

A szomatostatinanalógok hatékonysága a neuroendokrin daganatok kezelésében az új klinikai vizsgálatok tükrében

Igaz Péter dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A szomatostatinanalógok hormonelválasztást gátló hatásuk révén a hormontermelő neuroendokrin daganatok tüneti kezelésében alapvető jelentőségűek. Bár korábban is számos klinikai megfigyelés szolt amellett, hogy e biológiai szerek a neuroendokrin daganatok növekedését is gátolni képesek, először a 2009-ben közölt PROMID-vizsgálat igazolta az octreotid daganatnövekedést gátló, progressziómentes túlélést fokozó hatását. E megfigyeléseket a 2014-ben publikált, lanreotid alkalmazásával végzett CLARINET-vizsgálat megerősítette, illetve bővítette. A szomatostatinanalógok a jól és közepesen differenciált neuroendokrin daganatok hormonális aktivitásától függetlenül képesek a daganatnövekedés gátlására, a betegség stabilizálására, és ezáltal alkalmazásuk köre várhatóan kiterjesztésre kerül a hormonálisan inaktív neuroendokrin daganatok kezelésére is. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(48), 1908–1912.

Kulcsszavak: neuroendokrin, szomatostatinanalóg, octreotid, lanreotid, CLARINET

Efficacy of somatostatin analogues in the treatment of neuroendocrine tumours based on the results of recent clinical trials

Due to their inhibitory effects on hormone secretion, somatostatin analogues are of pivotal importance in the symptomatic treatment of hormone-secreting neuroendocrine tumours. Although several earlier clinical observations supported the view that these biological agents are capable of inhibiting the growth of neuroendocrine tumours, the PROMID study published in 2009 was the first to confirm the inhibitory effect of octreotide on tumour growth and demonstrated the prolongation of progression free survival. These findings have been confirmed and extended by the most recent CLARINET trial with lanreotide published in 2014. Somatostatin analogues are capable of inhibiting tumour growth and stabilizing disease irrespective of the hormonal activity of the tumour and, therefore, their applicability is expected to be extended to the treatment of hormonally inactive neuroendocrine tumours, as well.

Keywords: neuroendocrine, somatostatin analogue, octreotide, lanreotide, CLARINET

Igaz, P. [Efficacy of somatostatin analogues in the treatment of neuroendocrine tumours based on the results of recent clinical trials]. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(48), 1908–1912.

(Beérkezett: 2014. október 3.; elfogadva: 2014. október 22.)

A szerkesztőbizottság felkérésére készült közlemény.

Rövidítések

CLARINET = Controlled Study of Lanreotide Antiproliferative Response in Neuroendocrine Tumors; G = grading; NEC = neuroendokrin carcinoma; NEN = neuroendokrin neoplasia; PFS = progression free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SSTR = szomatostatinreceptor

Az emésztő- és légzőrendszer neuroendokrin daganatainak gyakorisága növekszik. Prevalenciájukat 35/100000-re becsülik [1]. A neuroendokrin daganatok döntő része hormonálisan inaktív, kisebb részük hormontermelése révén változatos paraneoplasztikus szindrómákkal társul. Kezelésük terén az utóbbi években számos előrelépés

történt [2]. Különösen a lassú progressziójú, jó prognózisú, jól differenciált neuroendokrin daganatok kezelési lehetőségei bővültek jelentősen [3, 4].

A neuroendokrin daganatok kezelését elsősorban szövettani típusuk határozza meg. Míg a jól differenciált neuroendokrin daganatok (korábbi nevezéktan szerint carcinoid daganatok, legújabb terminológia szerint G1-neuroendokrin neoplasia [NEN]) progressziója lassú és ennek nyomán hosszú idő áll rendelkezésre az optimális kezelési mód kiválasztására, illetve ezek kombinálására, a rosszul differenciált neuroendokrin carcinoma (G3-NEC) prognózisa rossz. E daganatok osztályozásában a proliferációs index meghatározása alapvető, és ezt legmegbízhatóbban a Ki-67-index meghatározásával vizsgálhatjuk. A jól differenciált G1 NEN proliferációs indexe 2% alatti, a közepesen differenciált daganatoké 2–20% közötti, míg a rosszul differenciált neuroendokrin carcinoma 20% feletti Ki-67-indexszel jellemezhető [5, 6].

A jól és közepesen differenciált neuroendokrin daganatok kezelésében a daganattömeget csökkentő (debülking) műtéti beavatkozás [7] és a májáttétekre hatékony intervenciós radiológiai módszerek (intraarterialis chemoembolisatio, rádiófrekvenciás és cryoablatio, etanolos ablatio, radioembolisatio) mellett a gyógyszeres kezelés lehetőségei is egyre hatékonyabbak [8, 9].

A gyógyszeres kezelés központi szerepei a biológiai ágensek, amelyek közül a szomatostatinanalógok alkalmazása elsődleges. A szomatostatinanalógok hormontermelést gátló hatása jól ismert, és ezt több neuroendokrin daganattal társuló paraneoplasztikus szindrómában (például carcinoid szindróma, VIP-oma) [10] kiaknázzuk, illetve acromegáliában [11] is hatékonyak. Hormonális aktivitást mutató G1 és G2 neuroendokrin daganatokban a szomatostatinanalógok a kezelés alapilléreit jelentik, de tüneti kezelésként G3 neuroendokrin daganatokban is alkalmazhatók. A szintén biológiai ágensek közé tartozó interferon a szomatostatinhoz hasonló hatékonyságú, azonban mellékhatásai jóval súlyosabbak, így kevésbé terjedt el [10]. A szomatostatinanalóg és interferon kombinálhatók is egymással [12]. A szomatostatinanalógokhoz radioizotóp (elsősorban 90-itrium és 177-lutécium) is kapcsolható a peptidradionuklid-kezelés keretében, ami lokális citotoxikus hatása révén az előrehaladott G1 és G2 neuroendokrin daganatok kezelésében hatékony alternatívát jelent [13, 14].

A jól differenciált neuroendokrin daganatok kezelésében jelentős előrelépést jelent a hasnyálmirigy neuroendokrin daganataiban igazoltan hatékony tirozinkinázgátló sunitinib [15] és az mTOR- (mammalian target of rapamycin) gátló everolimus [16]. A közepesen differenciált daganatok kezelésében a doxorubicin- és streptozotocin alapú [17] szisztémás kemoterápia mellett új szerek, így a temozolamid [18], capecitabin [19] és bevacizumab [20] alkalmazására is folynak vizsgálatok. A rosszul differenciált G3 daganatok kezelése, sajnos, nem megoldott, itt a cisplatin-etopozid kombináción alapuló

kemoterápia ajánlott, de új citotoxikus szerekkel is vannak próbálkozások [21].

Az utóbbi évek klinikai vizsgálatai alapján a szomatostatinanalógok nemcsak a hormontermelés, hanem a daganatnövekedés gátlására is képesek lehetnek. Az alábbiakban a szomatostatinanalógokra vonatkozó új eredményeket foglalom össze.

A szomatostatin és analógjai

A szomatostatin mint a növekedési hormon releasing hormon (GHRH) elválasztását gátló hormont azonosították az 1970-es évek elején [22]. Natív formájában 14 és 28 aminosav hosszúságú ciklopeptid. A szomatostatin a GHRH mellett számos más hormon elválasztását is gátolja [23].

A neuroendokrin daganatok döntő többsége kifejezi a szomatostatin receptorait [3]. A szomatostatinnak ötféle membránreceptora ismert emberben (SSTR1–5), amelyekhez a szomatostatin hasonló affinitással kötődik. A receptorok G-fehérjéhez kapcsolt jelátviteli utakat indítanak el és sokrétű intracelluláris és génexpressziós változásokat indukálnak. A hormonelválasztás gátlásában a 2-es és 5-ös szomatostatinreceptoron keresztüli jelátvitel a legfontosabb [24].

A szomatostatin daganatellenes hatását közvetlen és közvetett módon fejti ki, közvetlen hatásmód esetén magára a daganatsejtre hat, míg a közvetett út az immunrendszerre, növekedési faktorok elválasztására és érzékelésre kifejtett hatásokat foglalja magában [10]. A neuroendokrin daganatok szomatostatinreceptor expresszióját ki lehet használni a diagnosztikában (szomatostatinreceptor-szcintigráfia), valamint a kezelésben is [3, 23].

A natív szomatostatin 5 percnél rövidebb félféletideje miatt sem a diagnosztikában, sem a kezelésben nem alkalmazható. Szükség volt hosszabb hatástartamú analógokra, amelyek közül az első az octreotid volt, amit D-aminosavak szintetikus beépítésével állítottak elő [25]. Az octreotid kezdetben napi háromszori szubkután injekció formájában volt adható. Későbbi fejlesztés eredményeként született a lanreotid [26], amely az octreotidhoz hasonló hatékonyságú. Mind az octreotid, mind a lanreotid nagy affinitással kötődik a 2-es és kisebb mértékben az 5-ös szomatostatinreceptorhoz [10, 23]. További fejlesztés eredményeként született meg a pasireotid (SOM230), amely az öt szomatostatinreceptor közül négyhez (az SSTR-4 kivételével) magas affinitással kötődik [27]. A pasireotidot jelenleg elsősorban acromegalia és Cushing-kór kezelésében vizsgálják [28], de az emésztőrendszeri neuroendokrin daganatok kezelésében is hatékony lehet [29]. Jelenleg mind az octreotid, mind a lanreotid elérhető lassú felszívódású (depot) készítmény formájában, ami kényelmes, havonta egyszeri adagolást tesz lehetővé. Az intramuscularisan adandó octreotid LAR havi adagja 20–30 mg (neuroendokrin daganatokban a havi 30 mg-os dózis javasolt), míg a

mély szubkután injekcióként alkalmazott lanreotid autogél dózisa havi 90–120 mg.

A szomatostatinanalogok hatékonysága egyértelmű a hormonális tünetek gátlásában, például carcinoid szindróma, glucagonoma vagy VIP-oma esetén. Alkalmazással a betegek legalább 40-60%-ában lehet a tünetek megszűnését vagy mérséklését elérni [10]. A tumor-markerek (például chromogranin A) csökkenése, illetve stabilizálódása a szomatostatinanalóggal kezelt betegek 60-70%-ában figyelhető meg [10]. Carcinoid krízis esetén az intravénásan adandó octreotid elsődleges jelentőségű [30].

A szomatostatinanalogok mellékhatása kevés, legfontosabb ezek között az epehólyag-kontrakcióban fontos kolecisztokinin elválasztásának gátlása révén előforduló gyakoribb epekövesség. Egyes esetekben cholecystectomy is indokoltá válhat. Hasi fájdalom, puffadás, a hasnyálmirigy enzimeválasztásának gátlása révén steatorrhoea is előfordul [31]. A pasireotid mellett komoly problémát jelent a diabetes mellitus gyakoribb előfordulása, a szénhidrát-anyagcsere romlása [32].

Bár számos klinikai megfigyelés szól amellett, hogy a szomatostatinanalogok nemcsak a hormontermelés gátlásában hatékonyak, hanem a daganatok növekedését is gátolni képesek, egészen 2009-ig kellett várni, amíg ezt a PROMID-vizsgálat igazolta [33]. A nemrégiben közzétett CLARINET-vizsgálat ezen eredményeket még jobban alátámasztotta és ki is terjesztette [34].

A PROMID-vizsgálat

A 2009-ben közzétett németországi centrumokban folytatott PROMID-vizsgálat (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) volt az első, amelyik placebokontrollált, kettős vak vizsgálatban igazolta az octreotid LAR (long acting release) daganatnövekedést gátló hatását [33]. Ebben a vizsgálatban 85 jól differenciált, inoperábilis vagy metasztatikus, középbél- (vékonybél-) eredetű neuroendokrin daganatban szenvedő beteget vontak be. 42-en placebót, 43-an 28 naponta 30 mg octreotid LAR-t kaptak. A vizsgálat elsődleges végpontja a daganatprogresszióig eltelt idő, illetve a daganat okozta elhalálozás volt. A vizsgálatba mind hormonálisan aktív, mind inaktív daganatban szenvedő betegek bevonásra kerültek. A progresszió megítélésére a WHO kétdimenziós kritériumait alkalmazták.

Az octreotidot kapó csoport átlagos (medián) progressziómentes túlélése (progression free survival – PFS) szignifikánsan hosszabb (14,3 hónap) volt a placebót kapó csoporthoz képest (6 hónap). 6 hónap után az octreotidot kapó csoportban a betegek 66%-ában volt stabil betegség, míg a placebocsoportban ez csak 37%-os volt. Az octreotid különösen azokban volt hatékony, akiknél a primer daganat eltávolításra került, illetve a máj

daganattömege kicsi, 10%-nál kevesebb volt. A hormonálisan aktív és inaktív daganatban szenvedők klinikai válaszában nem volt érdemi különbség. Az octreotid főként emésztőrendszeri mellékhatásokat, puffadást, hasmenést, epekövességet okozott.

E vizsgálat igazolta azt a már korábban gyanított, de eddig még nem bizonyított megfigyelést, hogy a szomatostatinanalog nemcsak a hormonális tünetek, hanem a daganatnövekedés gátlására is képes a daganat hormonális aktivitásától függetlenül.

A CLARINET-vizsgálat

Idén a *New England Journal of Medicine*-ben közzétették a lanreotiddal végzett CLARINET-vizsgálat (Controlled Study of Lanreotide Antiproliferative Response in Neuroendocrine Tumors) eredményeit. Ebben a nemzetközi, multicentrikus vizsgálatban jól és közepesen differenciált, G1 és G2 (Ki-67<10%) lokálisan nem reszekálható vagy metasztatikus, hormonálisan inaktív daganatokban szenvedő betegeket randomizáltak a 28 naponta 120 mg landreotidot és placebót kapók csoportjába. A betegek többsége a randomizálás előtti 3–6 hónapban nem mutatott progressziót. A beválasztás feltétele volt a daganat szcintigráfiával igazolt szomatostatinszeptor-pozitivitása. Pancreas, közép- és hátsó bél, valamint ismeretlen kiindulású neuroendokrin daganatokat is vizsgáltak. Itt is a progresszióig eltelt idő, illetve a daganat okozta halálozás volt az elsődleges végpont. A PROMID-vizsgálat kétdimenziós progressziómegítélésre szolgáló WHO-kritériumaival szemben itt a RECIST egydimenziós kritériumait alkalmazták.

Összesen 204 beteget vontak be, akik közül 103-an lanreotidot, 101-en placebót kaptak. Szemben a PROMID-vizsgálattal, ahol a betegek többségében a májárték a máj 10%-ánál kevesebb részét érintették, a CLARINET-vizsgálatban a betegek harmadában 25%-nál nagyobb volt a máj érintettsége. A lanreotid szignifikánsan megnyújtotta a progressziómentes túlélést a placebocsoporthoz képest. (A medián PFS 18 hónap volt a placebocsoportban, míg a lanreotid esetén ezt el sem érték a vizsgálat ideje alatt.) A PFS esélye 24 hónapnál 65%-os volt a lanreotidot kapó, míg csak 33%-os a placebót kapó csoportban. A PROMID-vizsgálathoz hasonlóan progresszió jelentkezése esetén a vizsgálatot megszakították.

A lanreotid leggyakrabban hasmenést okozott, emellett hyperglykaemia és epekövesség fordult elő [34].

E vizsgálat kiterjesztette a korábbi megfigyeléseket, és különös jelentősége, hogy nemcsak a jól, hanem közepesen differenciált G2, hormonálisan inaktív vékonybél, pancreas és más kiindulású neuroendokrin daganatokban és a máj nagyobb mértékű áttétes érintettsége esetén is igazolta a szomatostatinanalog daganatnövekedést gátló, progressziómentes túlélést fokozó hatását.

A PROMID- és CLARINET-vizsgálatok összehasonlítását mutatja be az 1. táblázat.

I. táblázat | A PROMID- és CLARINET-vizsgálatok összehasonlítása

	PROMID	CLARINET
Vizsgálat felépítése	Nemzeti, multicentrikus, kettős vak, placebokontrollált	Nemzetközi, multicentrikus, kettős vak, placebokontrollált
Bevont betegek száma	85	204
Vizsgálat időtartama	72 hét vagy progresszió	96 hét vagy progresszió
Hatóanyag	Octreotid LAR 28 naponta vagy placebo	Lanreotid autogél 120 mg 28 naponta vagy placebo
Vizsgált daganatok lokalizációja	Középbél- (vékonybél-) eredetű, lokálisan irreszekábilis vagy metasztatikus	Pancreas, középbél, hátsó bél, lokálisan irreszekábilis vagy metasztatikus
Daganatok differenciáltsági foka	Jól differenciált (G1)	Jól és közepesen differenciált (G1 és G2)
Ki-67-index	<2%	<10%
Hormonális aktivitás	Mind aktív, mind inaktív	Csak hormonálisan inaktív
Elsődleges végpont	Daganatprogresszióig eltelt idő, illetve daganat okozta halálozás	Daganatprogresszióig eltelt idő, illetve daganat okozta halálozás
Progresszió megítélésére alkalmazott módszer	WHO (kétdimenziós)	RECIST 1.0 (egydimenziós)
Másodlagos végpontok	Tumorválasz a 6. hónapban, átlagos túlélés, életminőség, chromogranin A, tüneti válasz, biztonságosság	Átlagos túlélés, életminőség, chromogranin A és más tumormarkerek, biztonságosság, farmakokinetika

A jövő lehetőségei

A szomatostatinanalógok két klinikai vizsgálatban igazolt hormonálisan inaktív neuroendokrin daganatokra kifejtett növekedést gátló hatása a szomatostatinanalógok alkalmazási körének bővülését vetíti előre. A jelenlegi szabályozás csak hormontermelő neuroendokrin daganatok esetében engedélyezi e szerek használatát, de az egyértelmű vizsgálati eredmények alapján ez várhatóan változni fog. Jól differenciált, érdemi progressziót nem mutató neuroendokrin daganatok kezelésében a szomatostatinanalóg még monoterápiában is alkalmas lehet, de a szomatostatinanalógok kombinációja is felmerül más célzott kezelésekkkel is, amire már folynak klinikai vizsgálatok (például octreotid+everolimus [35]). A CLARINET-vizsgálat közepesen differenciált és a májtmeg 25%-ánál nagyobb daganattömeggel társult neuroendokrin daganatokban is kimutatta a lanreotid hatékonyságát a daganatprogresszió gátlására, ami a szomatostatinanalógok mind szélesebb körű alkalmazási lehetőségét vetheti fel nemcsak a jól, hanem a közepesen differenciált daganatok kezelésében is.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A cikk végleges változatát a szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Irodalom

- [1] Yao, J. C., Hassan, M., Phan, A., et al.: One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26(18), 3063–3072.
- [2] Tóth, M.: Drug therapy for neuroendocrine tumours. [A neuroendokrin tumorok gyógyszeres kezelése.] *Orv. Hetil.*, 2013, 154(39), 1556–1564. [Hungarian]
- [3] Öberg, K. E.: The management of neuroendocrine tumours: current and future medical therapy options. *Clin. Oncol.*, 2012, 24(4), 282–293.
- [4] Grozinsky-Glasberg, S., Gross, D. J.: New drugs in the therapy of neuroendocrine tumors. *J. Endocrinol. Invest.*, 2012, 35(10), 930–936.
- [5] Klimstra, D. S.: Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging. *Semin. Oncol.*, 2013, 40(1), 23–36.
- [6] Nadler, A., Cukier, M., Rowsell, C., et al.: Ki-67 is a reliable pathological grading marker for neuroendocrine tumors. *Virchows Arch.*, 2013, 462(5), 501–505.
- [7] Reddy, S. K., Clary, B. M.: Neuroendocrine liver metastases. *Surg. Clin. North Am.*, 2010, 90(4), 853–861.
- [8] Topaloglu, S., Ozturk, M. H.: Chemoembolization for neuroendocrine liver metastasis. *Hepato-gastroenterology*, 2014, 61(130), 398–404.
- [9] Devic, Z., Rosenberg, J., Braat, A. J., et al.: The efficacy of hepatic 90Y resin radioembolization for metastatic neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *J. Nucl. Med.*, 2014, 55(9), 1404–1410.
- [10] Öberg, K.: Biotherapies for GEP-NETs. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2012, 26(6), 833–841.
- [11] Góth, M.: Drug therapy for acromegaly. [Az acromegalia gyógyszeres kezelése.] *Orv. Hetil.*, 2013, 154(39), 1527–1534. [Hungarian]
- [12] Kölbly, L., Persson, G., Franzen, S., et al.: Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br. J. Surg.*, 2003, 90(6), 687–693.

- [13] Van Vliet, E. I., Teunissen, J. J., Kam, B. L., et al.: Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors with peptide receptor radionuclide therapy. *Neuroendocrinology*, 2013, 97(1), 74–85.
- [14] Reismann, P., Kender, Z., Dabasi, G., et al.: Somatostatin receptor endoradiotherapy of neuroendocrine tumors: experience in Hungarian patients. [Neuroendokrin daganatok szomatostatin-receptor-endoradioterápiája: hazai betegeken szerzett tapasztalatok.] *Orv. Hetil.*, 2011, 152(10), 392–397. [Hungarian]
- [15] Raymond, E., Dahan, L., Raoul, J. L., et al.: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364(6), 501–513.
- [16] Yao, J. C., Shah, M. H., Ito, T., et al.: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364(6), 514–523.
- [17] Weatherstone, K., Meyer, T.: Streptozocin-based chemotherapy is not history in neuroendocrine tumours. *Target. Oncol.*, 2012, 7(3), 161–168.
- [18] Kulke, M. H., Hornick, J. L., Frauenhoffer, C., et al.: O⁶-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin. Cancer Res.*, 2009, 15(1), 338–345.
- [19] Fine, R. L., Gulati, A. P., Krantz, B. A., et al.: Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers: The Pancreas Center at Columbia University experience. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2013, 71(3), 663–670.
- [20] Abdel-Rahman, O., Fouad, M.: Bevacizumab-based combination therapy for advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs): a systematic review of the literature. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2014 Jul 3. [Epub ahead of print] Doi: 10.1007/s00432-014-1757-5
- [21] Fazio, N., Spada, F., Giovannini, M.: Chemotherapy in gastroenteropancreatic (GEP) neuroendocrine carcinomas (NEC): a critical view. *Cancer Treat. Rev.*, 2013, 39(3), 270–274.
- [22] Brazeau, P., Vale, W., Burgus, R., et al.: Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*, 1973, 179(4068), 77–79.
- [23] Grozinsky-Glasberg, S., Shimon, I., Korbonits, M., et al.: Somatostatin analogues in the control of neuroendocrine tumours: efficacy and mechanisms. *Endocr. Relat. Cancer*, 2008, 15(3), 701–720.
- [24] Shimon, I., Taylor, J. E., Dong, J. Z., et al.: Somatostatin receptor subtype specificity in human fetal pituitary cultures. Differential role of SSTR2 and SSTR5 for growth hormone, thyroid-stimulating hormone, and prolactin regulation. *J. Clin. Invest.*, 1997, 99(4), 789–798.
- [25] Bauer, W., Briner, U., Doepfner, W., et al.: SMS 201-995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci.*, 1982, 31(11), 1133–1140.
- [26] Caron, P., Morange-Ramos, I., Cogne, M., et al.: Three year follow-up of acromegalic patients treated with intramuscular slow-release lanreotide. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82(1), 18–22.
- [27] Weckbecker, G., Briner, U., Lewis, I., et al.: SOM230: a new somatostatin peptidomimetic with potent inhibitory effects on the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in rats, primates, and dogs. *Endocrinology*, 2002, 143(10), 4123–4130.
- [28] Pivonello, R., Petersenn, S., Newell-Price, J., et al.: Pasireotide treatment significantly improves clinical signs and symptoms in patients with Cushing's disease: results from a Phase III study. *Clin. Endocrinol.*, 2014, 81(3), 408–417.
- [29] Kvols, L. K., Öberg, K. E., O'Dorisio, T. M., et al.: 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(5), 657–666.
- [30] Warner, R. R., Mani, S., Profeta, J., et al.: Octreotide treatment of carcinoid hypertensive crisis. *Mt Sinai J. Med.*, 1994, 61(4), 349–355.
- [31] Eriksson, B., Öberg K.: Summing up 15 years of somatostatin analog therapy in neuroendocrine tumors: future outlook. *Ann. Oncol.*, 1999, 10(Suppl 2), S31–S38.
- [32] Breitschaft, A., Hu, K., Hermosillo Reséndiz, K., et al.: Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): healthy volunteer study. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2014, 103(3), 458–465.
- [33] Rinke, A., Müller, H. H., Schade-Brittinger, C., et al.: 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(28), 4656–4663.
- [34] Caplin, M. E., Pavel, M., Cwikla, J. B., et al.: Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 371(3), 224–233.
- [35] Bajetta, E., Catena, L., Fazio, N., et al.: Everolimus in combination with octreotide long-acting repeatable in a first-line setting for patients with neuroendocrine tumors: an ITMO group study. *Cancer*, 2014, 120(16), 2457–2463.

(Igaz Péter dr.

Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088

e-mail: igaz.peter@med.semmelweis-univ.hu)

ÁLLÁS

IX. kerületi magán-egészségügyi intézmény szakorvosokat keres;
bőrgyógyász, endokrinológus, reumatológus, ultrahang diagnosztikai szakmákban.

Jelentkezni: tzm@medicorklinika.hu e-mail címen.