk.

I kliniske studier har imidlertid effekten av SST-analoger som antitumormiddel vært skuffende, med responsrater fra 0 til 17 % ved karsinoid og endokrine pancreastumorer (19). Enkelte studier har indikert at høydose SST-analogterapi kan være mer effektivt enn «normal» dosering, noe som pågående studier forhåpentligvis vil avklare (19). Ny kunnskap om hvordan SSTR-uttrykk reguleres vil være avgjørende for utvikling av behandlingsstrategier med formål å forsterke den antiproliferative effekten. Utviklingen av ikke-peptide SST-analoger vil på sikt muligens bidra til utvikling av orale preparater (11).

Isotopbehandling

I 1994 kom den første rapporten om vellykket behandling med radioaktivt merket (In¹¹¹) oktreotid (24). En positiv effekt er produsert i en rekke studier (19, 25). De siste årene har man prøvd å forbedre effekten ved å bytte ut Auger-elektronemitteren In¹¹¹ med høyenergi β-partikkelmitteren Y⁹⁰, og flere fase I-studier har vært utført, med til dels lovende resultater (26, 27). For tiden pågår

Tabell 6 Mekanismer bak antiproliferativ effekt av somatostatinanaloger

Indirekte	Hemmer frigjøring av vekststimulerende hormoner og vekstfaktorer Hemmer angiogenesen Hemmer visse immuncellefunksjoner
Direkte	Antagoniserer effekten av vekstfaktorer Virker cytotoxisk (induserer apoptose) Virker cytostatisk (stopper celledelingen)

fase 2-utprøving. Ferske eksperimentelle dyrestudier har også vist oppløftende resultat med andre isotoper, som ¹⁷⁷Lu (lavenergi β-partikkel) (28) og ¹⁵³Sm (mediumenergi β-emitterisotop) (29). I Norge er isotopbehandling foreløpig ikke satt i system som alternativ behandling ved f.eks. metastaserende karsinoid.

Genterapi

I adenokarsinom fra pancreas er det som nevnt påvist et spesifikt tap av SSTR2 (10). Det er nylig vist at overføring av genet som koder for SSTR2 kan føre til antitumoreffekt in vitro og i dyreforsøk (30). Mekanismen bak dette kan skyldes oppkomst av en autokrin negativ tilbakekoblingsløype («feedback loop»), oppregulering av p27 med påfølgende apoptose, samt en «naboeffekt» («bystander»-effekt, dvs. at også ikke-genmodifiserte kreftceller går til grunne) (23).

Fremtidsutsikter

Selv om det ennå ikke foreligger studier som viser økt overlevelse ved bruk av SST-analoger, er det ingen tvil om at behandling med disse signifikant har bedret livskvaliteten til mange pasienter med neuroendokrine gastroenteropankreatiske svulster. Ytterligere økt kunnskap omkring den funksjonelle rollen de ulike SSTR-subtypene spiller, hvordan vevsuttrykket blir regulert, samt utvikling av subtypespesifikke analoger, vil trolig åpne for nye behandlingsstrategier av svulster som uttrykker somatostatinreseptorer. På sikt vil subtypespesifikke analoger kunne kobles til ulike cytostatika eller isotoper, og en cocktail av slike analoger vil også være en interessant strategi. Videre vil en optimalisering av dagens behandlingsregimer, eventuelt i kombinasjon med andre behandlingsmodaliteter, og utvikling av nye depotpreparater stå sentralt i det videre arbeidet.

Litteratur

- Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 1973; 179: 77–9.
- Krulich L, Dhariwal AP, McCann SM. Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary in vitro. *Endocrinology* 1968; 83: 783–90.
- Meyerhof W. The elucidation of somatostatin receptor functions: a current view. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1998; 133: 55–108.
- Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinology* 1999; 20: 157–98.
- Yamada Y, Post SR, Wang K, Tager HS, Bell GI, Seino S. Cloning and functional characterization of a family of human and mouse somatostatin receptors expressed in brain, gastrointestinal tract, and kidney. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89: 251–5.
- Yamada Y, Reisine T, Law SF, Ihara Y, Kubota A, Kagimoto S et al. Somatostatin receptors, an expanding gene family: cloning and functional characterization of human SSTR3, a protein coupled to adenylyl cyclase. *Mol Endocrinology* 1992; 6: 2136–42.
- Yamada Y, Kagimoto S, Kubota A, Yasuda K, Masuda K, Someya Y et al. Cloning, functional expression and pharmacological characterization of a fourth (hSSTR4) and a fifth (hSSTR5) human somatostatin receptor subtype¹. *Biochem Biophys Res Communications* 1993; 195: 844–52.
- Fisher WE, Doran TA, Muscarella P II, Boros LG, Ellison EC, Schirmer WJ. Expression of somatostatin receptor subtype 1–5 genes in human pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 322–6.
- Öberg K. State of the art and future prospects in the management of neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med* 2000; 44: 3–12.
- Buscail L, Saint-Laurent N, Chastre E, Vailant J-C, Gespach C, Capella G et al. Loss of sst2 somatostatin receptor gene expression in human pancreatic and colorectal cancer. *Cancer Res* 1996; 56: 1823–7.
- Rohrer SP, Birzin ET, Mosley RT, Berk SC, Hutchins SM, Shen D-M et al. Rapid identification of subtype-selective agonists of the somatostatin receptor through combinatorial chemistry. *Science* 1998; 282: 737–40.
- Schena M, Sharon D, Davis RW, Brown PO. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science* 1995; 270: 467–70.
- Sandvik AK, Dimaline R, Brenna E, Waldum HL. Differential expression and regulation of SSTR2 messenger RNA in rat gastric antrum and corpus. *Am J Physiol* 1995; 269: G542–7.
- Klöppel G, Heitz U. Classification of normal and neoplastic neuroendocrine cells. *Ann NY Acad Sci* 1994; 733: 18–23.
- Norsk neuroendokrin tumor gruppe. Neuroendokrine tumorer; en veiledning til diagnostikk og behandling. I. Oslo: Arbeidsutvalget, Nasjonal interessegruppe for neuroendokrine svulster, 2000.
- Syversen U, Mignon M, Bonfils S, Kristensen A, Waldum HL. Chromogranin A and pancreastatin-like immunoreactivity in serum of gastrinoma patients. *Acta Oncologica* 1993; 32: 161–5.
- Bauer W, Briner U, Doepfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P et al. SMS 201–995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged actions. *Life Science* 1982; 31: 1133–40.
- Lamberts SWJ, van der Lely A-J, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N E J Medicine* 1996; 334: 246–54.
- Öberg K. Established clinical use of octreotide and lanreotide in oncology. *Chemotherapy* 2001; 47 (suppl 2): 40–53.
- Krenning EP, Bakker WH, Breeman WAP, Koper JW, Kooij PPM, Ausema L et al. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet* 1989; 1: 242–4.
- Krenning EP, Bakker WH, Kooij PPM, Breeman WAP, Oei HY, de Jong M et al. Somatostatin receptor scintigraphy with Indium-111-DTPA-D-Phe-1-Octreotide in man: metabolism, dosimetry and comparison with Iodine-123-Tyr-3-Octreotide. *J Nucl Med* 1992; 33: 652–8.
- Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WAP, Kooij PPM, Oei HY et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]- and [¹²³I-Tyr³]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 716–31.
- Slooter GD, Mearadji A, Breeman WAP, Marquet RL, de Jong M, Krenning EP et al. Somatostatin receptor imaging, therapy, and new strategies in patients with neuroendocrine tumours. *Br J Surg* 2001; 88: 31–40.
- Krenning EP, Kooij PP, Bakker WH, Breeman WA, Postema PT, Kwekkeboom DJ et al. Radiotherapy with a radiolabeled somatostatin analogue, [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreotide. A case history. *Ann NY Acad Sci* 1994; 733: 496–506.
- McCarthy KE, Woltering EA, Anthony LB. In situ radiotherapy with [¹¹¹In-pentetreotide]. State of the art and perspectives. *Q J Nucl Med* 2000; 44: 88–95.
- Otte A, Herrmann R, Heppeler A, Behe M, Jermann E, Powell P et al. Yttrium-90 DOTA-TOC: first clinical results. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 1439–47.
- Smith MC, Liu J, Chen T, Schran H, Yeh C-M, Jamar F et al. OctreoTherTM: ongoing early clinical development of a somatostatin-receptor-targeted radionuclide antineoplastic therapy. *Digestion* 2000; 62 (suppl 1): 69–72.
- de Jong M, Breeman WAP, Bernard BF, Bakker WH, Schaar M, van Gameren A et al. [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰Tyr³]octreotate for somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy. *Int J Cancer* 2001; 92: 628–33.
- Bugaj JE, Erion JL, Johnson MA, Schmidt MA, Srinivasan A. Radiotherapeutic efficacy of (153)Sm-CMDTPA-Tyr(3)-octreotate in tumor-bearing rats. *Nucl Med Biol* 2001; 28: 327–34.
- Rochaix P, Delesque N, Esteve J-P, Saint-Laurent N, Voigt J-J, Vaysse N et al. Gene therapy for pancreatic carcinoma: local and distant antitumor effects after somatostatin receptor *sst2* gene transfer. *Hum Gene Therapy* 1999; 10: 995–1008.

○

