

Received: 14.10.2019
Accepted: 27.03.2020
Published: 08.07.2020

Analogi somatostatyny w terapii nowotworów neuroendokrynych – wskazania, przeciwwskazania, objawy niepożądane

Somatostatin analogues in the therapy of neuroendocrine tumors: Indications, contraindications, side-effects

Beata Polowczyk, Marcin Kałużny, Marek Bolanowski

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Obecność receptorów somatostatyny (somatostatin receptors – SSTR) na komórkach nowotworów neuroendokrynych ma podstawowe znaczenie w planowaniu terapii. Dotyczy to szczególnie chorych, u których zabieg operacyjny okazał się nieskuteczny lub istnieją przeciwwskazania do jego przeprowadzenia. Zwiększoną ekspresję SSTR obserwowano w wielu nowotworach wywodzących się z układu neuroendokrynego. Wśród nich wyróżnia się m.in. gruczolaki przedniego płata przysadki wytwarzające w nadmiarze GH i prowadzące do rozwoju akromegalii, gruczolaki z komórek adrenokortykotropowych syntezujących autonomicznie ACTH doprowadzające do rozwoju ACTH-zależnego zespołu Cushinga (choroba Cushinga), a także gruczolaki przedniego płata przysadki z komórek tyreotropowych. Duża ekspresja tych receptorów została potwierdzona w guzach nabłonkowych pochodzenia neuroendokrynego w przewodzie pokarmowym, trzustce oraz płucach. Analogi somatostatyny, zwane także ligandami receptora somatostatyny, są skuteczne w leczeniu objawowym, umożliwiają kontrolę choroby, wykazują działanie antyproliferacyjne, a także hamują sekrecję hormonów i substancji biologicznie czynnych, a to zmniejsza śmiertelność wśród pacjentów i poprawia ich jakość życia. W terapii leki te są na ogół dobrze tolerowane i bezpieczne, a ich działanie przeciwnowotworowe zostało udowodnione zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo*. Analogi somatostatyny od wielu lat zajmują ważne miejsce w leczeniu nowotworów neuroendokrynych i wciąż są przedmiotem badań. Celem pracy jest przeanalizowanie w oparciu o dostępną literaturę wskazań terapeutycznych do stosowania analogów somatostatyny z uwzględnieniem przeciwwskazań do terapii oraz jej możliwych działań niepożądanych.

Słowa kluczowe:

analogi somatostatyny • gruczolaki przysadki • guzy neuroendokryne

Summary

The presence of somatostatin receptors (SSTRs) is crucial in planning the therapy of patients with neuroendocrine tumors. This applies especially to patients in whom surgery has proven unsuccessful or there are contraindications for it. Increased SSTR expression has been observed in many cancers originating in the neuroendocrine system. Among them we distinguish anterior pituitary adenomas producing GH in excess and leading to the development of acromegaly, adenocorticotrophic adenomas that autonomously synthesize ACTH, which leads

to the development of ACTH-dependent Cushing's syndrome (Cushing's disease), as well as adenomas of the anterior pituitary from thyrotropic cells. Rich expression of these receptors has been confirmed in epithelial tumors of neuroendocrine origin in the gastrointestinal tract, pancreas and lungs. Somatostatin analogues, also called somatostatin receptor ligands, are effective in symptomatic therapy; they enable disease control, exhibit anti-proliferative effects and allow hormonal balance, which reduces mortality among patients and improves their quality of life. The antitumor effect of somatostatin analogues has been proven in in vitro and in vivo studies. In therapy they are usually well tolerated and safe. For many years, somatostatin analogues have maintained an important place in the treatment of neuroendocrine tumors and are still the subject of many studies. The aim of the study is to analyze, based on available literature, therapeutic indications for the use of somatostatin analogues, taking into account contraindications for therapy and its possible side effects.

Keywords: somatostatin analogues • pituitary adenomas • neuroendocrine tumors

GICID 01.3001.0014.3056
DOI: 10.5604/01.3001.0014.3056
Word count: 7824
Tables: 1
Figures: –
References: 86

Adres autorki: Beata Polowczyk, Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wybrzeże Ludwika Pasteura 4, 50-367 Wrocław; e-mail: beata.polowczyk@gmail.com

Somatostatyna jest cyklicznym hormonem peptydowym, który działa regulatorowo w podwzgórzu, przednim płacie przysadki, układzie pokarmowym oraz wpływa na funkcje endo- i egzokrynne trzustki. Jej podstawowa czynność polega na hamowaniu wydzielania hormonu wzrostu (growth hormone – GH) z przedniego płata przysadki, ograniczaniu sekrecji hormonów przewodzących pokarmowego, kwasu solnego oraz soku trzustkowego. Zmniejsza ponadto kurczliwość pęcherzyka żółciowego, a w obrębie przewodów pokarmowych redukuje przepływ naczyniowy oraz spowalnia jego motorykę [34]. W ludzkich tkankach wyróżniono pięć podtypów receptorów somatostatyny (somatostatin receptor SSTR), każdy z nich uruchamia swoisty szlak enzymatyczny. Przez powiązanie liganda z receptorem obserwuje się spadek wytwarzania hormonów swoistych dla danej tkanki oraz bezpośrednie działanie antyproliferacyjne. Ma to kluczowe znaczenie w przypadku nowotworów wykazujących zwiększoną ekspresję receptorów somatostatyny i zostało wykorzystane w terapii. Receptorów tych można się spodziewać w nowotworach, które wywodzą się z komórek i tkanek zawierających je w stanach fizjologicznych. Taką sytuację stwierdza się najczęściej w gruczolakach przysadki wytwarzających hormon wzrostu (GH), hormon tyreotropowy (TSH) i hormon adrenokortykotropowy (ACTH), w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego oraz płuc. Zidentyfikowano ponadto SSTR w komórkach raka rdzeniastego tarczycy [35], a także raka wątrobowokomórkowego (hepatocellular carcinoma HCC) [49].

Ze względu na krótki okres półtrwania (poniżej 3 min) terapeutyczne stosowanie somatostatyny jest utrudnione. Problem ten rozwiązują syntetyczne analogi, które wykazują większą oporność na enzymy proteolityczne [26].

Pierwszym zsyntezowanym biologicznie stabilnym analogiem somatostatyny (somatostatin analogues SSA) był oktapeptyd oktreotydu wykazujący duże powinowactwo do receptorów typu 2 i 5 oraz znacznie słabsze do receptora typu 3 (tabela 1). Charakteryzuje się większym od somatostatyny potencjałem hamującym sekrecję hormonów bez występowania efektu „z odbicia”. Oktreotydu (Sandostatin®) podawany w kilku wstrzyknięciach dziennie, podskórnie bądź dożylnie, został zastosowany w leczeniu w 1988 r. W latach '90 XX w. na rynku pojawił się długo działający oktreotydu o wolnym czasie uwalniania (Sandostatin LAR®), który umożliwił aplikowanie leku domięśniowo jeden raz w miesiącu [26]. Trwają prace nad udoskonaleniem terapii i zmniejszeniem dyskomfortu związanego z iniekcją leku. Badaniom klinicznym poddano płynną postać oktreotydu *dépôt* umożliwiającą pacjentowi aplikację leku podskórnie lub domięśniowo za pomocą gotowej strzykawkę z igłą o małej średnicy; lek ten nie wymaga przechowywania w lodówce, jak oktreotydu LAR [52]. Opracowano również długo działający oktreotydu w postaci podskórnego implantu (do tej pory aplikowanego w okolicach górnej części ramienia), który umożliwia utrzymanie stałego stężenia leku nawet do 6 miesięcy od implantacji [9]. W trakcie badań klinicznych pozostaje doustna postać oktreotydu, do tej pory stosowana u pacjentów z akromegalią [54].

Tabela 1. Powinowactwo analogów somatostatyny do receptorów SSTR

Analog somatostatyny	Generacja	Powinowactwo do receptorów somatostatyny (SSTR)
Oktreotyd	I	SSTR 2>SSTR 5>SSTR3 brak powinowactwa: SSTR 1 oraz SSTR 4
Lanreotyd	I	SSTR 2>SSTR 5>SSTR3 brak powinowactwa: SSTR 1 oraz SSTR 4
Pasyreotyd	II	SSTR 5> SSTR2> SSTR3>SSTR1 brak powinowactwa do SSTR4

Innym analogiem somatostatyny, jaki pojawił się na rynku farmakologicznym był lanreotyd – cykliczny oktapeptyd o podobnej farmakospecyficyce co oktreotyd (tabela 1). W przeszłości stosowano lanreotyd do podawania domięśniowego co 14 dni, obecnie jest dostępny w postaci o przedłużonym działaniu lanreotyd Autogel (Somatuline Autogel®), który jest stosowany co 28–56 dni w głębokich wstrzyknięciach podskórnych lub domięśniowych [26, 75].

Nowe możliwości terapeutyczne stwarza analog somatostatyny II generacji – pasyreotyd. Jest ligandem dla czterech z pięciu receptorów somatostatyny, co zwiększa jego potencjał terapeutyczny (tabela 1). W porównaniu do analogów somatostatyny I generacji charakteryzuje się wysokim powinowactwem do receptora typu 1 (SSTR 1), sześciokrotnie większym powinowactwem do receptora typu 3 (SSTR 3), czterdziestokrotnie większym powinowactwem do receptora typu 5 (SSTR 5) oraz 2,5-krotnie mniejszym powinowactwem do receptora typu 2 (SSTR 2) [22]. Pasyreotyd występuje w dwóch postaciach: podskórnej wymagającej podaży dwa razy na dobę oraz długo działającej (LAR) umożliwiającej podanie domięśniowe jeden raz w miesiącu. Synteza pasyreotydu znacznie rozszerzyła możliwości terapeutyczne analogów [72].

Nadal trwają badania nad udoskonaleniem terapii SSA. Nowatorskim lekiem okazał się doustny niepeptydowy agonista receptorów somatostatyny typu 2, jego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania oceniane są obecnie u chorych z akromegalią [64]. Somatoprim – agonista receptorów SSTR2, SSTR4 oraz SSTR5 jest nadzieją w terapii pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej w związku z obserwowanym *in vitro* mniejszym wpływem na sekrecję insuliny [69].

ZASTOSOWANIE ANALOGÓW SOMATOSTATYNY

Akromegalia

Akromegalia jest rzadką chorobą ogólnoustrojową związaną z nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu po zakończeniu okresu wzrastania. Występuje z częstością 70 przypadków na 1 milion mieszkańców, rocznie stwierdza się 3–4 nowych zachorowań na 1 milion [6]. Najczęstszym źródłem hormonu wzrostu są gruczolaki

przysadki, w wyjątkowych przypadkach mogą nim być guzy ektopowe wytwarzające somatoliberynę (growth hormone releasing hormone, GHRH) [13].

Następstwem nadmiernego wydzielania GH jest rozwój zróżnicowanych powikłań pogarszających jakość życia i zwiększających śmiertelność. Należą do nich zaburzenia: metaboliczne (cukrzyca, dyslipidemia), sercowo-naczyniowe (kardiomiopatia, arytmia, nadciśnienie tętnicze), oddechowe (zespół bezdechu śródsewnego) czy nowotworowe. U pacjentów z akromegalią obserwuje się przerost tkanek miękkich, swoiste zmiany rysów twarzy, dłoni i stóp oraz hipertrofię organów wewnętrznych [13, 42].

Celem leczenia chorych z akromegalią jest przywrócenie komfortu oraz oczekiwanej długości życia przez normalizację IGF-1 do wartości odpowiednich do wieku i płci oraz obniżenie GH, a także doprowadzenie do ustąpienia objawów choroby [53].

Analogi somatostatyny umożliwiają osiągnięcie tego celu w przypadku nieskuteczności leczenia operacyjnego lub dyskwalifikacji od zabiegu. Są zalecane w terapii pierwszego rzutu przed interwencją chirurgiczną w grupie pacjentów z dużymi guzami przysadki, w przypadku których istnieje ryzyko niepowodzenia leczenia operacyjnego [6, 53].

O prawidłowej kontroli akromegalii podczas terapii analogami somatostatyny świadczy normalizacja IGF-1 zgodnie z wartościami referencyjnymi dla płci i wieku oraz spadek GH < 1 µg/L.

Analogi somatostatyny są ligandami receptorów znajdujących się na komórkach gruczolaków somatotropowych przysadki. Za ich pośrednictwem zmniejszają wytwarzanie GH i redukują objętość guza. Ich działanie zależy od liczby dostępnych SSTR [77]. Podanie następnych dawek nie doprowadza do desensytyzacji receptorów [52].

Metaanalizy dowodzą, że wstępna terapia oktreotydem redukuje masę guza w ciągu 3 miesięcy terapii nawet w 2/3 przypadków [31]. Wynika to nie tylko z obniżenia stężenia krążącego GH. Przypuszcza się, że leki te przez bezpośrednią aktywację receptorów umiejscowionych w komórkach gruczolaka oraz jego naczyniach doprowadzają do ich apoptozy i zahamowania angiogenezy [50, 78].

U tych pacjentów, u których w przebiegu długotrwałego nadmiaru hormonu wzrostu doszło do rozwoju kardiomiopatii przerostowej i dysfunkcji lewej komory, zastosowanie analogów somatostatyny zmniejsza hipertrofię lewej komory i normalizuje jej funkcję rozkurczową [2]. Poprawa wydolności serca jest nie tylko wynikiem obniżenia nadmiaru GH i IGF-1, ale również bezpośredniego wiązania liganda z SSTR komórek miokardium. Udowodniono bowiem obecność receptorów somatostatyny typu SSTR1, SSTR2, SSTR4, SSTR5 w kardiomiocytach oraz fibroblastach mięśnia sercowego. Przez wiązanie z odpowiednim receptorem analogi somatostatyny poprawiają wydolność serca, redukują masę lewej komory oraz polepszają jej funkcję rozkurczową. Po 3–6-miesięcznej terapii u pacjentów z rozpoznaną akromegalią i z powikłaniami sercowymi obserwowano poprawę zapisu EKG, ustąpienie arytmii nadkomorowych i komorowych oraz normalizację odcinka QT. Jest to niezwykle istotne, ponieważ w akromegalii zaburzenia sercowo-naczyniowe mogą być przyczyną zgonu nawet u co drugiego pacjenta [11].

Częstym problemem pacjentów z akromegalią są powikłania związane z rozwojem bezdechu śródśennego. Powstaje on wtórnie do obrzęku tkanek miękkich szyi, gardła i języka. W przypadku oktreotydu LAR w 6-miesięcznej terapii obserwowano zmniejszenie epizodów bezdechu śródśennego o 28–50%, co wiązano z redukcją obrzęku tkanek [37]. Uwzględniając korzystny profil działania analogów somatostatyny na układ sercowo-naczyniowy i na zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich, co wiąże się bezpośrednio z redukcją ryzyka okołoperacyjnego, są zalecane w wybranej grupie pacjentów przed interwencją chirurgiczną [33, 53]. Analogi somatostatyny poprawiają jakość życia chorych z akromegalią. Przewlekłe leczenie wiąże się z ustąpieniem dolegliwości subiektywnych, takich jak: nadmierna potliwość, bóle głowy czy parastezje [30].

Analogi somatostatyny I generacji – oktreotyd oraz lanreotyd – w badaniach wykazują podobną skuteczność kontroli objawów akromegalii [60, 81]. Dostępne publikacje wskazują na normalizację stężenia IGF-1 w surowicy podczas terapii u 40–75% pacjentów, leczenie jest skuteczniejsze w grupie chorych z lepszymi parametrami prognostycznymi przed rozpoczęciem terapii, np. płeć żeńska, starszy wiek oraz mniejsze wartości stężeń IGF-1 i GH w chwili rozpoznania [5, 26]. Badania dowodzą ponadto, że redukcja objawów występuje także u pacjentów, u których nie udało się osiągnąć całkowitej kontroli [13, 33]. Leczenie analogami somatostatyny I generacji powoduje redukcję objętości guza o 20–50% u około 1/3 pacjentów. W badaniu 99 chorych otrzymujących analogi somatostatyny u 44% stwierdzono redukcję objętości guza prawie o 50% [14].

Dawki analogów somatostatyny mogą być zwiększane przy niewystarczającej kontroli choroby. W badaniu klinicznym, opartym na 24-miesięcznej obserwacji 56 pacjentów ze świeżo wykrytą akromegalią udowodniono, że w wybranej grupie pacjentów opornych na

leczenie, zwiększenie dawki oktreotydu do 40 mg co 28 dni poprawia parametry oraz redukuje objętość guza. Wyższa dawka nie zwiększa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. U 25% młodych pacjentów z gruczolakami o dużej objętości, u których nie uzyskano poprawy po zastosowaniu dawki 30 mg co 28 dni, po zwiększeniu dawki oktreotydu LAR do 40 mg z zachowaniem podobnego odstępu czasowego, stwierdzono wyrównanie akromegalii i redukcję objętości guza [15]. Wyniki badania klinicznego HOSCAR nie potwierdziły takiej skuteczności dawki 40 mg oktreotydu LAR [16].

Doustna postać oktreotydu, oporna na działanie enzymów trawiennych, jest w trakcie badań klinicznych. W badaniu wieloośrodkowym III fazy u 98 ze 115 (65%) pacjentów z akromegalią, dotychczas dobrze kontrolowanych podczas parenteralnej terapii analogami somatostatyny, utrzymywało się prawidłowe wyrównanie hormonalne po zastosowaniu oktreotydu w postaci doustnej. W tej grupie 15% pacjentów zaprzestano terapii dojelitowej z powodu braku efektów [54].

O oporności na leczenie analogami somatostatyny I generacji świadczy brak kontroli choroby po 12 miesiącach terapii maksymalnymi dawkami. Wśród czynników oceniających prawdopodobieństwo skuteczności terapii wymienia się płeć i wiek pacjenta, rozmiar guza i stopień jego inwazyjności, stężenie IGF-1 oraz GH w chwili rozpoznania, cechy guza w MR (lepsze rokowanie w przypadku gruczolaków hipodensyjnych w obrazach T2 zależnych) oraz typ histologiczny nowotworu [20].

Analog somatostatyny II generacji – pasyreotyd – wykazuje większą skuteczność w akromegalii w porównaniu do lanreotydu czy oktreotydu w maksymalnych dawkach i może być skutecznie stosowany u chorych, u których nie działały analogi I generacji [29]. Te ostatnie mają preferencje do wiązania głównie z receptorem typu 2 (SSTR2), podczas gdy pasyreotyd wykazuje większe powinowactwo do pozostałych typów receptorów [51]. W badaniu head to head pasyreotyd w dawce 40 lub 60 mg co 28 dni był skuteczniejszy w obserwacji 12-miesięcznej u pacjentów leczonych z powodu akromegalii w porównaniu z oktreotydem w dawce 20 lub 30 mg podawanym domięśniowo [12]. Podobnie w badaniu III fazy dotyczącym pacjentów z niepełną kontrolą w akromegalii, w 6-miesięcznej obserwacji pasyreotyd w dawce 40 lub 60 mg wykazywał większą skuteczność w porównaniu do pacjentów leczonych oktreotydem LAR 30 lub lanreotydem 120 mg. Wszystkie preparaty były podawane w odstępach 28-dniowych [29].

Muhammad i wsp. porównywali skuteczność terapii pasyreotydem jako alternatywę dla pacjentów leczonych z powodu niewyrównanej akromegalii za pomocą analogów somatostatyny I generacji w połączeniu z pegwiosomantem. U pacjentów, u których poziom IGF-1 nie przekraczał górnej granicy normy ponad 1,2 razy zastosowano monoterapię pasyreotydem w dawce 60 mg. U tych chorych, u których górna granica normy dla IGF-1 była

przekroczona ponad 1,2 razy, zastosowano pasyreotyd 60 mg wraz z pegwisomantem (ten ostatni w zredukowanej dawce o 50%). U 73% chorych stwierdzono powrót IGF-1 do wartości referencyjnych po 24 tygodniach terapii, co świadczyło o skuteczności leczenia. Częstotliwość zachorowania na cukrzycę wzrosła jednak z wyjściowego 32,8% na 68,9% w obserwacji 24-tygodniowej [59].

Shimon i wsp. przeprowadzili retrospektywne wieloosrodkowe badanie, w którym porównywali skuteczność i bezpieczeństwo terapii pasyreotydem u pacjentów z akromegalią oporną na leczenie. W badaniu brało udział 32 pacjentów (20 mężczyzn), u których nie osiągnięto kontroli choroby rozumianej jako normalizację IGF-1 zgodnie z wartościami referencyjnymi dla płci i wieku oraz spadek GH < 1 µg/L. Wśród 28 osób rozpoznano makrogruczolaka przysadki. 30 pacjentów zostało poddanych leczeniu operacyjnemu, z czego pięciu miało uzupełniającą radioterapię. U wszystkich akromegalia była aktywna mimo leczenia analogami somatostatyny pierwszej generacji. Po zastosowaniu pasyreotydu (wyjściowa dawka 40 mg co 28 dni) stwierdzono wyrównanie IGF-1 u 53% pacjentów, co świadczyło o większej skuteczności pasyreotydu w porównaniu do klasycznych analogów somatostatyny. W grupie pacjentów leczonych pasyreotydem obserwowano wzrost odsetka hiperglikemii, która wystąpiła u 66% chorych [73].

Rekomendacje Acromegaly Consensus Group i opublikowane kryteria opracowane przez Melmeda i wsp. sytuują pasyreotyd w monoterapii – jako lek II rzutu w przypadku braku wyrównania akromegalii za pomocą analogów somatostatyny I generacji [53].

Warto zauważyć, że Coopman i Muhammad na podstawie dostępnych publikacji oraz doświadczenia własnego zastrzegają przytoczone kryteria stosowania pasyreotydu w terapii akromegalii. Rekomendują pasyreotyd jako lek II rzutu w monoterapii u wybranej grupy chorych, zalecając w większości przypadków jako terapię II rzutu połączenie analogów I generacji z antagonistą receptora GH (pegwisomant). Pasyreotyd w monoterapii jest zalecany u młodych pacjentów (< 40 r.ż.), u których stwierdzono wzrost guza mimo terapii analogami somatostatyny I generacji lub podczas stosowania pegwisomantu. Ponadto lek ten jest zalecany u pacjentów z przewlekłym bólem głowy, którzy nie osiągają poprawy w trakcie terapii analogami somatostatyny I generacji lub u których występują powikłania z powodu terapii antagonistą receptora GH. W leczeniu III rzutu zalecono łączną terapię pasyreotydem z pegwisomantem u chorych bez wyrównania choroby w trakcie leczenia analogami I generacji i pegwisomantem [17].

Dotąd zakładano, że w ewaluacji skutków leczenia analogami somatostatyny nie musi się wykonywać testu doustnego obciążenia 75 g glukozą (oral glucose tolerance test, OGTT). Soborg i wsp. ocenili przydatność OGTT w oszacowaniu wyrównania akromegalii u pacjentów podczas farmakoterapii SSA. Porównywali

chorych w remisji po skutecznej interwencji chirurgicznej z pacjentami leczonymi analogami somatostatyny. Zauważają, że u tych ostatnich wysokie stężenie GH przy współistniejącym prawidłowym stężeniu IGF-1 może świadczyć o nieprawidłowej kontroli choroby. W teście doustnego obciążenia glukozą u chorych leczonych SSA obserwowano brak adekwatnego spadku GH, a to nie występowało u pacjentów w remisji po leczeniu chirurgicznym. W obu grupach wyjściowe oznaczenia hormonów były porównywalne [10].

Tyreotropinoma

Tyreotropinoma to rzadko występujące guzy przysadki, które wydzielają tyreotropinę (TSH) i wywołują objawy nadczynności tarczycy przy prawidłowych lub zwiększonych wartościach TSH. Częstotliwość ich występowania to 1 przypadek na 1 milion populacji, co stanowi niewielki odsetek wszystkich gruczolaków przysadki [41]. W guzach tych stwierdzono zwiększoną ekspresję receptorów somatostatyny (szczególnie SSTR2, SSTR3 i SSTR5) [84]. Terapia analogami w przypadku tych nowotworów powoduje spadek sekrecji TSH, podjednostki alfa oraz hormonów tarczycy z ustąpieniem objawów nadczynności tarczycy. Zauważono ponadto redukcję objętości guza [70]. Długo działające analogi somatostatyny są zalecanymi lekami w przypadku guzów tyreotropowych po nieskutecznej interwencji chirurgicznej i/lub radioterapii [36].

Kortykotropinoma

Kortykotropinoma jest gruczolakiem przedniego płata przysadki wytwarzającym w nadmiarze ACTH. Jest przyczyną rozwoju zależnego od ACTH zespołu Cushinga. Powikłania w postaci: cukrzycy, zaburzeń lipidowych, nadciśnienia tętniczego oraz swoistej dla tej choroby redystrybucji tkanki tłuszczowej prowadzą do pogorszenia jakości życia, wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego i zwiększonej śmiertelności. Celem terapii jest: normalizacja stężenia kortyzolu, wyrównanie zaburzeń metabolicznych i przywrócenie populacyjnej długości życia. Leczeniem z wyboru w tej grupie pacjentów jest resekcja gruczolaka przysadki, interwencja chirurgiczna prowadzi do remisji u około 75% pacjentów [62]. U chorych, u których nie osiągnięto wyleczenia po zabiegu operacyjnym bądź nastąpił nawrót choroby, udowodniono terapeutyczne działanie analogu II generacji – pasyreotydu [38].

Do randomizowanego badania z podwójnie ślełą próbą zakwalifikowano 162 chorych z przetrwałą chorobą Cushinga lub jej nawrotem, a także z chorobą rozpoznaną *de novo*. 16 badanych otrzymywało pasyreotyd przez 5 lat. Średni spadek stężenia wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu (DZM) wyniósł 82,6% oraz 81,8% w okresie odpowiednio 12 oraz 60 miesięcy. U 11 chorych wydalanie kortyzolu w DZM nie przekraczało wartości referencyjnych po 60 miesiącach terapii, utrzymywała się też poprawa kliniczna objawów. Z działań niepożądanych u 15 spośród 16 chorych rozwinęła się hiperglikemia. Oprócz wspomnianego powikłania inne

działania niepożądane, takie jak bradykardia czy kamica dróg żółciowych wystąpiły w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii. Długotrwałe leczenie nie wiązało się z pogłębieniem ciężkości powikłań [66].

Do wielośrodkowego międzynarodowego badania III fazy dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pasyreotydu podawanego podskórnie dwa razy na dobę zakwalifikowano 104 pacjentów (84 kobiety). Średni czas leczenia wynosił 25,1 tygodni. Badanie ukończyło 40 chorych (38,5%). Najczęstszą przyczyną odstąpienia od leczenia był brak efektu terapeutycznego (25,0%) oraz zdarzenia niepożądane (19,2%). Po 12, 24 i 48 tygodniach leczenia odpowiednio 54,5, 47,8 oraz 42,9% pacjentów osiągnęło normalizację kortyzolu w dobowej zbiorce moczu, uzyskując jednocześnie ustąpienie objawów klinicznych oraz poprawę komfortu życia [25].

W trakcie terapii pasyreotydem obserwowano kliniczne korzyści z leczenia także u tych pacjentów, u których nie uzyskano pełnej kontroli hormonalnej. Stwierdzono bowiem poprawę wartości ciśnienia tętniczego, masy ciała, BMI oraz obwodu talii [68]. Pasyreotyd obecnie jest rekomendowany w terapii choroby Cushinga u pacjentów po nieskutecznym leczeniu operacyjnym [25]. Udowodniono, że jego stosowanie nie tylko umożliwia kontrolę objawów klinicznych i biochemicznych, prowadzi także do redukcji objętości guza [46], zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe [1].

Długo działające analogi somatostatyny I generacji nie są skuteczne w ACTH-zależnych gruczolakach przysadki, co można wytłumaczyć dominującą obecnością na komórkach kortykotropinoma receptorów somatostatyny typu 5 (SSTR 5). Warto jednak zauważyć, że w niektórych przypadkach zespołu Nelsona oraz u niektórych pacjentów z zespołem Cushinga w przebiegu nowotworu neuroendokrynnego (NEN) wytwarzającego ACTH lub kortyzol, oktreotyd, podobnie jak pasyreotyd, wykazuje działanie terapeutyczne [21].

Prolaktynoma

Guzy prolaktynowy jest najczęstszym gruczolakiem przedniego płata przysadki, który składa się z komórek laktotropowych wydzielających w nadmiarze prolaktynę, co klinicznie objawia się hipogonadyzmem. Złotym standardem postępowania w tego rodzaju gruczolakach jest zastosowanie agonistów receptorów dopaminowych. U ponad 90% pacjentów normalizuje to stężenia prolaktyny, ustępują objawy kliniczne, występuje stabilizacja, a nawet redukcja objętości guza. W niewielkim odsetku przypadków (10%) obserwowano oporność na wspomnianą terapię lub jej nietolerancję z agresywnym wzrostem gruczolaka. W guzach prolaktynowych są obecne receptory SSTR 2 oraz SSTR 5, przy czym to SSTR 5 ma kluczowe znaczenie w regulacji sekrecji prolaktyny [74]. Analogi somatostatyny I generacji nie są skuteczne w terapii *prolaktynoma*,

choć jest kilka doniesień o ich dobrym działaniu w połączeniu z kabergoliną [28, 82]. Pasyreotyd, jako lek o powinowactwie do wielu receptorów SSTR z preferencją do receptorów typu 5, wykazuje skuteczność w terapii opornych *prolaktynoma*. W literaturze opisano przypadki pacjentów z agresywnymi guzami prolaktynowymi, opornymi na wszystkie dostępne preparaty agonistów dopaminy, u których nie uzyskano poprawy po interwencji chirurgicznej. Chorzy ci w trakcie leczenia pasyreotydem uzyskali normalizację stężeń prolaktyny z ustąpieniem objawów klinicznych i remisją choroby [18, 47].

Wykorzystując współwystępowanie receptorów somatostatyny i dopaminowych (D2) w wybranych nowotworach endokrynnych, zsyntezowano nowy lek dopastatynę. Jest to chimeryczny agonista receptorów SSTR2 oraz D2, który wykazuje mniejsze powinowactwo względem receptorów SSTR5. Trwają prace nad wykorzystaniem leku w terapii gruczolaków przysadki oraz nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego [67].

GUZY PRZYSADKI NIECZYNNIE HORMONALNE

Nieczynne hormonalnie guzy przysadki są bogate w receptory somatostatyny. Najczęstszym typem receptora, rozpoznawanym w gruczolakach niewydzielających przysadki (non functioning pituitary adenomas NFPA), są SSTR3, w mniejszym stopniu SSTR2, a receptory SSTR1, SSTR 4 oraz SSTR 5 wykrywano tylko w nielicznych guzach [76]. Znajomość ekspresji poszczególnych receptorów otwiera możliwości terapeutyczne zastosowania analogów somatostatyny w NFPA. W badaniu 25 pacjentów z nieczynnym hormonalnie gruczolakiem przysadki, w którym za pomocą scyntygrafii potwierdzono obecność receptorów somatostatyny, zastosowano oktreotyd LAR 20 mg lub lanreotyd 120 mg co 4 tygodnie. Pacjentów podzielono na dwie grupy: 8 chorych, u których terapia analogami somatostatyny była leczeniem pierwszego rzutu oraz 17 pacjentów poddanych interwencji chirurgicznej przed zastosowaniem farmakoterapii. W badaniu oceniano stan kliniczny chorych, zmiany w rozmiarze guza oraz pola widzenia i działania niepożądane terapii. W 70% przypadków stwierdzono ustąpienie bólów głowy i poprawę samopoczucia. Stabilizację rozmiarów guza odnotowano w 60% przypadków, redukcję jego objętości – tylko w grupie poddanej interwencji chirurgicznej. Progresję rozmiarów guza stwierdzono w obu grupach z częstotliwością 25% [86]. W prospektywnym badaniu 39 pacjentów z NFPA, leczonych oktreotydem LAR przez ponad 12 miesięcy, nie uzyskano obiecujących wyników terapii. U 26 pacjentów (19%) stwierdzono wzrost objętości guza, a pole widzenia jak i funkcja przysadki nie uległy zmianie [27]. Obecnie analogi somatostatyny nie są rekomendowane w leczeniu nieczynnych hormonalnie guzów przysadki. Jednak, uwzględniając profil najczęściej wykrywanych receptorów somatostatyny w tych guzach, pasyreotyd może się okazać alternatywą w ich leczeniu [85].

GEP NET (GASTROENTEROPANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS) – GUZY NEUROENDOKRYNNE PRZEWODU POKARMOWEGO

Wysoko zróżnicowane nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego (NET) są rzadką heterogenną grupą nowotworów, które pochodzą z komórek układu neuroendokrynnego rozproszonego w przewodzie pokarmowym i trzustce. Wyróżnia się wśród nich NET nieczynne hormonalnie oraz nowotwory syntezujące hormony i aminy biogenne. Te ostatnie biorą nazwę od substancji endokrynnych, które wytwarzają – są to m.in. rakowiaki, *insulinoma*, *gastrinoma*, *glukagonoma* oraz VIP-oma. Guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego oraz guzy neuroendokrynne trzustki mają podobną budowę histologiczną, chociaż różnią się patogenetycznie, biologicznie oraz odpowiedzią na terapię [63, 65].

Leczeniem z wyboru w guzach neuroendokrynnych przewodu pokarmowego jest resekcja chirurgiczna. Analogi somatostatyny znalazły szerokie zastosowanie w guzach neuroendokrynnych, u których terapia chirurgiczna jest nieskuteczna lub niezalecana. Dotyczy to wysoko zróżnicowanych objawowych i bezobjawowych guzów przewodu pokarmowego zarówno w chorobie stabilnej, jak i postępującej. W *insulinoma* receptory somatostatyny prezentowane są u około 70% guzów, dlatego nie we wszystkich przypadkach tych nowotworów można się spodziewać odpowiedzi na leczenie analogami [4, 41].

Analogi somatostatyny w układzie pokarmowym mają działanie wielokierunkowe: hamują funkcję egzo- i endokrynną trzustki, ograniczają sekrecję hormonów jelitowych, zmniejszają motorykę oraz wchłanianie w przewodzie pokarmowym, redukują przepływ krwi w naczyniach trzewnych oraz ograniczają wzrost i różnicowanie tkanek. Skutkiem ich działania jest kontrola objawów klinicznych spowodowanych sekrecją hormonów i amin biogennych, stabilizacja i ograniczenie progresji choroby [19, 55, 65].

Pierwsze badanie dotyczące oktreotydu (podawanego podskórnie trzy razy na dobę) w terapii zespołu rakowiaka obejmowało grupę 25 pacjentów. Kontrola objawów (zaczernienie, biegunka) oraz zmniejszenie o ponad 50% wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego w dobowej zbiórce moczu osiągnięto odpowiednio u 88% oraz 72% pacjentów [43]. Na podstawie publikacji z lat 1986–2004, dotyczących skuteczności terapii oktreotydem w GEP-NET, stwierdzono ustąpienie objawów chorobowych – biegunek oraz zaczernienia twarzy u około 70% pacjentów. Podobną skuteczność działania wykazywał lanreotyd, powodując ustąpienie wspomnianych dolegliwości u 80% chorych. Analogi somatostatyny są leczeniem z wyboru przełomu zespołu rakowiaka [55].

Pasyreotyd jest skuteczny w kontroli objawów chorobowych GEP-NET. W badaniu wieloośrodkowym II fazy u 44 pacjentów, u których nie ustąpiły dolegliwości (biegunki oraz zaczernienia twarzy) w trakcie terapii oktreoty-

dem LAR, u 27% chorych, u których zastosowano pasyreotyd, stwierdzono poprawę [44]. W badaniu III fazy pasyreotyd LAR oraz oktreotyd LAR w maksymalnych dawkach wykazywały podobną skuteczność w kontroli objawów u pacjentów z GEP-NET [83].

W 2009 r. opublikowano wyniki badania PROMID, pierwszego prospektywnego badania z podwójnie ślepą próbą, w którym udowodniono antyproliferacyjną skuteczność oktreotydu LAR u chorych z NET typu midgut. W badaniu tym wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji guza u chorych leczonych oktreotydem LAR. Odpowiedź była podobna w przypadku guzów aktywnych i nieaktywnych wydzielnicy [71]. W randomizowanym badaniu CLARINET z 2014 r., oceniającym działanie lanreotydu u pacjentów z nieczynnymi hormonalnie guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się z trzustki oraz środkowego i tylnego prajelita lub z nieznanym umiejscowieniem, udowodniono działanie antyproliferacyjne analogów somatostatyny niezależnie od stopnia zajęcia wątroby [7]. Obecnie dopuszczono użycie analogów somatostatyny u pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem neuroendokrynnym o nieznanym punkcie wyjścia w celu opóźnienia progresji choroby [65]. Możliwość znakowania izotopami promieniotwórczymi analogów somatostatyny umożliwiła rozwój terapii izotopowej GEP-NET. Jest to terapia zalecana u chorych, u których nie osiągnięto wyrównania choroby mimo terapii standardowymi SSA [45].

ANALOGI SOMATOSTATYNY – INNE ZASTOSOWANIA I PERSPEKTYWY

Analogi somatostatyny mają ugruntowaną pozycję w terapii zaburzeń gastroenterologicznych. Są stosowane w celu łagodzenia objawów zespołu poposiłkowego (dumping syndrome), który występuje u pacjentów po operacjach górnego odcinka przewodu pokarmowego [56]. Oktreotyd umożliwia ponadto opanowanie biegunek sekrecyjnych u pacjentów z infekcją ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) oraz poddanych chemioterapii (wskazanie pozarejestrycyjne). Jest również zarejestrowany do stosowania w krwawieniach z żyłaków przełyku – wykazano jego skuteczność w tamowaniu krwawienia oraz w angiodysplazji przewodu pokarmowego [57]. Wciąż trwają rozważania nad zastosowaniem analogów somatostatyny w ostrych zapaleniach trzustki w prewencji po zabiegach endoskopowej cholangiopancreatografii wstecznej oraz w przetokach trzustkowych, jakkolwiek wyniki badań nadal pozostają niejednoznaczne. Metaanalizy sugerują wpływ analogów somatostatyny na redukcję powikłań po interwencjach zabiegowych w obrębie trzustki. Wraz z odkryciem receptorów SSTR2 na komórkach raka wątrobowokomórkowego (hepatocellular carcinoma, HCC) uwzględniono pasyreotyd w terapii paliatywnej II rzutu u pacjentów z HCC [24]. Udowodniono korzystne działanie analogów somatostatynyw allodyni i hiperalgezji. Trwają ponadto badania nad zastosowaniem SSA w terapii orbitopatii tarczycowej [3].

OBJAWY NIEPOŻĄDANE I PRZECIWWSKAZANIA

Do najczęstszych powikłań leczenia analogami somatostatyny należą dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (63,3–83%), wśród których najpowszechniejsza jest biegunka (38,9–51%). Do rzadziej spotykanych należą nudności i wymioty oraz bóle brzucha. Wspomniane objawy są zwykle przemijające i zmniejszają się wraz z kontynuacją terapii [26, 29, 61].

Zastój żółci z kamicą żółciową włącznie opisywano u 2–27% pacjentów [8, 32]. Patomechanizm rozwoju kamicy pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych u chorych leczonych analogami somatostatyny jest skutkiem zahamowania sekrecji cholecystokininy odpowiedzialnej za czynność skurczową pęcherzyka żółciowego i zwieracza Oddiego [48, 58]. Dodatkowy wpływ litogenny jest spowodowany opóźnieniem pasażu jelitowego, które powoduje wzrost liczby kolonii bakterii beztlenowych w drogach pokarmowych oraz zaburza proporcje kwasów deoksycholowych. Opisywano również zwiększenie aktywności 7 α -dehydroksylazy cholesterolowej, enzymu inicjującego biosyntezę kwasów żółciowych w wątrobie [39, 79, 80]. Wskazana jest okresowa kontrola ultrasonograficzna pacjentów leczonych analogami somatostatyny pod kątem rozwoju kamicy żółciowej, szczególnie gdy czas stosowanej terapii przekracza 12 miesięcy [58].

Wpływ analogów somatostatyny na komórki endokryjne trzustki polega na hamowaniu sekrecji glukagonu i insuliny, mogą one *per se* zaburzać homeostazę węglowodanową. Komórki alfa trzustki wytwarzające glukagon obfitują w receptory SSTR 2, komórki beta trzustki odpowiedzialne za syntezę i sekrecję insuliny są bogate zarówno w receptory SSTR 2 jak i SSTR5. Skutek jaki wywołują analogi somatostatyny na komórki endokryjne trzustki różni się więc w zależności od generacji leku. Oktreotyd i lanreotyd wykazują ponad 2-krotnie większe powinowactwo do receptorów SSTR 2 od pasyreotydu, podczas gdy ten ostatni wykazuje ponad 40-krotnie większe powinowactwo do receptora SSTR 5. Tłumaczy to znaczne dysproporcje w zachowaniu homeostazy w układzie insulina-glukagon w przypadku poszczególnych analogów. Warto nadmienić, że pasyreotyd, oprócz ograniczenia sekrecji insuliny, wykazuje również hamujący wpływ na układ inkretynowy. W czasie terapii pasyreotydem nieprawidłowości w gospodarce węglowodanowej są częściej stwierdzane i wykazują większy stopień nasilenia. W 2014 r. w dwóch randomizowanych, międzynarodowych badaniach III fazy z podwójnie ślepą próbą obserwowano częstsze przypadki hiperglikemii wśród pacjentów z akromegalią i chorobą Cushinga leczonych pasyreotydem w porównaniu do leczonych analogami I generacji. U pacjentów kwalifikowanych do terapii analogami somatostatyny i poddanych leczeniu wskazana jest kontrola gospodarki węglowodanowej. Pacjentom leczonym pasyreotydem zaleca się ocenę glikemii i w przypadku jej zaburzeń optymalizację terapii jeszcze przed zastosowaniem preparatu, a w czasie terapii częste monitorowanie glikemii, zwłaszcza w pierwszych miesiącach jego stosowania i po każdej modyfikacji dawki [23, 25, 32, 59].

Wskazane jest także monitorowanie funkcji tarczycy. U niewielkiego odsetka chorych obserwowano bowiem zaburzenia sekrecji TSH w trakcie terapii analogami. Osoby leczone pasyreotydem wymagają kontroli wydolności osi adrenokortykotropowej – w tej grupie chorych rozpoznawano niewydolność kory nadnerczy oraz zmniejszenie wydzielania kortyzolu wymagającą modyfikacji dawki lub rezygnacji z tej postaci terapii [25]. Wśród pozostałych możliwych działań niepożądanych obserwowano bóle głowy (30%), zawroty głowy i łysienie (alopecia 2–18%). Niezwykle rzadkim powikłaniem jest niedobór witaminy B12. Osoby leczone analogami somatostatyny wymagają okresowej kontroli rytmu serca oraz ciśnienia tętniczego. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ze strony układu sercowo-naczyniowego jest bowiem bradykardia, wydłużenie odcinka QT (głównie w terapii pasyreotydem), a także wzrost parametrów ciśnienia tętniczego. W celu redukcji ryzyka arytmii w trakcie leczenia analogiem II generacji zaleca się monitorowanie równowagi elektrolitowej oraz korektę jej ewentualnych zaburzeń [25]. Pacjenci w czasie terapii pasyreotydem wymagają ponadto okresowej kontroli aktywności enzymów wątrobowych (regularne kontrole w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia). W razie niewydolności wątroby w stopniu B wg Child-Pugha wskazana jest redukcja dawki leku, a w stopniu C wg Child-Pugha – rezygnacja z leczenia.

Kontrolując bezpieczeństwo stosowania analogów somatostatyny, należy zwrócić uwagę na konieczność dostosowywania dawek w szczególnych grupach pacjentów. W przypadku oktreotydu dotyczy to chorych z rozpoznaną marskością wątroby oraz niewydolnością nerek w okresie dializoterapii. Dane na temat bezpieczeństwa stosowania oktreotydu w ciąży są ograniczone. Wiadomo, że przenika on przez łożysko i jest wykrywany u noworodków po porodzie. U kobiet z akromegalią stosujących oktreotyd o krótkim okresie półtrwania nie stwierdzono malformacji płodu. Oktreotyd jest wydzielany z mlekiem matki, brak danych na temat jego bezpiecznego stosowania u kobiet karmiących piersią. Lanreotyd wymaga redukcji dawki u chorych z uszkodzeniem czynności wątroby i niewydolnością nerek w stopniu umiarkowanym oraz ciężkim. Zarówno lanreotyd, jak i pasyreotyd nie są zalecane do stosowania u kobiet w ciąży oraz karmiących piersią.

PODSUMOWANIE

Analogi somatostatyny są bezpieczną i skuteczną metodą zwalczania nowotworów neuroendokrynnych. Mają ugruntowaną pozycję w terapii przewlekłej, łagodzą objawy chorobowe, redukują objętość guza oraz zmniejszają stopień sekrecji poszczególnych hormonów, przyczyniając się do poprawy jakości życia i wydłużenia czasu przeżycia pacjentów. Znalazły zastosowanie w wybranych gruczolakach przysadki, wysoko zróżnicowanych nowotworach neuroendokrynnych przewodu pokarmowego i pozostają wciąż obiektem badań, otwierając nowe możliwości terapeutyczne w licznych działach medycyny.

PIŚMIENICTWO

- [1] Albani A., Ferrau F., Ciresi A., Pivonello R., Scaroni C., Iacuanello D., Zilio M., Guarnotta V., Alibrandi A., Messina E., Boscaro M., Giordano C., Colao A., Cannavo S.: Pasireotide treatment reduces cardiometabolic risk in Cushing's disease patients: An Italian, multicenter study. *Endocrine*, 2018; 61: 118–124
- [2] Auriemma R.S., Grasso L.F., Galdiero M., Galderisi M., Pivonello C., Simeoli C., de Martino M.C., Ferrigno R., Negri M., de Angelis C., Pivonello R., Colao A.: Effects of long-term combined treatment with somatostatin analogues and pegvisomant on cardiac structure and performance in acromegaly. *Endocrine*, 2017; 55: 872–884
- [3] Bartalena L., Marcocci C., Pinchera A.: Somatostatin analogs for Graves' ophthalmopathy: Do they bounce off like a rubber bullet? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 5908–5909
- [4] Bertherat J., Tenenbaum F., Perlemonne K., Videau C., Alberini J.L., Richard B., Dousset B., Bertagna X., Epelbaum J.: Somatostatin receptors 2 and 5 are the major somatostatin receptors in insulinomas: An *in vivo* and *in vitro* study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 5353–5360
- [5] Bevan J.S., Atkin S.L., Atkinson A.B., Bouloux P.M., Hanna F., Harris P.E., James R.A., McConnell M., Roberts G.A., Scanlon M.F., Stewart P.M., Teasdale E., Turner H.E., Wass J.A., Wardlaw J.M.: Primary medical therapy for acromegaly: An open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-1, and tumor size. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 4554–4563
- [6] Bolanowski M., Ruchala M., Zgliczyński W., Kos-Kudła B., Hubalewska-Dydejczyk A., Lewiński A.: Diagnostics and treatment of acromegaly – updated recommendations of the Polish Society of Endocrinology. *Endokrynol. Pol.*, 2019; 70: 2–18
- [7] Caplin M.E., Pavel M., Cwikła J.B., Phan A.T., Raderer M., Sedláčková E., Cadiot G., Wolin E.M., Capdevila J., Wall L., Rindi G., Langley A., Martinez S., Gomez-Panzani E., Ruzsiewicz P. i wsp.: Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: The CLARINET open-label extension study. *Endocr. Relat. Cancer*, 2016; 23: 191–199
- [8] Chakravarty A.A., Ajmani A., Manchanda S., Kulshreshtha B., Chopra S.: Incidence of gall stone formation in acromegalic patients on octreotide therapy. *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 2012; 16: 406–408
- [9] Chieffo C., Cook D., Xiang Q., Frohman L.A.: Efficacy and safety of an octreotide implant in the treatment of patients with acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013; 98: 4047–4054
- [10] Christiansen Arlien-Søborg M., Trolle C., Alvarson E., Bæk A., Dal J., Jørgensen J.O.: Biochemical assessment of disease control in acromegaly: Reappraisal of the glucose suppression test in somatostatin analogue (SA) treated patients. *Endocrine*, 2017; 56: 589–594
- [11] Colao A.: Improvement of cardiac parameters in patients with acromegaly treated with medical therapies. *Pituitary*, 2012; 15: 50–58
- [12] Colao A., Bronstein M.D., Freda P., Gu F., Shen C.C., Gadelha M., Fleseriu M., van der Lely A.J., Farrall A.J., Hermosillo Reséndiz K., Ruffin M., Chen Y., Sheppard M., Pasireotide C2305 Study Group: Pasireotide versus octreotide in acromegaly: A head-to-head superiority study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014; 99: 791–799
- [13] Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G.: Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr. Rev.*, 2004; 25: 102–152
- [14] Colao A., Pivonello R., Auriemma R.S., Briganti F., Galdiero M., Tortora F., Caranci F., Cirillo S., Lombardi G.: Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogs in acromegaly: A prospective study in 99 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91: 2112–2118
- [15] Colao A., Pivonello R., Auriemma S.R., Galdiero M., Savastano S., Lombardi G.: Beneficial effect of dose escalation of octreotide-LAR as first-line therapy in patients with acromegaly. *Eur. J. Endocrinol.*, 2007; 157: 579–587
- [16] Colao A., Zgliczyński W., Komorowski J., Kos-Kudła B., Tabarin A., Kerlan V., Minuto F.M., Scaroni C., Bolanowski M.: Efficacy and safety of high-dose long-acting repeatable octreotide as monotherapy or in combination with pegvisomant or cabergoline in patients with acromegaly not adequately controlled by conventional regimens: Results of an open-label, multicentre study. *Endokrynol. Pol.*, 2019; 70: 305–312
- [17] Coopmans E.C., Muhammad A., van der Lely A.J., Janssen J.A., Neggers S.J.: How to position pasireotide LAR treatment in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2019; 104: 1978–1988
- [18] Coopmans E.C., Van Meyel S.W., Pieterman K.J., van Ipenburg J.A., Hofland L., Donga E., Daly A.F., Beckers A., van der Lely A.J., Neggers S.J.: Excellent response to pasireotide therapy in an aggressive and dopamine-resistant prolactinoma. *Eur. J. Endocrinol.*, 2019; 181: K21–K27
- [19] Costa F., Gumz B.: Octreotide – a review of its use in treating neuroendocrine tumours. *Eur. Endocrinol.*, 2014; 10: 70–74
- [20] Cuevas-Ramos D., Fleseriu M.: Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. *J. Mol. Endocrinol.*, 2014; 52: R223–R240
- [21] Daniel E., Debono M., Caunt S., Girio-Fragkoulakis C., Walters S.J., Akker S.A., Grossman A.B., Trainer P.J., Newell-Price J.: A prospective longitudinal study of pasireotide in Nelson's syndrome. *Pituitary*, 2018; 21: 247–255
- [22] Feelders R.A., de Herder W.W., Uitterlinden P., Poon K.W., Boerlin V., Lewis I., Krahnke T., Hofland L.J., Lamberts S.W., van der Hoek J., van der Lelij A.J.: The somatostatin analogue SOM230, compared with octreotide, induces differential effects in several metabolic pathways in acromegalic patients. *Clin. Endocrinol.*, 2005; 63: 176–184
- [23] Ferrau F., Albani A., Ciresi A., Giordano C., Cannavo S.: Diabetes secondary to acromegaly: Physiopathology, clinical features and effects of treatment. *Front. Endocrinol.*, 2018; 9: 358
- [24] Feun L.G., Wangpaichitr M., Li Y.Y., Kwon D., Richman S.P., Hosen P.J., Savaraj N.: Phase II trial of SOM230 (pasireotide LAR) in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J. Hepatocell. Carcinoma*, 2018; 5: 9–15
- [25] Fleseriu M., Iweha C., Salgado L., Mazzuco T.L., Campigotto F., Maamari R., Limumpornpetch P.: Safety and efficacy of subcutaneous pasireotide in patients with Cushing's disease: Results from an open-label, multicenter, single-arm, multinational, expanded-access study. *Front. Endocrinol.*, 2019; 10: 436
- [26] Freda P.U.: Somatostatin analogs in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 3013–3018
- [27] Fusco A., Giampietro A., Bianchi A., Cimino V., Lugli F., Piacentini S., Lorusso M., Tofani A., Perotti G., Lauriola L., Anile C., Maira G., Pontecorvi A., De Marinis L.: Treatment with octreotide LAR in clinically non-functioning pituitary adenoma: Results from a case-control study. *Pituitary*, 2012; 15: 571–578
- [28] Fusco A., Lugli F., Sacco E., Tilaro L., Bianchi A., Angelini F., Tofani A., Barini A., Lauriola L., Maira G., Pontecorvi A., de Marinis L.: Efficacy of the combined cabergoline and octreotide treatment in a case of a dopamine-agonist resistant macroprolactinoma. *Pituitary*, 2011; 14: 351–357
- [29] Gadelha M.R., Bronstein M.D., Brue T., Coculescu M., Fleseriu M., Guitelman M., Pronin V., Raverot G., Shimon I., Lievre K.K., Fleck J., Aout M., Pedroncelli A.M., Colao A., Pasireotide C2402 Study Group: Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): A randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2014; 2: 875–884

- [30] Gadelha M.R., Wildemberg L.E., Bronstein M.D., Gatto F., Ferone D.: Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary*, 2017; 20: 100–108
- [31] Giustina A., Mazziotti G., Torri V., Spinello M., Floriani I., Melmed S.: Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PLoS One*, 2012; 7: e36411
- [32] Grasso L.F., Auriemma R.S., Pivonello R., Colao A.: Adverse events associated with somatostatin analogs in acromegaly. *Expert. Opin. Drug Saf.*, 2015; 14: 1213–1226
- [33] Grunstein R.R., Ho K.K., Sullivan C.E.: Effect of octreotide, a somatostatin analog, on sleep apnea in patients with acromegaly. *Ann. Intern. Med.*, 1994; 121: 478–483
- [34] Guillermet-Guibert J., Lahlou H., Cordelier P., Bousquet C., Peyronnet S., Susini C.: Physiology of somatostatin receptors. *J. Endocrinol. Invest.*, 2005; 28: 5–9
- [35] Herac M., Niederle B., Raderer M., Krebs M., Kaserer K., Kopeček O.: Expression of somatostatin receptor 2A in medullary thyroid carcinoma is associated with lymph node metastasis. *APMIS*. 2016; 124: 839–845
- [36] Herguido N.G., Fuentes E.D., Venegas-Moreno E., Maorad L.B., Flores-Martinez A., Ruiz P.R., Dueñas M.C., Roldán F., Fajardo E., Ruiz-Valdepeñas E.C., Kaen A.M., Schrader I.M., Cano D.A., Soto-Moreno A.: Surgical outcome and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors in a tertiary referral center. *World Neurosurg.*, 2019; 130: e634–e639
- [37] Hermann B.L., Wessendorf T.E., Ajaj W., Kahlke S., Teschler H., Mann K.: Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly. *Eur. J. Endocrinol.*, 2004; 151: 309–315
- [38] Hofland L.J.: Somatostatin and somatostatin receptors in Cushing's disease. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2008; 286: 199–205
- [39] Hussaini S.H., Pereira S.P., Veysey M.J., Kennedy C., Jenkins P., Murphy G.M., Wass J.A., Dowling R.H.: Roles of gall bladder emptying and intestinal transit in the pathogenesis of octreotide induced gall bladder stones. *Gut*, 1996; 38: 775–783
- [40] Jawiarczyk A., Bolanowski M., Syrycka J., Bednarek-Tupikowska G., Kałużny M., Kołodziejczyk A., Domosławski P.: Effective therapy of insulinoma by using long-acting somatostatin analogue. A case report and literature review. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2012; 120: 68–72
- [41] Ježková J., Marek J.: TSH secreting adenomas. *Vnitr. Lek.*, 2016; 62: 77–81
- [42] Katznelson L., Laws E.R. Jr., Melmed S., Molitch M.E., Murad M.H., Utz A., Wass J.A., Endocrine Society: Acromegaly: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014; 99: 3933–3951
- [43] Kvolis L.K., Moertel C.G., O'Connell M.J., Schutt A.J., Rubin J., Hahn R.G.: Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of the long acting somatostatin analogue. *N. Engl. J. Med.*, 1986; 315: 663–666
- [44] Kvolis L.K., Oberg K.E., O'Dorisio T.M., Mohideen P., de Herder W.W., Arnold R., Hu K., Zhang Y., Hughes G., Anthony L., Wiedemann B.: Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: Results from a phase II study. *Endocr. Relat. Cancer*, 2012; 19: 657–666
- [45] Kwekkeboom D.J., de Herder W.W., Kam B.L., van Eijck C.H., van Essen M., Kooij P.P., Feelders R.A., van Aken M.O., Krenning E.P.: Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰, Tyr³]octreotate: Toxicity, efficacy, and survival. *J. Clin. Oncol.*, 2008; 26: 2124–2130
- [46] Lacroix A., Gu F., Gallardo W., Pivonello R., Yu Y., Witek P., Boscaro M., Salvatori R., Yamada M., Tauchmanova L., Roughton M., Ravichandran S., Petersenn S., Biller B.M., Newell-Price J. i wsp.: Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: A 12 month clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2018; 6: 17–26
- [47] Lasolle H., Vasiljevic A., Borson-Chazot F., Raverot G.: Pasireotide: A potential therapeutic alternative for resistant prolactinoma. *Ann. Endocrinol.*, 2019; 80: 84–88
- [48] Lembcke B., Creutzfeldt W., Schleser S., Ebert R., Shaw C., Koop I.: Effect of the somatostatin analogue sandostatin (SMS 201-995) on gastrointestinal, pancreatic and biliary function and hormone release in normal men. *Digestion*, 1987; 36: 108–124
- [49] Lequoy M., Desbois-Mouthon C., Wendum D., Gupta V., Blachon J.L., Scatton O., Dumont S., Bonnemaire M., Schmidlin F., Rosmorduc O., Fartoux L.: Somatostatin receptors in resected hepatocellular carcinoma: Status and correlation with markers of poor prognosis. *Histopathology*, 2017; 70: 492–498
- [50] Losa M., Ciccarelli E., Mortini P., Barzaghi R., Gaia D., Faccani G., Papotti M., Mangili F., Terreni M.R., Camanni F., Giovanelli M.: Effects of octreotide treatment on the proliferation and apoptotic index of GH-secreting pituitary adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 5194–5200
- [51] McKeage K.: Pasireotide in acromegaly: A review. *Drugs*, 2015; 75: 1039–1048
- [52] Melmed S.: New therapeutic agents for acromegaly. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2016; 12: 90–98
- [53] Melmed S., Bronstein M.D., Chanson P., Klibanski A., Casanueva F.F., Wass J.A.H., Strasburger C.J., Luger A., Clemmons D.R., Giustina A.: A consensus statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nature Rev. Endocrinol.*, 2018; 14: 552–561
- [54] Melmed S., Popovic V., Bidlingmaier M., Mercado M., van der Lely A.J., Biermasz N., Bolanowski M., Coculescu M., Schopohl J., Racz K., Glaser B., Goth M., Greenman Y., Trainer P., Mezosi E. i wsp.: Safety and efficacy of oral octreotide in acromegaly: Results of a multicenter phase III trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2015; 100: 1699–1708
- [55] Modlin I.M., Latic I., Kidd M., Zikusoka M., Eick G.: Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006; 4: 526–547
- [56] Mohammadi A., Sulaiman R.A., Grossman A.B.: Pasireotide and octreotide in the treatment of severe late dumping syndrome. *Clin. Case Rep.*, 2017; 5: 1608–1611
- [57] Moitinho E., Planas R., Bañares R., Albillos A., Ruiz-del-Arbol L., Gálvez C., Bosch J., Variceal Bleeding Study Group: Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. *J. Hepatol.*, 2001; 35: 712–718
- [58] Moschetta A., Stolk M.F., Rehfeld J.F., Portincasa P., Slee P.H., Koppeschaar H.P., Van Erpecum K.J., Vanberge-Henegouwen G.P.: Severe impairment of postprandial cholecystokinin release and gall-bladder emptying and high risk of gallstone formation in acromegalic patients during Sandostatin LAR. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2001; 15: 181–185
- [59] Muhammad A., van der Lely A.J., Delhanty P.J., Dallenga A.H., Haitma I.K., Janssen J.A., Neggers S.J.: Efficacy and safety of switching to pasireotide in patients with acromegaly controlled with pegvisomant and first-generation somatostatin analogues (PAPE Study). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 103: 586–595
- [60] Murray R.D., Melmed S.: A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008; 93: 2957–2968
- [61] Neggers S.J., Pronin V., Balcere I., Lee M.K., Rozhinskaya L., Bronstein M.D., Gadelha M.R., Maisonnobe P., Sert C., van der Lely A.J.: Lanreotide Autogel 120 mg at extended dosing intervals in patients with acromegaly biochemically controlled with octreotide LAR: The LEAD study. *Eur. J. Endocrinol.*, 2015; 173: 313–323

- [62] Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W., Murad M.H., Newell-Price J., Savage M.O., Tabarin A., Endocrine Society: Treatment of Cushing's syndrome: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2015; 100: 2807–2831
- [63] Öberg K., Lamberts S.W.: Somatostatin analogues in acromegaly and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: Past, present and future. *Endocr. Relat. Cancer*, 2016; 23: R551–R566
- [64] Paragliola R.M., Salvatori R.: Novel somatostatin receptor ligands therapies for acromegaly. *Front. Endocrinol.*, 2018; 9: 78
- [65] Pasricha G., Padhi P., Daboul N., Monga D.K.: Management of well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEPNETs): A review. *Clin. Ther.*, 2017; 39: 2146–2157
- [66] Petersenn S., Salgado L.R., Schopohl J., Portocarrero-Ortiz L., Arnaldi G., Lacroix A., Scaroni C., Ravichandran S., Kandra A., Biller B.M.: Long-term treatment of Cushing's disease with pasireotide: 5-year results from an open-label extension study of a phase III trial. *Endocrine*, 2017; 57: 156–165
- [67] Peverelli E., Olgiati L., Locatelli M., Magni P., Fustini M.F., Frank G., Mantovani G., Beck-Peccoz P., Spada A., Lania A.: The dopamine-somatostatin chimeric compound BIM-23A760 exerts antiproliferative and cytotoxic effects in human non-functioning pituitary tumors by activating ERK1/2 and p38 pathways. *Cancer Lett.*, 2010; 288: 170–176
- [68] Pivonello R., Petersenn S., Newell-Price J., Findling J.W., Gu F., Maldonado M., Trovato A., Hughes G., Salgado L.R., Lacroix A., Schopohl J., Biller B.M., Pasireotide B2305 Study Group: Pasireotide treatment significantly improves clinical signs and symptoms in patients with Cushing's disease: Results from a III phase study. *Clin. Endocrinol.*, 2014; 81: 408–417
- [69] Plöckinger U., Hoffmann U., Geese M., Lupp A., Buchfelder M., Flitsch J., Vajkoczy P., Jakob W., Saeger W., Schulz S., Dohrmann C.: DG3173 (somatoprim), a unique somatostatin receptor subtypes 2-, 4- and 5-selective analogue, effectively reduces GH secretion in human GH-secreting pituitary adenomas even in Octreotide non-responsive tumours. *Eur. J. Endocrinol.*, 2012; 166: 223–234
- [70] Rimareix F., Grunenwald S., Vezzosi D., Rivière L.D., Bennet A., Caron P.: Primary medical treatment of thyrotropin-secreting pituitary adenomas by first-generation somatostatin analogs: A case study of seven patients. *Thyroid*, 2015; 25: 877–882
- [71] Rinke A., Müller H.H., Schade-Brittinger C., Klose K.J., Barth P., Wied M., Mayer C., Aminossadati B., Pape U.F., Bläker M., Harder J., Arnold C., Gress T., Arnold R., PROMID Study Group: Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID study group. *J. Clin. Oncol.*, 2009; 27: 4656–4663
- [72] Sawicka-Gutaj N., Owecki M., Ruchala M.: Pasireotide – mechanism of action and clinical applications. *Curr. Drug Metab.*, 2018; 19: 876–882
- [73] Shimon I., Adnan Z., Gorshtein A., Baraf L., Saba Khazen N., Gershinsky M., Pauker Y., Abid A., Niven M.J., Shechner C., Greenman Y.: Efficacy and safety of long-acting pasireotide in patients with somatostatin-resistant acromegaly: A multicenter study. *Endocrine*, 2018; 62: 448–455
- [74] Shimon I., Yan X., Taylor J.E., Weiss M.H., Culler M.D., Melmed S.: Somatostatin receptor (SSTR) subtype-selective analogues differentially suppress in vitro growth hormone and prolactin in human pituitary adenomas. Novel potential therapy for functional pituitary tumors. *J. Clin. Invest.*, 1997; 100: 2386–2392
- [75] Susini C., Buscail L.: Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Ann. Oncol.*, 2006; 17: 1733–1742
- [76] Taboada G.F., Luque R.M., Bastos W., Guimarães R.F., Marcondes J.B., Chimelli L.M., Fontes R., Mata P.J., Filho P.N., Carvalho D.P., Kineman R.D., Gadelha M.R.: Quantitative analysis of somatostatin receptor subtype (SSTR1-5) gene expression levels in somatotropinomas and non-functioning pituitary adenomas. *Eur. J. Endocrinol.*, 2007; 156: 65–74
- [77] Taboada G.F., Luque R.M., Neto L.V., Machado E.deO., Scaffi B.C., Domingues R.C., Marcondes J.B., Chimelli L.M., Fontes R., Niemeyer P., de Carvalho D.P., Kineman R.D., Gadelha M.R.: Quantitative analysis of somatostatin receptor subtypes (1–5) gene expression levels in somatotropinomas and correlation to in vivo hormonal and tumor volume responses to treatment with octreotide LAR. *Eur. J. Endocrinol.*, 2008; 158: 295–303
- [78] Thapar K., Kovacs K.T., Stefanescu L., Scheithauer B.W., Horvath E., Lloyd R.V., Li J., Laws E.R.Jr.: Antiproliferative effect of the somatostatin analogue octreotide on growth hormone-producing pituitary tumors: Results of a multicenter randomized trial. *Mayo Clin. Proc.*, 1997; 72: 893–900
- [79] Thomas L.A., Veysey M.J., Bathgate T., King A., French G., Smetton N.C., Murphy G.M., Dowling R.H.: Mechanism for the transit-induced increase in colonic deoxycholic acid formation in cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology*, 2000; 119: 806–815
- [80] Thomas L.A., Veysey M.J., Murphy G.M., Russell-Jones D., French G.L., Wass J.A., Dowling R.H.: Octreotide induced prolongation of colonic transit increases faecal anaerobic bacteria, bile acid metabolising enzymes, and serum deoxycholic acid in patients with acromegaly. *Gut*, 2005; 54: 630–635
- [81] van Thiel S.W., Romijn J.A., Biermasz N.R., Ballieux B.E., Frölich M., Smit J.W., Corssmit E.P., Roelfsema F., Pereira A.M.: Octreotide long-acting repeatable and Lanreotide Autogel are equally effective in controlling growth hormone secretion in acromegalic patients. *Eur. J. Endocrinol.*, 2004; 150: 489–495
- [82] Vilar L., Vilar C., Albuquerque J.L., Gadelha P., Thé A.C., Trovão E., Cardoso I., Thaíse C., Lyra R.: Effect of the addition of lanreotide autogel to the treatment of an aggressive prolactinoma – a case report. *Endocrine Abstracts*, 2017; 49: EP841
- [83] Wolin E.M., Jarzab B., Eriksson B., Walter T., Toumpanakis C., Morse M.A., Tomassetti P., Weber M.M., Fogelman D.R., Ramage J., Poon D., Gadabaw B., Li J., Pasięka J.L., Mahamat A., Swahn F., Newell-Price J., Mansoor W., Öberg K.: Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2015; 9: 5075–5086
- [84] Yu B., Zhang Z., Song H., Chi Y., Shi C., Xu M.: Clinical importance of somatostatin receptor 2 (SSTR2) and somatostatin receptor 5 (SSTR5) expression in thyrotropin-producing pituitary adenoma (TSHoma). *Med. Sci. Monit.*, 2017; 23: 1947–1955
- [85] Zatelli M.C., Piccin D., Vignali C., Tagliati F., Ambrosio M.R., Bondanelli M., Cimino V., Bianchi A., Schmid H.A., Scanarini M., Pontecorvi A., De Marinis L., Maira G., degli Uberti E.C.: Pasireotide, a multiple somatostatin receptor subtypes ligand, reduces cell viability in non-functioning pituitary adenomas by inhibiting vascular endothelial growth factor secretion. *Endocr. Relat. Cancer*, 2007; 14: 91–102
- [86] Zawada N.B.: Somatostatin analogues therapy of clinically non-functioning pituitary adenomas – impact on tumour volume and visual field. *Endocrine Abstracts*, 2018; 56: P770

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.