

A szomatostatinanalóg kezelés eredményei acromegáliában

MONDOK ÁGNES DR.¹ ■ TÓTH MIKLÓS DR.¹ ■ PATÓCS ATTILA DR.^{2,3}
 SZÜCS NIKOLETTE DR.¹ ■ IGAG PÉTER DR.¹ ■ PUSZTAI PÉTER DR.¹
 CZIRJÁK SÁNDOR DR.⁴ ■ BEKŐ GABRIELLA DR.² ■ GLÁZ EDIT DR.¹
 RÁCZ KÁROLY DR.¹ ■ TULASSAY ZSOLT DR.^{1,3}

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹II. Belgyógyászati Klinika

²Központi Laboratórium, Budapest, ³Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem,
 Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest, ⁴Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest

Az acromegalia kezelésére rendelkezésre álló lehetőségek közül a gyógyszeres, elsősorban szomatostatinanalógokkal történő kezelés jelentősége az utóbbi évtizedben számottevően megnőtt. *Célok:* Jelen közlemény a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karának, II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján az elmúlt 10 évben acromegalia miatt szomatostatinanalóg kezelésben részesült betegek kezelési eredményeit foglalja össze. *Betegek és módszerek:* A szerzők 1–7 éven keresztül (átlag±SE 3,1±0,3 év) szomatostatinanalóg kezelésben részesülő 32 acromegaliás betegben (26 nő és 6 férfi) a szérumban növekedési hormon (GH) és az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1) koncentrációját, valamint MR-vizsgálattal a hypophysisadenoma méretének változását elemezték. Primer szomatostatinanalóg kezelést 10 beteg (7 nő és 3 férfi) kapott, előzetes műtét után 15 beteg (14 nő és 1 férfi), előzetes műtét és sugárkezelés után 7 beteg (5 nő és 2 férfi) részesült szomatostatinanalóg kezelésben. *Eredmények:* A szomatostatinanalóg kezelés bevezetése után 3 hónappal mind a szérumban GH-, mind a kor és nem szerinti referenciatartomány felső határához viszonyított relatív IGF-1-értékek szignifikánsan csökkentek, majd a kezelés további időtartama alatt kisebb átmeneti változásoktól eltekintve a 3 hónap után elért csökkent szinten maradtak. A szérumban GH 15,7±4,9 ng/ml szintről a kezelés végére 5,5±1,4 ng/ml értékre, a relatív IGF-1 204±14%-ról 135±12%-ra csökkent. A kezelés hatékonyságát nem befolyásolta a szomatostatinanalóg alkalmazását megelőző műtét vagy sugárkezelés. A kezelés végén a betegek 36,7%-ában észlelték biztonságos (<2,5 ng/ml) szérumban GH-szintet, míg a relatív IGF-1-érték a betegek 41,4%-ában érte el a célértéket (<100%). Az MR-vizsgálat a betegek 46%-ában mutatott ki hypophysisadenoma regressziót, progressziót egyetlen esetben sem észlelték. *Következtetések:* A szomatostatinanalóg kezelés hatékony kezelési lehetőséget jelent azoknál az acromegaliás betegeknél, akiknél primer hypophysisműtét a társuló betegségek, illetve szövődmények miatt nem végezhető, vagy a műtét (és sugárkezelés) ellenére a betegség aktivitása fennmarad, vagy a betegség kiújul.

Kulcsszavak: acromegalia, hypophysisadenoma, szomatostatinanalóg, növekedési hormon, inzulinszerű növekedési faktor-1

Outcome of somatostatin analogue treatment in acromegaly

During the past decade the importance of medical therapy, especially treatment with somatostatin analogues has increased significantly in patients with active acromegaly. *Aims:* Authors analyzed the outcome of somatostatin analogue treatment in acromegalic patients evaluated and followed up at the 2nd Department of Medicine, Faculty of Medicine, Semmelweis University, during the past 10 years. *Patients and methods:* Changes in serum growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) concentration, as well as morphologic changes of pituitary adenomas followed by MRI scans were evaluated and compared in 32 acromegalic patients (26 women, 6 men) during long-term somatostatin analogue treatment (mean±SE, 3.1±0.3 years, range, 1–7 years). Primary somatostatin analogue treatment was applied in 10 patients (7 women and 3 men), whereas 15 patients (14 women and 1 man) had pituitary surgery and 7 patients (5 women and 2 men) underwent both pituitary surgery and irradiation therapy prior to somatostatin analogue treatment. *Results:* After a 3-month treatment with somatostatin analogues, both serum GH and IGF-1 levels decreased significantly and they remained around the same decreased levels throughout the treatment period. Serum GH decreased from 15.7±4.9 to 5.5±1.4 ng/ml, and serum IGF-1, expressed as a percentage of the upper limit of age- and sex-adjusted reference value, decreased from 204±14% to 135±12% at the end of treatment. The efficacy of somatostatin analogue treatment was not influenced by surgical or surgical and irradiation therapies which were applied prior to medical treatment. At the end of treatment 36.7% of patients had safe serum GH (<2.5 ng/ml), while serum IGF-1 returned below the upper limit of age- and sex-adjusted reference range in 41.4% of patients. Pituitary MRI showed regression of the adenoma in 46% of patients, and none of the patients had progression of the pituitary adenoma. *Conclusions:* Somatostatin analogues are effective therapeutic options for acromegalic patients when primary surgical treatment cannot be performed due to complications and associated disorders, or in patients whose acromegaly remains active after pituitary surgery or after pituitary surgery and irradiation.

Keywords: acromegaly, pituitary adenoma, somatostatin analogue, growth hormone, insulin-like growth factor-1

(Beérkezett: 2009. június 8.; elfogadva: 2009. június 23.)

Rövidítések

GH = növekedési hormon; IGF-1 = inzulinszerű növekedési faktor-1; sstr = szomatostatinreceptor

A növekedési hormon (growth hormone, GH) tartósan megnövekedett szintjének következményeként kialakuló acromegalia a társuló betegségek és szövődmények miatt jelentősen növeli a morbiditást. Kezeletlen esetekben a betegség mintegy 10 évvel csökkenti a várható élettartamot és kétszeresére növeli a mortalitást. Eredményes kezelés esetén a mortalitás nem különbözik az átlagostól, a GH-szint megfelelő mértékű csökkentéséhez azonban gyakran többféle kezelési eljárás alkalmazása szükséges. A GH és annak hatásait közvetítő inzulinszerű növekedési faktor-1- (IGF-1-) szintek hatékony csökkentésén kívül a kezelés fontos célja a fokozott hormontermelés klinikai következményeinek megszüntetése és a GH-termelő hypophysadenoma által a környező szövetekre kifejtett kompresszió megszüntetése vagy megelőzése, lehetőleg a hypophysis működésének megőrzésével [1, 2, 3].

A jelenleg rendelkezésre álló kezelési eljárásokkal teljes biokémiai gyógyulás ritkán érhető el, hiszen a bazális GH és IGF-1 normális értékekre csökkenése ellenére a GH-szekréció dinamikája és szabályozása rendszerint kóros marad. Ezért az a cél, hogy a kezeléssel a hormonszintek az úgynevezett „biztonságos” tartományba kerüljenek (bazális szérumszint GH <2,5 ng/ml, a szérumszint IGF-1 ne haladja meg a kornak és nemnek megfelelő felső határt) [3, 4].

Az acromegalia kezelésére idegsebészeti, gyógyszeres és radioterápiás/sugársebészeti eljárások állnak rendelkezésre. A műtét a microadenomás esetek 80–90%-ában, míg a macroadenomás esetek alig 50%-ában eredményes. A műtét eredményessége függ a daganat méretétől és invazivitásától, a műtét előtti GH-szintektől és az idegsebész gyakorlottságától [5, 6].

Az acromegalia kezelésében napjainkban egyre nagyobb teret hódít a gyógyszeres kezelés, ami részben a sebészeti és sugárkezelés bizonyos hátrányainak, részben a farmakoterápia fejlődésének tulajdonítható [7]. A GH- és IGF-1-szintek csökkentésére és a hypophysisdaganat méretének csökkentésére jelenleg a szomatostatinanalóg készítmények a leghatékonyabbak, amelyeket rendszerint a műtéti kezelés kiegészítésére, ritkábban önálló kezelésként alkalmazunk. A kezelés a betegek számára jól tolerálható, néha mellékhatásként átmeneti hasmenés, hasi fájdalom, hányinger, a beadás helyén enyhe fájdalom, viszketés vagy duzzanat jelentkezhet. Tartós kezelés esetén az epehólyagban sludge és a betegek mintegy 40%-ában panaszokat nem okozó epekő alakulhat ki [2, 6].

A szintetikus oktapeptidszármazék, az octreotid a szomatostatinnál több mint 40-szer hatékonyabb, és hatástartama is lényegesen hosszabb [2]. Az octreotid fél életideje a szérumban szubkután beadást követően

90 perc. Acromegaliás betegekben mintegy 8 órán át gátolja a GH-kibocsátást [2] és csökkenti a keringő IGF-1 mennyiségét [7, 8]. Az endogén szomatostatin azonos affinitással kötődik az 5-szomatostatin-receptor- (sstr-) altípushoz, míg az octreotid nagyobb affinitást mutat a GH-termelő hypophysisdaganatokban jelen lévő sstr-2 és sstr-5 receptoraltípusokhoz [6, 9]. A hatásmechanizmusban szerepet játszik a sejtciklus megállítása, az apoptózis indukciója, valamint az angiogenezis gátlása is [9].

Az elsőként forgalomba került szomatostatinanalóg, az octreotid sc. injekció hatástartama viszonylag rövid, rendszerint 300–600 µg napi adagban, 3 részre osztva adható [2, 6, 8, 10, 11]. Napjainkban elsősorban tartós hatású szomatostatinanalóg készítményeket alkalmazunk [2, 11, 12, 13]. A mikrokapszulázott octreotid LAR készítményt 4 hetente 10, 20 vagy 30 mg im. injekció [9], a mikrokapszulázott lanreotidot (lanreotid SR) 7, 10 vagy 14 naponta 30 mg im. injekció [9], míg a vizes alapú lanreotid autogélt 4 hetente 60, 90 vagy 120 mg im. injekció formájában adagoljuk [2, 6, 8, 9, 13, 14]. A fejlesztés alatt álló pasireotid (SOM-230) fél életideje az octreotidénál hosszabb [15]. Acromegaliás betegek részére hazánkban a szomatostatinanalóg kezeléshez a társadalombiztosítótól egyedi gyógyszer támogatás kérve nyújtható. A kezelés elsősorban akkor indokolt, ha az idegsebészeti műtét eredménytelen, vagy műtét nem végezhető, ha a műtét utáni residuális daganat vagy daganatrecidíva sugárkezelése nem végezhető el, vagy a sugárkezelés ellenére a hormontúltermelés fennmarad, illetve a bromocriptinkezelés sem vált ki megfelelő hatást (az utóbbi elsősorban a GH-n kívül prolaktint is termelő hypophysisadenomás betegekben lehet hatékony az esetek viszonylag kis hányadában) [6]. A sugárkezelés késői mellékhatásként gyakran alakul ki hypopituitarismus, ami a gyermekvállalási szándékot megghiúsíthatja [8].

Az új terápiás lehetőségként kifejlesztett GH-receptor-antagonista pegvisomant a szomatostatinanalógoknál hatékonyabban csökkenti az IGF-1-szintet és mérsékli az acromegaliával összefüggő panaszokat és tüneteket [16, 17], azonban a kezelés nem vált ki hypophysisdaganat-regressziót [6].

Jelen munkánkban a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karának II. Belgyógyászati Klinikáján szomatostatinanalóg készítményekkel kezelt acromegaliás betegekben a kezelés eredményeit értékeltük.

Betegek és módszerek

Az elmúlt 10 évben a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karának II. Belgyógyászati Klinikáján 36 acromegaliás beteg részesült legalább 1 éven keresztül szomatostatinanalóg kezelésben. Négy esetben nem álltak rendelkezésre részletes adatok, ezért a feldolgozásba 32 beteget (26 nő, 6 férfi) vontunk be. A tartós szomatostatinanalóg kezelés megkezdése előtt a GH-

termelés octreotid iránti érzékenységet rövid octreotidtesztrel bizonyítottuk (100 µg octreotid adása előtt, majd az injekció után 60 és 120 perccel vérvétel szérumban GH-vizsgálatra).

A betegek klinikai adatait az 1. táblázat mutatja be. A szomatostatinanalóg kezelés kezdetén a betegek életkora $48,5 \pm 2,5$ év (átlag \pm SE, tartomány: 26–80 év) volt. A kezelés átlagosan $3,1 \pm 0,3$ évig (tartomány: 1–7 év) tartott. Egyéb kezelés nélkül 10 beteg (3 férfi és 7 nő) részesült szomatostatinanalóg kezelésben; ebben a csoportban a szövődmények vagy társuló betegségek miatt nem lehetett műtétet végezni, vagy a sebészileg nehezen megközelíthető parasellaris terjedésű daganat műtét előtti megkisebbitése céljából történt szomatostatinanalóg kezelés. Műtét utáni residuales daganat vagy újabb műtéttel nem kezelhető daganatrecidíva miatt 15 betegnél (1 férfi és 14 nő) alkalmaztunk szomatostatinanalógot. Hét beteg (2 férfi és 5 nő) a szomatostatinanalóg kezelés előtt műtéti és radioterápiás kezelésben is részesült. A szomatostatinanalóg kezelés előtt a betegek többsége változó ideig bromocriptinkezelést kapott, de ez egyetlen esetben sem bizonyult hatékonynak.

A szomatostatinanalóg készítmények adagja alapján a betegeket 3 csoportba soroltuk. Kis adagnak tekintettük, ha 4 hetente 10 mg octreotid LAR, 4 hetente 60 mg lanreotid autogél vagy 2 hétnél hosszabb időközönként 30 mg lanreotid SR készítményt alkalmaztunk. A közepes adag 4 hetente 20 mg octreotid LAR, 4 hetente 90 mg lanreotid autogél vagy 2 hetente 30 mg lanreotid SR készítmény alkalmazását jelentette. Nagy adag szomatostatinanalógnak minősült, ha a betegek 4 hetente 30 mg octreotid LAR, 4 hetente 120 mg lanreotid autogél vagy 2 hétnél rövidebb időközönként 30 mg lanreotid SR injekciót kaptak. Ilyen csoportosítás szerint 6 beteg részesült kis adag szomatostatinanalóg kezelésben, közülük egy betegnél a kezelés alatt az adagot közepesre növeltük. A betegek többségénél (24 beteg) a kezelést közepes adag szomatostatinanalóggal kezdtük, és a kezelés során 14 betegben növeltük nagy adagú készítményre. Két beteg kezdetől nagy adag szomatostatinanalóg készítményt kapott.

A GH-termelő hypophysisadenoma hormonális aktivitását minden esetben az orális glükóztolerancia-teszt alatt mért szérumban GH-szintekkel bizonyítottuk.

A szomatostatinanalóg kezelés hatékonyságát a bazális szérumban GH- és IGF-1-koncentrációk alapján értékeltük. A szérumban IGF-1-mérés kemilumineszcens immunkémiai módszerrel Liaison automatán, míg a szérumban GH-mérés radioimmunassay-vel történt.

A szérumban IGF-1-koncentrációk kortól és nemtől függő referenciatartománya miatt az értékeket a kornak és nemnek megfelelő referenciatartomány felső határának százalékában fejeztük ki (relatív IGF-1-érték). Kezelési célnak a „biztonságos” hormonszintek elérését tekintettük (bazális szérumban GH $< 2,5$ ng/ml, relatív IGF-1-érték $< 100\%$). A hypophysisdaganat méretének változását 6–12 havonta ismételt hypophysis-MR-vizsgálattal állapítottuk meg.

Az adatok elemzésére leíró statisztikát, Mann-Whitney-, illetve Kruskal-Wallis-tesztet használtunk. Az eredményeket átlag \pm standard hiba (SE) értékekben mutatjuk be.

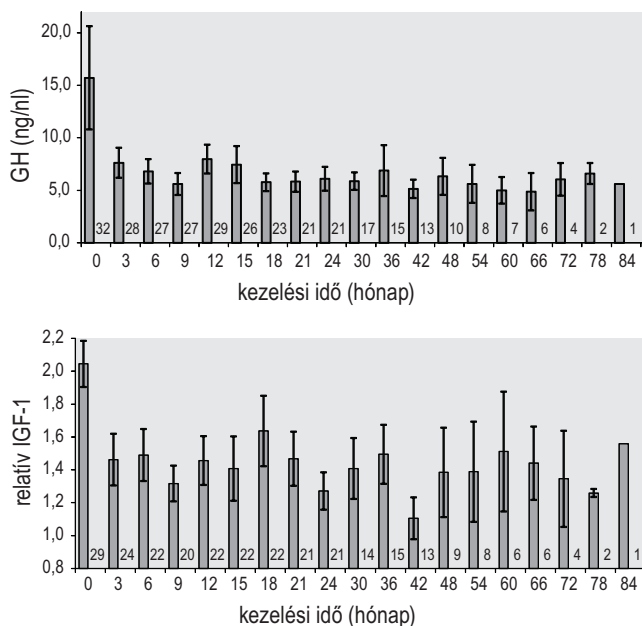
Eredmények

A szomatostatinanalóg kezelés megkezdése előtt a betegek átlagos GH-szintje $15,7 \pm 4,9$ ng/ml (átlag \pm SE), szérumban IGF-1-szintje a korhoz és nemhez viszonyított referenciatartomány felső határának $204 \pm 14\%$ -a (átlag \pm SE) volt. A kizárólag szomatostatinanalóg kezelésben részesült betegek kezelés előtti szérumban GH-értéke $27,7 \pm 14,8$ ng/ml, relatív IGF-1-értéke $236 \pm 17\%$ volt. A szomatostatinanalóg adása előtt műtéti kezelésben részesült betegek szérumban GH- ($8,2 \pm 1,0$ ng/ml) és relatív IGF-1-értékei ($206 \pm 24\%$) alacsonyabbak voltak a kizárólag szomatostatinanalóg kezelésben részesült betegek GH- és relatív IGF-1-értékeihez képest, azonban a különbség nem bizonyult szignifikánsnak. A műtéti és sugárkezelésben részesült betegek szomatostatinanalóg kezelés előtti hormonértékei (szérumban GH: $14,8 \pm 6,3$ ng/ml, relatív IGF-1: $154 \pm 15\%$) szintén alacsonyabbak voltak a kizárólag szomatostatinanalóggal kezelt betegek hormonértékeihez képest; a relatív IGF-1-érték esetében a két csoport közötti különbség statisztikailag szignifikáns volt ($p = 0,003$).

A szomatostatinanalóg kezelés bevezetése után 3 hónappal mind a szérumban GH-, mind a relatív IGF-1-értékek (1. ábra) szignifikánsan csökkentek, majd a kezelés további időtartama alatt kisebb átmeneti válto-

1. táblázat | Szomatostatinanalóggal kezelt betegek adatai

	Betegek száma	Kezelési idő, év, átlag \pm SE (tartomány)	Életkor a kezelés kezdetén, év, átlag \pm SE (tartomány)
Primer szomatostatinanalóg kezelés	10 (3 férfi, 7 nő)	$3,2 \pm 0,7$ (1–6)	$55,8 \pm 4,6$ (29–80)
Szomatostatinanalóg kezelés előtt hypophysisműtét	15 (1 férfi, 14 nő)	$2,9 \pm 0,5$ (1–7)	$44,9 \pm 3,5$ (26–64)
Szomatostatinanalóg kezelés előtt hypophysisműtét és sugárkezelés	7 (2 férfi, 5 nő)	$3,1 \pm 0,7$ (1,25–6,5)	$45,9 \pm 4,3$ (32–67)
Összes beteg	32 (6 férfi, 26 nő)	$3,1 \pm 0,3$ (1–7)	$48,5 \pm 2,5$ (26–80)



1. ábra Szomatostatinanalóg kezelés alatt a szérumszintű GH- és IGF-1-szintek változása (átlag±SE; az esetszámok az oszlopok mellett láthatók)

zásoktól eltekintve a 3 hónap után elért csökkent szinten maradtak. A kezelés végén a betegek átlagos szérumszintű GH- szintje 5,5±1,4 ng/ml-re, relatív IGF-1-értéke 135±12%-ra csökkent. A három csoport kezelés utáni GH- és relatív IGF-1-értékeinek összehasonlításakor nem találtunk szignifikáns különbséget. (A kizárólag szomatostatinanalóggal kezelt betegekben a szérumszintű GH 5,58±1,68 ng/ml, a relatív IGF-1 126±25%, a szomatostatinanalóg adása előtt műtéttel kezelt betegekben a szérumszintű GH 5,97±2,63 ng/ml, a relatív IGF-1 147±18%, míg a szomatostatinanalóg kezelés előtt műtéttel és besugárzással is kezelt betegekben a szérumszintű GH 4,4±1,4 ng/ml, a relatív IGF-1 119±18% volt.)

A kizárólag szomatostatinanalóggal kezelt betegek közül 1 beteg kis adagú, 3 beteg közepes adagú szomatostatinanalóg kezelésben részesült a kezelés teljes tartama alatt, míg 6 betegben a kezelés alatt a szomatostatinanalóg adagjának közepesről nagy adagra növelésére került sor. A szomatostatinanalóg kezelés előtt műtéttel kezelt betegek közül 4 beteg kis adagban, 5 beteg közepes adagban kapta a kezelés teljes tartama alatt a készítményt, míg 6 betegben az adagot a kezelés alatt növeltük (1 betegben kis adagról közepes adagra, 5 betegben pedig közepesről nagy adagra). A szomatostatinanalóg kezelés előtt műtéttel és hypophysisbesugárzással kezelt csoportban 2 beteg részesült közepes és 2 beteg nagy adag szomatostatinanalóg kezelésben a kezelés teljes tartama alatt, 3 betegben pedig a közepes adagot a kezelés alatt nagy adagra növeltük.

A kezelés végén a betegek 36,7%-ában észleltünk biztonságos (<2,5 ng/ml) szérumszintű GH- szintet, míg a relatív IGF-1-érték a betegek 41,4%-ában érte el a célértéket (<100%). A szomatostatinanalóg kezelés hatására biz-

tonságos hormonértékeket elérő betegek arányában nem találtunk különbséget a kizárólag szomatostatinanalóggal kezelt, illetve a szomatostatinanalóg kezelés előtt műtéttel vagy műtéttel és hypophysisbesugárzással is kezelt betegek között. A biztonságos szérumszintű GH- szintet, illetve normális relatív IGF-1-értéket elért betegek szomatostatinanalóg kezelés előtti szérumszintű GH- és relatív IGF-1-szintjei nem különböztek szignifikánsan azoknak a betegeknek a kiindulási GH- és relatív IGF-1-értékeitől, akiknél a szomatostatinanalóg kezelés nem csökkentette a célértékekre a hormonszinteket.

A szomatostatinanalóg kezelés alatt a hypophysis-MR-vizsgálat a betegek 46%-ában mutatott ki daganatregressziót, míg a betegek 54%-ában a hypophysisdaganat mérete nem változott. Daganatprogressziót egyetlen esetben sem tapasztaltunk. A betegek 46%-ában észlelt daganatregresszió mértéke a kismértékű, de egyértelmű daganatméret-csökkenéstől a hypophysisdaganat teljes regressziójáig terjedt. A daganatok többségének szabálytalan alakja (különösen műtét utáni residuális, illetve recidiváló esetekben) a regresszió mértékének pontos, számszerűen kifejezhető meghatározását nem tette lehetővé.

Megbeszélés

A szubkután alkalmazott octreotiddal végzett korai klinikai vizsgálatokban acromegáliás betegek 22–45%-ában csökkent a szérumszintű GH 2,5 ng/ml alá, míg a szérumszintű IGF-1-szint a betegek körülbelül 45%-ában vált normálissá. A betegek több mint 50%-a számolt be jelentős tüneti javulásról, elsősorban a fejfájás megszűnéséről [2, 6, 18, 19] és 30-40%-ukban a hypophysisdaganat mérete is csökkent [7, 18]. Érdekes megfigyelés, hogy a fejfájás rendszerint azokban az esetekben is rövid idő alatt csökken, amelyekben nem mutatható ki daganatméret-csökkenés [2]. A látóérzék-megnagyobbodás, ízületi fájdalom, fáradékonyság és verejtékezés már a kezelés első napjaiban a betegek 95%-ában javul [2]. Jellemző az alvási apnoéok számának jelentős csökkenése [2], valamint a szív szisztolés működésének [18, 20] és a balkamrahypertrophiának a javulása [21].

A hosszú hatástartamú szomatostatinanalógok szintén hatékonyan csökkentik a szérumszintű GH- és IGF-1-szinteket, javítják a betegség tüneteit, és a rövid hatástartamú készítményekhez képest a betegek számára kényelmesebb adagolást tesznek lehetővé [6]. *Bevan és munkatársai* vizsgálataiban 24 hetes octreotid LAR kezelés hatására a szérumszintű GH a betegek 79%-ában csökkent 2 ng/ml alá, és a szérumszintű IGF-1 az esetek 53%-ában vált normálissá. A 48 hetes kezelést követően a betegek 73%-ában csökkent a hypophysisdaganat mérete több mint 30%-kal. A daganatregressziót mutató betegek 29%-ában állapították meg mind a GH-, mind az IGF-1-eltérések rendeződését [19]. Lanreotid SR készítménnyel végzett vizsgálatban a betegek 48%-ában csökkent a GH-szint 2,5 ng/ml alá, és a betegek 45%-ában érte el

a szérumszintet [22]. Lanreotid autogél kezelés során a szérumszint a betegek 56%-ában, a szérumszint a betegek 48%-ában, mindkettő pedig a betegek 39%-ában érte el a biztonságosnak tartott célértéket [22]. A lanreotid autogél adagjának titrálása hatékonyabban csökkentette a szérumszint és -IGF-1-szinteket, mint a változatlan adagokkal történő kezelés [23].

Bár a különböző hosszú hatástartamú szomatostatinanalóg készítmények hatékonyságában az eddigi vizsgálatok nem mutattak ki lényeges különbségeket, *Freda és munkatársai* metaanalízise szerint acromegaliás betegekben az octreotid LAR kezelés gyakrabban vált ki normális GH- és IGF-1-szinteket, mint a lanreotid SR kezelés [11]. *Murray és Melmed* szintén valamelyest hatékonyabbnak találta az octreotid LAR-t a lanreotid SR-hez képest. A lanreotid autogél és az octreotid LAR hatékonysága között azonban nem észleltek különbséget [13].

Saját vizsgálatainkban szomatostatinanalóg kezelés hatására a betegek 37%-ában érte el a szérumszint a biztonságosnak tartott 2,5 ng/ml szintet és a szérumszint a betegek 41%-ában vált normálissá. *Freda és munkatársai* eredményeivel egyezően saját vizsgálatainkban is a szérumszint és -IGF-1-szintek korán, a kezelés megkezdése után 3 hónappal szignifikánsan csökkentek [11].

A hormonális eltérések megszüntetésén, illetve enyhítésén kívül a szomatostatinanalóg kezelés fontos terápiás haszna a hypophysisdaganat további növekedésének gátlása [9]. *Melmed és munkatársai* szomatostatinanalóggal kezelt acromegaliás betegek 36,6%-ában mutattak ki szignifikáns daganatméret-csökkenést [16]. A daganat zsugorodása már 12 hét kezelés után kialakulhat és a kezelés teljes időtartama alatt folytatódhat [19]. Szomatostatinanalóg kezelés alatt a hypophysisdaganat növekedése kivételesen ritka [11, 16], azonban a kezelés elhagyása utáni 6 hónapon belül viszonylag gyakori a daganatprogresszió [16]. Saját vizsgálatunkban a 6–12 havonta ismételt hypophysis-MR-vizsgálat egyetlen betegben sem mutatott ki daganatnövekedést, és az irodalmi adatokkal megegyezően a betegek 46%-ában észleltük a daganat méretének csökkenését vagy teljes regressziót.

A szomatostatinanalógok kiemelkedő hatékonysága ellenére az acromegalia kezelési algoritmusában betöltött helyük még ma is komoly vita tárgya. Primer gyógyszeres kezelést jelenleg rendszerint akkor alkalmaznak, ha a hypophysisdaganat nagy valószínűséggel nem távolítható el, vagy ha a beteg általános állapota miatt a műtét nagy kockázattal járna [6]. A műtét előtti szomatostatinanalóg kezelés a GH-termelő hypophysisadenomák szignifikáns zsugorodását okozhatja, ami javíthatja a sebészi kezelés eredményességét, bár az utóbbi még bizonyítást igényel [24, 25]. Acromegaliás betegekben aneszteziológiai komplikációkat okozhat a nehezen kivitelezhető intubálás, és gyakran fordulnak elő egyéb jelentős kockázati tényezők (folyadék egyensúly és szénhidrátanyagcsere-zavar, kardiális eltérések, hypertonia),

ezért a műtét előtti szomatostatinanalóg kezelés mégis hasznos lehet [6, 24, 25]. A daganattömeg sebészi csökkentése ugyanakkor javíthatja a szomatostatinanalóg kezelés eredményességét azokban a betegekben, akiknél a műtét előtt a kezelés nem bizonyult hatékonynak [5]. *Colao és munkatársai* megfigyelései szerint a műtét előtti szomatostatinanalóg kezelés acromegaliás betegek 14%-ában váltott ki megfelelő szérumszint-csökkenést, és a betegek 10%-ában csökkentette normálissá a szérumszintet, míg a hypophysisműtét után fennmaradó aktív betegség esetén a szomatostatinanalóg kezeléssel a betegek 56%-ában érték el a szérumszint-célértéket, és a betegek 55%-ában normalizálódott a szérumszint [20].

Korábbi megfigyelések szerint a szomatostatinanalóg kezelés eredményessége függ a kezelés előtti szérumszint-koncentrációtól, valamint a hypophysisdaganat méretétől [5, 6, 16, 19]. Bár kisebb mértékben megnövekedett kiindulási GH-szinttel járó esetekben a jelentősen megnövekedett GH-szintű esetekhez képest a szomatostatinanalóg kezelés várható eredménye kedvezőbb, saját vizsgálatunkban a szomatostatinanalóg kezelésre biztonságos szérumszintet elérő betegek szomatostatinanalóg kezelés előtti GH-szintjei nem különböztek azoknak a betegeknek a kiindulási GH-szintjeitől, akiknél a szomatostatinanalóg kezeléssel nem lehetett biztonságos GH-szintet elérni. Az irodalmi adatok és saját vizsgálatunk közötti ellentmondás oka az lehet, hogy betegeinkben a célérték feletti hormonszintek esetén a kezelés alatt gyakran került sor a szomatostatinanalóg adagjának növelésére.

A kiindulási GH-szintekkel ellentétben a kezelés előtti IGF-1-értékek nem feltétlenül jelzik előre a szomatostatinanalóg válaszkészséget, talán azért, mert a szérumszint-IGF-1-szintek egy bizonyos határon túl nem növekednek, míg a GH-szintek nem tetőznek [11]. További prediktív tényezők a kezelés várható hatékonyságára az idősebb életkor, a hypophysisadenomán belül a szomatostatinreceptorok, főként az sstr-2 altípus fokozott mértékű expressziója [26, 27], valamint hisztológiai vizsgálat során a hypophysisadenoma szemcsézettsége. Megfigyelték, hogy a szomatostatinanalógra jól reagáló esetekben nagyobb gyakorisággal fordul elő sűrűn szemcsézett szomatotrop adenoma. Sűrűn szemcsézett szomatotrop adenomákban gyakran mutatható ki a G_s-héj α -alegységének (G_s α) aktiváló mutációja, ami az adenil-cikláz konstitutív aktivációjához vezet [26]. A műtéttel eltávolított daganatszövet szomatostatinreceptor-mintázatának autoradiográfiás, molekuláris biológiai vagy immunhisztokémiai vizsgálata is jelezheti a szomatostatinanalóg válaszkészséget [27, 28]. A rövid octreotidteszt prediktív értékét jelenleg is vitatják, de több vizsgálat szerint a teszt során a szérumszint-GH jelentős csökkenése hasznos előrejelzője lehet a tartós hatású szomatostatinanalóg kezelés eredményességének [27, 28]. A szomatostatinanalóg kezelés hosszú távú eredményességét valószínűsíti a rövid (1–3 hónapos) kezelésre adott válasz, valamint a ¹¹¹In-dietylén-triamin-

pentaacetát(DTPA)-D-Phe-octreotid szcintigráfia során a hypophysisdaganatban észlelt jelölőanyag-dúsulás [27].

Következtetések

A szomatostatinanalóg kezelés hatékony kezelési lehetőséget jelent azoknál az acromegaliás betegeknél, akiknél primer hypophysisműtét a társuló betegségek, illetve szövödmények miatt nem végezhető, vagy a műtét (és sugárkezelés) ellenére a betegség aktivitása fennmarad, vagy a betegség kiújul. A hosszú távú szomatostatinanalóg kezelés hatékonyságát nem befolyásolta a szomatostatinanalóg kezelés előtt végzett műtéti vagy műtéti és sugárkezelés. A hormoneltérések és klinikai tünetek enyhítésén, illetve megszüntetésén kívül a szomatostatinanalóg kezelés valamennyi kezelt betegen megakadályozta a hypophysisadenoma progresszióját, és a betegek 46%-ában daganatregressziót váltott ki.

Irodalom

- [1] Góth M.: Akromegália. In: Az endocrin agy és a hypophysis megbetegedései. Szerk.: Góth, M., Rácz K. A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve. Szerk.: Leövey A. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2001, 173–178.
- [2] Harris, A. G.: Acromegaly. Treatment. In: Acromegaly. Szerk.: Harris, A. G. Sandoz Pharma Ltd., Basle, 1991, 60–79.
- [3] Lamberts, S. W. J.: Panel discussion paper: Acromegaly and its treatment. J. Endocrinol., 1997, 155, S49–51.
- [4] Clayton, R. N.: New developments in the management of acromegaly. Should we achieve absolute biochemical cure? J. Endocrinol., 1997, 155, S23–29.
- [5] Jallad, R. S., Musolino, N. R., Kodaira, S. és mtsai: Does partial surgical tumour removal influence the response to octreotide-LAR in acromegalic patients previously resistant to the somatostatin analogue? Clin. Endocrinol., 2007, 67, 310–315.
- [6] Vance, M. L., Laws, E. R. Jr.: Role of medical therapy in the management of acromegaly. Neurosurgery, 2005, 56, 877–885.
- [7] Newman, C. B.: Medical therapy for acromegaly. Endocrinol. Metab. Clin. North Am., 1999, 28, 171–190.
- [8] Kun I. Z.: Akromegália. In: Klinikai endocrinologia. Szerk.: Kun I. Z. Erdélyi Múzeum-Egyesület, Kolozsvár, 2000, 91–96.
- [9] Bevan, J. S.: Clinical review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2005, 90, 1856–1863.
- [10] Melmed, S., Jackson, I., Kleinberg, D. és mtsai: Current treatment guidelines for acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 83, 2646–2652.
- [11] Freda, P. U., Katznelson, L., van der Lely, A. J. és mtsai: Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2005, 90, 4465–4473.
- [12] Turner, H. E., Vadivale, A., Keenan, J. és mtsai: A comparison of lanreotide and octreotide LAR for treatment of acromegaly. J. Clin. Endocrinol., 1999, 51, 275–280.
- [13] 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.
- [14] Gutt, B., Bidlingmaier, M., Kretschmar, K. és mtsai: Four-year follow-up of acromegalic patients treated with the new long-acting formulation of Lanreotide (Lanreotide Autogel). Exp. Clin. Endocrinol. Diabet., 2005, 113, 139–144.
- [15] Ben-Shlomo, A., Melmed, S.: Pasireotide – a somatostatin analog for the potential treatment of acromegaly, neuroendocrine tumors and Cushing’s disease. Idrugs, 2007, 10, 885–895.
- [16] Melmed, S., Sternberg, R., Cook, D. és mtsai: A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2005, 90, 4405–4410.
- [17] Jorgensen, J. O., Feldt-Rasmussen, U., Frydryk, J. és mtsai: Cotreatment of acromegaly with a somatostatin analog and a growth hormone receptor antagonist. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2005, 90, 5627–5631.
- [18] Liuzzi, A., Oppizzi, G.: Panel discussion paper: Evidence for octreotide subcutaneously in the treatment of acromegaly. J. Endocrinol., 1997, 155, S61–65.
- [19] Bevan, J. S., Atkin, S. L., Atkinson, A. B. és mtsai: 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-I, and tumor size. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002, 87, 4554–4563.
- [20] Colao, A., Cuocolo, A., Marzullo, P. és mtsai: Effects of 1-year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, 84, 17–23.
- [21] Hradek, J., Kral, J., Janota, T. és mtsai: Regression of acromegalic left ventricular hypertrophy after lanreotide (a slow-release somatostatin analog). Am. J. Cardiol., 1999, 83, 1506–1509.
- [22] Caron, P., Beckers, A., Cullen, D. R. és mtsai: Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in the management of acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002, 87, 99–104.
- [23] Caron, P., Bex, M., Cullen, D. R. és mtsai: One-year follow-up of patients with acromegaly treated with fixed or titrated doses of lanreotide Autogel. Clin. Endocrinol., 2004, 60, 734–740.
- [24] Colao, A.: The importance of presurgical somatostatin analogue therapy in acromegaly. Endokrynol. Pol., 2007, 58, 356–360.
- [25] Plockinger, U., Quabbe, H. J.: Presurgical octreotide treatment in acromegaly: no improvement of final growth hormone (GH) concentration and pituitary function. Acta Neurochir., 2005, 147, 485–493.
- [26] Bhayana, S., Booth, G. L., Asa, S. L. és mtsai: The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2005, 90, 6290–6295.
- [27] Vitale, G., Pivonello, R., Ferone, D. és mtsai: The role of somatostatin receptors in the medical treatment of acromegaly. Digest. Liver Dis., 2004, 36, S55–59.
- [28] Gilbert, J. A., Miell, J. P., Chambers, S. M. és mtsai: The nadir growth hormone after an octreotide test dose predicts the long-term efficacy of somatostatin analogue therapy in acromegaly. Clin. Endocrinol., 2005, 62, 742–747.

(Mondok Ágnes dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: mondok@doctor.com)