

Somatostatyna (SST) jest peptydem syntetyzowanym w komórkach D wysp trzustkowych. Działa poprzez receptory SSTR, których ekspresja jest szeroko rozpowszechniona na komórkach tkanek zdrowych i chorobowo zmienionych. Znane jest zastosowanie analogów somatostatyny (SSTA) w leczeniu schorzeń narządów wewnętrznego wydzielania, takich jak akromegalia oraz w leczeniu objawowym guzów hormonalnie czynnych, np. gastrinoma, VIPoma, rakowiaka. Na wielu komórkach nowotworowych stwierdza się występowanie receptorów SSTR, stąd próby zastosowania analogów SST w onkologii. Głównym i najczęściej dotychczas stosowanym przedstawicielem tych związków jest oktreotyd. Pierwsze efekty antyproliferacyjne analogów somatostatyny u ludzi zaobserwowano u chorych na nowotwory hormonalnie czynne, którzy przyjmowali SSTA jako leczenie objawowe. Stwierdzono również korzyści z łącznego stosowania analogów somatostatyny z gemcytabiną w raku trzustki, z interferonem alfa w guzach hormonalnie czynnych i z antyestrogenami w raku sutka. W wielu pracach zaobserwowano, że SSTA charakteryzują się wysokim indeksem terapeutycznym, są stosunkowo dobrze tolerowane przez chorych i mają łagodne, najczęściej samoograniczające się działania niepożądane, dotyczące głównie przewodu pokarmowego. W nielicznych badaniach udowodniono korzyści ze stosowania SSTA w przeżyciu chorych, stąd potrzeba dalszych badań klinicznych. W żadnym natomiast nie wykazano znamienego statystycznie wpływu SSTA na regresję guza, trudno mówić więc o efekcie antyproliferacyjnym tych związków. Przyszłość analogów somatostatyny rysuje się w ich łącznym stosowaniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, takimi jak gemcytabina, interferon alfa, tamoksyfen i inne. Warto również

Analogi somatostatyny jako leki przeciwnowotworowe

Somatostatin analogues as antineoplastic drugs

Alicja Asendrych, Andrzej Deptała

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna w Warszawie

WSTĘP

Somatostatyna (SST) została po raz pierwszy wyizolowana w 1973 r. jako czynnik hamujący wydzielanie hormonu wzrostu. Jest ona cyklicznym peptydem syntetyzowanym w komórkach D wysp trzustkowych pod postacią dużego prohormonu – preprosomatostatyny. Prohormon najpierw ulega przekształceniu do peptydu złożonego z 28 aminokwasów – prosomatostatyny, a następnie do somatostatyny składającej się z 14 aminokwasów.

Somatostatyna działa za pośrednictwem receptorów. Dotychczas opisano 5 podtypów receptorów dla SST oznaczanych jako SSTR, z dodatkiem kolejnych cyfr arabskich od 1 do 5 (SSTR1, SSTR2 itd.). Wysoką gęstość SSTR2 stwierdzono na komórkach guzów neuroendokrynych oskrzeli, żołądka i jelit oraz na komórkach takich nowotworów, jak nerwiaki, rdzenia-ki, oponiaki, zwojaki, chłoniaki, raki piersi, nerki, wątroby oraz płuc. Natomiast na komórkach mięsaków i raka prostaty stwierdzono występowanie przede wszystkim SSTR1, często z koekspresją podtypu 5. Ekspresja SSTR3 jest charakterystyczna dla guzów przysadki nieczynnych hormonalnie. Nowotwory wywodzące się z komórek APUD (z ang. *amine precursors uptake and decarboxylation*) układu pokarmowego oraz guzy chromochłonne, raki żołądka i oponiaki wyka-

zują obecność SSTR1 i zmiennie ekspresję SSTR2 lub SSTR5 [1].

W związku z szerokim występowaniem SSTR na komórkach różnych nowotworów, rozpoczęto badania nad wpływem SST na nowotwory. Ze względu na bardzo krótki okres półtrwania SST we krwi (1–3 min), zastosowanie w onkologii znalazły zsyntetyzowane analogi SST (SSTA) o dłuższym czasie półtrwania.

Jednym z pierwszych analogów SST wprowadzonym do lecznictwa w 1989 r. był oktreotyd. Stwierdzono bardzo wysokie powinowactwo tego związku do SSTR2, który jest najczęściej występującym receptorem na różnych komórkach nowotworowych. Z tego względu najwcześniej podjęto próby zastosowania oktreotydu w leczeniu guzów wykazujących ekspresję SSTR2. Inne SSTA, lanreotyd i vapreotyd, mające wysokie powinowactwo do podtypów 2 i 5 SSTR, były wykorzystywane w próbach klinicznych u chorych z guzami wykazującymi koekspresję tych receptorów. Nie zsyntetyzowano dotychczas takiego analogu SST, który charakteryzowałby się wysokim powinowactwem do SSTR1 lub SSTR3, ani do SSTR4, którego obecność na komórkach nowotworowych nie jest dostatecznie jeszcze poznana. Pierwotnie, SSTA znalazły zastosowanie w leczeniu

zwrócić uwagę na możliwość zastosowania znakowanych radioizotopem SSTA w terapii celowanej guzów bogatych w SSTR. Przedstawione prace wskazują na kierunki dalszych badań klinicznych z zastosowaniem SSTA, natomiast nie uzasadniają, jak na razie, ich stosowania jako leków przeciwnowotworowych.

Słowa kluczowe: analogi somatostatyny, oktreotydy, lanreotydy, badania kliniczne, leki przeciwnowotworowe.

akromegalii, a także w terapii następstw ektopowego wydzielania hormonów przez niektóre nowotwory, np. *gastrinoma* [2, 3], *VIPoma* [4, 5], *insulinoma* [6, 7], *glukagonoma* [8, 9], czy *rakowiaka* [10, 11]. Zastosowanie SSTA w wyżej wymienionych schorzeniach wynikało z ich hamującego wpływu na efekty hormonalne, odpowiedzialne za określone objawy chorobowe.

Z uwagi na powszechne występowanie SSTR na komórkach różnych nowotworów oraz dobre efekty stosowania analogów somatostatyny w zwalczaniu objawów wywołanych przez nowotwory hormonalnie czynne podjęto badania nad antyproliferacyjną aktywnością SSTA. Dzięki wykorzystaniu modeli zwierzęcych stwierdzono działanie antyproliferacyjne SSTA w stosunku do raków piersi [12, 13], prostaty [14, 15], jelita grubego [16, 17], trzustki [18] i drobno-komórkowego raka płuc [19]. U ludzi pierwsze efekty antyproliferacyjne analogów somatostatyny zaobserwowano u chorych na nowotwory hormonalnie czynne, którzy przyjmowali SSTA jako leczenie objawowe. Wykazano też synergizm SSTA z gemcytabiną [20] w stosunku do komórek raka trzustki. W nowotworach hormonalnie czynnych przewodu pokarmowego wykazano wyższy odsetek odpowiedzi klinicznych i biochemicznych podczas łącznego stosowania oktreotydy i interferonu alfa [21]. Wykazano też *in vitro* i *in vivo* nasilenie działania antynowotworowego przy jednoczesnym stosowaniu oktreotydy i antyestrogenów [22]. Dodatkowymi argumentami dla podjęcia prób z podawaniem pochodnych SST były ich stosunkowo wysoki indeks terapeutyczny i łagodne działania niepożądane, dotyczące głównie przewodu pokarmowego (nudności, wzdęcia brzucha, zaparcia, biegunki, stolce tłuszczowe) [23].

Znaczenie SSTA w leczeniu objawowym guzów hormonalnie

czynnych nie wzbudza wątpliwości, ciągle nieokreślona pozostaje natomiast ich rola jako leków przeciwnowotworowych. Obecna praca ma więc na celu przedstawienie aktualnego stanu wiedzy nad skutecznością SSTA jako leków antyproliferacyjnych w leczeniu nowotworów posiadających receptory dla SST.

OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ KLINICZNYCH Z ZASTOSOWANIEM SSTA

Wyniki tych badań zestawiono w tab. 1.-3.

Zachowując obiektywizm w ocenie badań klinicznych z zastosowaniem SSTA należy, w wielu wypadkach, odnieść się krytycznie do szeregu analizowanych prac, przedstawionych w poniższych tabelach. Większość tych badań przeprowadzonych z użyciem analogów somatostatyny jako leków antyproliferacyjnych, trudna jest do interpretacji ze względu na brak grupy kontrolnej. Dotychczas przeprowadzono jedynie 8 randomizowanych badań, gdzie grupa kontrolna pozostawała bez leczenia – w raku żołądka, jelita grubego oraz wątroby. W raku sutki i prostaty badanie prowadzono z grupą kontrolną otrzymującą leczenie hormonalne, podobnie jak w raku trzustki. Należy też zauważyć, że niemal wszystkie te badania były przeprowadzone u osób będących po licznych terapiach przeciwnowotworowych, z rozsiałym procesem nowotworowym, zwykle opornym na wcześniejsze metody leczenia. Również dawki tego samego SSTA znacząco różniły się w poszczególnych badaniach. Dlatego też wyniki tych badań nie są spójne i nie sposób jednoznacznie wypowiedzieć się o skuteczności przeciwnowotworowej SSTA.

W guzach hormonalnie czynnych niemal wszystkie badania (tab. 1.) wskazują na działanie objawowe SSTA, w większości także

Somatostatin (SST) is a peptide synthesized in D-cells of pancreas. The effect of SST are thought to be mediated via specific SST receptors (SSTRs) which is widely represented on cells of normal tissues and altered by the disease. There is a known use of somatostatin analogues (SSTA) in the management of endocrine disorders such as acromegaly and symptoms caused by gastrointestinal neoplasms of endocrine organs for example gastrinoma, VIPoma and carcinoid tumor. Because of SSTRs are expressed on many neoplastic cells there are many trials evaluating SSTA in the treatment of neoplastic tumors. The main and best known of SSTA is octreotide. The first antiproliferative effects of SSTA in men were reported in patients suffering from neuroendocrine tumours who underwent treatment with the SSTA mainly with intention of achieving symptomatic palliation. There were hoped benefits from the combination of noted some of SSTA with gemcytabine in pancreatic cancer, with interferon alpha in endocrine tumors and with antiestrogenic agents in breast cancer. SSTA have wide therapeutic index and mild side effects. In some trials, prolonged survival was observed, so further clinical studies are needed, but there was no tumor regression observed in any trial. The future of SSTA is in their combination with other antineoplastic drugs such as gemcytabine, interferon alpha, tamoxifen. A new approach is the use of SSTA labeled with isotope for the treatment of tumors rich in SSTRs. Reported trials provide a rationale for further clinical studies, but still do not justify the use SSTA as sole antineoplastic drugs.

Key words: somatostatin analogues, octreotide, lanreotide, clinical trials, antineoplastic drugs.

obserwowano w dość znacznym odsetku częściową remisję [24–28].

Interesujące jest badanie dotyczące aktywności SSTA w nowotworach układu chłonnego, gdzie stwierdzono duży odsetek PR i SD (tab. 2. i [29]). Jest to jednak jedyne badanie i wymaga potwierdzenia. Jednak już w rozrostach złośliwych grasicy (tab. 2. i [30]) nie uzyskano zadowalających wyników.

Sprzeczne wyniki uzyskano w badaniach dotyczących aktywności SSTA w nowotworach wywodzących się z tkanki nabłonkowej (tab. 3.), a zwłaszcza w raku piersi [31–33], prostaty [34–36], trzustki [37–39], wątroby [40–42] i jelita grubego [39, 43–46]. Również badanie dotyczące raka żołądka [39] pozostaje w sprzeczności z wcześniejszymi, w których nie stwierdzano skuteczności SSTA. Jednoznaczne są jedynie wyniki, jeśli chodzi o raka drobnokomórkowego płuc [47–49], gdzie w żadnym z badań nie udowodniono skuteczności SSTA.

PODSUMOWANIE

Analogi somatostatyny znalazły zastosowanie w leczeniu objawów wywołanych przez substancje wydzielane w komórkach nowotworów hormonalnie czynnych, takich jak rakowiak, *gastrinoma*, *VIPoma*, *insulinoma*, *glukagonoma*. Leki te wykazują wysoką skuteczność w zwalczaniu tych objawów oraz powodują stwierdzany w wielu badaniach wysoki procent odpowiedzi biochemicznych. Pochodne somatostatyny charakteryzują się też dość wysokim indeksem terapeutycznym, a działania niepożądane związane z ich stosowaniem są zazwyczaj łagodne, nie wymagają odstawienia leku, ustępują samoistnie w miarę leczenia i w większości przypadków dotyczą przewodu pokarmowego. Warto także zwrócić uwagę na możli-

wość wykorzystania kilku dróg podania tych związków.

Jednakże przedstawiony przez nas przegląd badań z ostatnich lat nie udowodnił korzyści ze stosowania SSTA w monoterapii *in vivo* i nie potwierdził cytostatycznego wpływu tych leków na komórki nowotworowe. Nawet jeśli wyniki niektórych badań wydają się korzystne, to ze względu na krótki czas obserwacji, uzyskane rezultaty budzą wątpliwości. W nielicznych tylko badaniach określano występowanie receptorów somatostatyny na komórkach nowotworowych przed rozpoczęciem leczenia. Trudno więc określić czy obserwowane efekty działania SSTA są wywołane bezpośrednią reakcją receptor – ligand, czy pośrednio przez hamowanie różnych czynników wzrostu, np. IGF-1, czy też może istnieją jeszcze inne mechanizmy. Wydaje się też, że teza o występowaniu tylko jednego lub dwóch SSTR na komórkach nowotworowych wymaga rewizji. Ostatnie badania (Palmieri i wsp.) [50] podważające tę zasadę dominacji mogą wskazywać na potencjalne mechanizmy oporności na SSTA. Na przykładzie mięsaków tkanek miękkich (*liposarcoma*, *histiocytoma*, *leiomyosarcoma*, guzy z komórek otoczek nerwów obwodowych, *fibrosarcoma*, mięsaki jasnokomórkowe, mięsaki maziówkowe, guzy stromalne przewodu pokarmowego [GIST], guzy z komórek osłonek ścięgien) wykazano, że co prawda w 84 proc. przypadków występuje podtyp SSTR1 i SSTR2, ale aż w 50 proc. przypadków tych mięsaków komórki wykazują ekspresję wszystkich pięciu podtypów tego receptora [50]. Zastosowanie analogu SST wykazującego powinowactwo tylko do jednego typu receptora przy obecności pozostałych SSTR niesie ze sobą wysokie prawdopodobieństwo nieskuteczności. Być może też komórki nowotworowe mogą syntetyzować inne podtypy SSTR niż ten dominujący, zwłaszcza jeżeli komórki

Tab. 1. SSTA w nowotworach hormonalnie czynnych

Lek	Dawkowanie (mg/d)	Rodzaj nowotworu	Liczba badanych	Wyniki
Oktreotyd	1,5–6,0	rakowiak	13	CR – nie obserwowano; PR – 31 proc. (4 os.); SD – 15 proc. (2 os.); PD – 54 proc. (7 os.)
Lanreotyd	2,25–9,0	rakowiak (8) wyspiak (3) SCLC (2)	13	PR – 31 proc.
Oktreotyd	5,0–10,0	rakowiak, rak rdzeniasty tarczycy, wyspiak, rak z kom. Markela	58 średni	SD – 27 osób; czas trwania SD – 6-32 mies.; czas przeżycia 22 (1–32) mies.
Oktreotyd	1,5–3,0	nowotwory endokryne układu pokarmowego, zespół rakowiaka	35	ustąpienie objawów zespołu rakowiaka: po 3 mies. – 20 proc., po 6 mies. – 23 proc.; subiektywna poprawa: odpowiednio 43 proc. i 45 proc.; SD – 76 proc. i 68 proc.
Lanreotyd	0,75–1,2	rakowiak (13) rak trzustki (6)	19	PR – 5 proc.; SD – 70 proc.
Lanreotyd	30 mg <i>i.m.</i> co 14 dni	rakowiak (48) <i>gastrinoma</i> (6) VIPoma (1)	55 badanych, ocenianych 31	regresja objawów 38 proc. os. w rakowiaku; 67 proc. os. w <i>gastrinoma</i> i u jednej badanej z VIPoma; SD – 25 osób (z 31)

Tab. 2. SSTA w nowotworach wywodzących się z układu chłonnego

Schemat dawkowanie	Rodzaj nowotworu	Liczba badanych	Wyniki
Oktreotyd 3 x 0,5 mg <i>s.c.</i> <u>w przypadku SD:</u> Oktreotyd 3 x 0,5 mg <i>s.c.</i> + prednison 0,6 mg/kg <i>m.c.</i>	grasiczak (31); rakowiak grasicy (1); rak grasicy (2) nieokreślony rozrost w obrębie grasicy (2)	36	leczeni oktreotydem: CR – 2 os.; PR – 6 os. (12,5 proc.) Oktreotyd + prednison: PR – 30 proc.
Octreotyd 150 mg <i>s.c.</i> co 8 godz.	NHL st. III lub IV PBL CTCL	31 21 9	PR – 36 proc.; SD – 50 proc. PR – 0 proc.; SD – 79 proc. PR – 44 proc.; SD – 22 proc.

NHL – chłoniak złośliwy nieziarnicy; PBL – przewlekła białaczka limfatyczna; CTCL – skórny chłoniak T-komórkowy

rosną w obecności SSTA. Dostępność komercyjna przeciwciał przeciw różnym podtypom receptora powinna w niedalekiej przyszłości ułatwiać identyfikację SSTR na komórkach nowotworowych przed włączeniem leczenia analogami somatostatyny i umożliwić odpowiednie monitorowanie terapii. Ponieważ oktreotyd i lanreotyd wykazują różne powinowactwo do różnych SSTR i z reguły nie wiążą się ze

wszystkimi pięcioma podtypami, istnieje potrzeba zsyntetyzowania nowych analogów SST o szerokim powinowactwie do tych receptorów.

W pojedynczych badaniach udowodniono jednak korzyści polegające na wydłużeniu przeżycia chorych, co zachęca do dalszych badań nad tą grupą leków. Jednak w zasadzie w żadnym z omawianych badań nie wykazano zna-

miennego statystycznie wpływu analogów somatostatyny na regresję różnego rodzaju guzów i dlatego trudno mówić o efekcie antyproliferacyjnym tych związków. Należy sądzić, że przyszłość SSTA w onkologii rysuje się raczej w kojarzeniu tych substancji z innymi lekami przeciwnowotworowymi, zarówno z klasycznymi cytostatykami (np. gemcytabina), jak i innymi substancjami (np. tamoksyfen, flu-

Tab. 3. SSTA w nowotworach wywodzących się z tkanki nabłonkowej

Schemat dawkowanie	Rodzaj nowotworu	Liczba badanych	Wyniki
Tamoksifen 40 mg <i>p.o.</i> versus Tamoksifen 40 mg <i>p.o.</i> + lek antyprolaktynowy 75 µg + oktreotyd 0,2 mg <i>s.c.</i> 3 x dz.	przerzutowy rak piersi u chorych po menopauzie	22	obiektywna odpowiedź dla tamoksifenu 33 proc.; dla leczenia skojarzonego 55 proc.; średni czas do progresji dla tamoksifenu 33 tyg.; dla leczenia skojarzonego 84 tyg.
Lanreotyd + Tamoksifen	rak piersi u chorych po menopauzie, bez uprzedniego leczenia	33	działanie synergistyczne w zakresie zmniejszenia poziomu IGF-1 CR – 12,5 proc., PR – 37,5 proc. całkowita obiektywna odpowiedź ≥50 proc.
Vapreotyd 3–6 mg/dobę <i>s.c.</i> wlew ciągły	przerzutowy rak piersi	14	nie stwierdzono żadnej odpowiedzi; u wszystkich pacjentek doszło do progresji w ciągu 3 mies. od rozpoczęcia leczenia
Oktreotyd 0,1 mg co 8 godz.	rak prostaty oporny na leczenie hormonalne	24	u żadnego pacjenta nie wykazano odpowiedzi; średni czas do progresji wyniósł 5,6 tyg.
Lanreotyd 30 mg <i>i.m.</i> raz w tyg.	rak prostaty	30	poprawa st. ogólnego u 40 proc.; zmniejszenie bólów kostnych u 35 proc.; obniżenie poziomu PSA u 20 proc.; PR – 16 proc.; czas trwania odpowiedzi na leczenie 16–60 tyg.; roczne przeżycie 72 proc.
Lanreotyd we wzrastających dawkach 4, 7, 10, 13, 18, 24 mg/dobę	przerzutowy rak prostaty oporny na leczenie hormonalne	25	u żadnego z pacjentów nie obserwowano odpowiedzi; nie stwierdzono wpływu na wielkość guza nowotworowego
Oktreotyd 3 x 250 µg/dobę przez tydz.	rak drobnokomórkowy płuc	20	nie zaobserwowano reakcji na leczenie u żadnego chorego
Lanreotyd	rak drobnokomórkowy płuc chemooporny	18	brak aktywności wobec choroby
Lanreotyd 2 000 mg 3 x dziennie <i>s.c.</i>	rak drobnokomórkowy płuc, postać rozsiana	18	brak odpowiedzi na leczenie; średni czas do progresji – 44 tyg.; średni czas przeżycia – 106 dni
Octreotyd 200 µg przez 5 dni co tydzień versus leczenie objawowe	rak drobnokomórkowy płuc	14 vs 22	średni czas przeżycia dla leczonych oktreotydem – 24 tyg.; dla leczonych objawowo – 12 tyg; SD u 11 osób vs u 3
Octreotyd 150 µg 3 x dziennie versus leczenie objawowe	rak jelita grubego zaawansowany	260	średni czas do progresji oraz średni czas przeżycia był porównywalny w obu grupach i wyniósł ok. 17 mies.
Octreotyd 1 mg co 8 godz.; leczenie przedoperacyjne	rak jelita grubego	25	maksymalny indeks proliferacyjny znacząco obniżył się u 6 spośród 10 pacjentów i znacząco uległ podwyższeniu po zaprzestaniu leczenia
Octreotyd 200 µg 3 x dziennie versus leczenie objawowe	rak żołądka zaawansowany, oporny na chemioterapię	15 vs 14	średni czas przeżycia dla grupy leczonej octreotydem – 16 tyg., dla leczonych objawowo – 8 tyg; SD – 7 osób vs 1 osoba
Octreotyd 100–200 µg 3 x dziennie <i>s.c.</i>	rak trzustki	22	brak CR i PR; PD – 19 proc. ze średnim czasem przeżycia – 17 tyg. (3–42) SD – 3 osoby z czasem przeżycia 40–68 dni
Octreotyd 200 µg 3 x dziennie versus leczenie objawowe	rak trzustki zaawansowany, oporny na chemioterapię	16 vs 16	średni czas przeżycia dla grupy leczonej octreotydem – 15 tyg. vs 8 tyg. dla leczonych objawowo; SD odpowiednio 7 i 2 osoby
Octreotyd 30 mg <i>i.m.</i> co 4–6 tyg.	rak wątroby	15	nie wykazano u nikogo nawet częściowej regresji guza; SD – 7 osób przy średnim czasie obserwacji 3 mies.; PD – 3 osoby

cd. Tab. 3. SSTA w nowotworach wywodzących się z tkanki nabłonkowej

Schemat dawkowanie	Rodzaj nowotworu	Liczba badanych	Wyniki
Octreotyd 3 x 0,5 mg s.c.; później 30 mg i.m. co 4 tyg. versus tamoksyfen 2 x 20 mg p.o.	rak wątroby, zaawansowany	15 vs 15	w grupie leczonej tamoksyfenem – przeżycie 11–56 tyg.; jakość życia chorych średnia; w grupie leczonej oktreotydem – 14–92 tyg. (w momencie opublikowania badanie nadal trwało); jakość życia chorych dobra
Octreotyd 250 µg s.c. versus leczenie objawowe	rak wątroby	58	średni czas przeżycia 13 tyg. vs 4 tyg. 6-miesięczny czas przeżycia = 75 proc. vs 37 proc. 12-miesięczny czas przeżycia = 56 proc. vs 13 proc.

CR – całkowita odpowiedź; PR – częściowa odpowiedź; SD – stabilizacja choroby; PD – progresja choroby

tamid, bromokryptyna, interferon- α) – kojarzeniu opartym również na farmakokinetycznych i farmakodynamicznych właściwościach tych leków. Kolejny możliwy kierunek terapeutyczny to zastosowanie znakowanych radioizotopami analogów SST w leczeniu guzów bogatych w SSTR [51]. Z przeprowadzonych dotychczas badań można więc wnioskować, jak należy zaplanować dalsze badania kliniczne z zastosowaniem analogów somatostatyny. Obecnie brak jest jednak wystarczających przesłanek do stosowania SSTA jako samodzielnych leków przeciwnowotworowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laisue JA. *Somatostatin receptor sst1-ssst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype – selective ligands*. Eur J Nucl Med 2001; 28: 836-46.
2. Souquet JC, Sassolas G, Forichon J, et al. *Clinical i hormonal effects of a long-acting somatostatin analogue in pancreatic endocrine tumors and in carcinoid syndrome*. Cancer 1987; 59: 1654-60.
3. Vinik AI, Tsai S, Moattari AR, Cheung P. *Somatostatin analogue (SMS 201-995) in patients with gastrinomas*. Surgery 1988; 104: 834-42.
4. Odorisio TM, Gagginella TS, Mekhijan HS et al. *Somatostatin and analogues in the treatment of VIPoma*. Ann NY Acad Sci 1988; 527: 528-35.
5. Kraenzlin ME, Chang JLC, Wood SM, et al. *Long-term treatment of a VIPoma with somatostatin analogue resulting in remission of symptoms and possible shrinkage of metastases*. Gastroenterology 1985; 88: 185-7.
6. Osei K, Odorisio TM. *Malignant insulinoma: effects of a somatostatin analog (compound 201-995) on serum glucose, growth and gastro-entero-pancreatic hormones*. Ann Int Med 1985; 103: 223-25.
7. Reubi JC. *A somatostatin analogue inhibits chondrosarcoma and insulinoma tumor growth*. Acta Endocrinol 1985; 109: 108-14.
8. Boden G, Ryan IG, Eisenschid BL, et al. *Treatment of inoperable glucagonoma with the long acting somatostatin analogue SMS 201-995*. N Engl J Med 1986; 314: 1686-89.
9. Altamari AF, Bhoopalam N, Odorisio T, et al. *Use of a somatostatin analog (SMS 201-995) in the glucagonoma syndrome*. Surgery 1986; 100: 989-95.
10. Ahlman H, Ahlund L, Dahlstrom A, et al. *Use of somatostatin analogue in association with surgery and hepatic arterial embolisation in the treatment of the carcinoid syndrome*. Br J Cancer 1987; 56: 840-42.
11. Kvols LK, Moertel CG, Oconnel MJ, et al. *Treatment of malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue*. N Engl J Med 1986; 315: 663-66.
12. Rose DP, Gottardis M, Noonan JJ. *Rat mammary carcinoma regressions during suppression of serum growth hormone and prolactin*. Anticancer Res 1983; 3: 323-26.
13. Weber C, Merriam L, Koschitzky T, et al. *Inhibition of growth of human breast carcinomas in vivo by somatostatin analogue, SMS 201-995, treatment of nude mouse xenografts*. Surgery 1989; 106: 416-22.
14. Zalutnai A, Paz-Bouza JI, Redding TW, Schally AV. *Histologic changes in the rat prostate cancer model after treatment with somatostatin analogs and D-Trp-6-LH-RH*. Prostate 1988; 12: 85-98.
15. Murphy WA, Lance VA, Moreau S et al. *Inhibition of rat prostate tumor growth by an octapeptide analog of somatostatin*. Life Sci 1987; 40: 2515-22.
16. Singh P, Le S, Townsend CM Jr, et al. *A long acting somatostatin analog (SRIF) (SMS 201-995) and proglumide (PGL) inhibit the trophic and gastrin receptor (GR) regulatory effects of pentagastrin (PG) on mouse colon cancer (MC-26) cells in vivo*. Gastroenterology 1986; 90: 1636 (Abstr).
17. Milhoan RA, Milhoan LH, Trudel JL, et al. *Somatostatin and α -difluoromethylornithine (DFMO) have additive inhibitory effects of pentagastrin (PG) on mouse colon cancer (MC-26) cells in vivo*. Biomed Res 1988; 9: 30 (Abstr).
18. Redding TW, Schally VA. *Inhibition of growth pancreatic carcinomas in animal models by analogs of hypothalamic hormones*. Proc Natl Acad Sci USA 1984; 81: 248-52.
19. Taylor JE, Bogden AE, Moreau JP, Coy DH. *In vitro and in vivo inhibition of human small cell lung carcinoma (NCI-H69) growth by somatostatin analogue*. Biophys Res Commun 1988; 153: 81-6.
20. Theodossiou C, Rothenberg M, Helm E, et al. *Octreotide LAR and gemcitabine in pancreatic adenocarcinoma: from bench to bedside*. Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 55 (Abstr).
21. Herreo A, Alonso V, Puertolas P, et al. *Gastrointestinal neuroendocrine tumors treated with interferon-alpha and*

- somatostatin analogues. *Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 57 (Abstr).
22. Pollak M. *Enhancement of the anti-neoplastic effects of tamoxifen by somatostatin analogues*. *Digestion* 1996; 57: 29-33.
 23. Lamberts SWJ, Koper JW, Reubi JC. *Potential role of somatostatin analogues in the treatment of cancer*. *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 281-7.
 24. Anthony L, Johnson D, Hande K, et al. *Somatostatin analogue phase I trials in neuroendocrine neoplasms*. *Acta Oncol* 1993; 32: 217-23.
 25. DiBartolomeo M, Bajatta E, Buzzoni R, et al. *Clinical efficacy in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors: a study by the Italian Trials in Medical Oncology Group*. *Cancer* 1996; 77: 402-8.
 26. Erikson B, Janson ET, Bax ND, et al. *The use of new somatostatin analogues, lanreotide and octastatin in neuroendocrine gastrointestinal tumors*. *Digestion* 1996; 57 (Suppl): 77-80.
 27. Erikson B, Renstrup J, Imam H, Oberg K. *High-dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumors: clinical and biological effects*. *Ann Oncol* 1997; 8: 1041-4.
 28. Wymenga ANM, Erikson B, Salmela PI, et al. *Efficacy i safety of prolonged-release lanreotide in patient with gastrointestinal neuroendocrine tumors and hormone – related symptoms*. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1111-7.
 29. Witzig TE, Letendre L, Gestner J, et al. *Evaluation of a somatostatin analogue in the treatment of lymphoproliferative disorders: results of a phase II North Central Treatment Group Trial*. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2012-5.
 30. Loehrer PJ, Wang W, Ettinger DS, et al. *Phase II study of octreotide treatment in advanced or recurrent thymic malignancies. An Eastern Cooperative Oncology Group study*. *Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 60 (Abstr).
 31. Canobbio L, Cannata D, Miglietta L, et al. *Somatuline (BIM 23014) and tamoxifen treatment of postmenopausal breast cancer patients: clinical activity and effect on insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels*. *Anticancer Res* 1995; 15: 2687-90.
 32. Bontenbal M, Foekens JA, Lamberts SW, et al. *Feasibility, endocrine and anti-tumor effects of a triple endocrine therapy with tamoxifen, a somatostatin analogue and antiprolactin in post-menopausal metastatic breast cancer: a randomised study with long-term follow-up*. *Br J Cancer* 1998; 77: 115-22.
 33. O'Byrne KJ, Dobbs N, Propper DJ, et al. *Phase II study of RC-160 (vapreotide), an octapeptide analogue of somatostatin, in the treatment of metastatic breast cancer*. *Br J Cancer* 1999; 79: 1413-8.
 34. Logothetis CJ, Hossan EA, Smith TL. *SMS 201-995 in the treatment of refractory prostatic cancer*. *Anticancer Res* 1994; 14: 2731-4.
 35. Maulard C, Richaud P, Droz JP, et al. *Phase I-II study of the somatostatin analogue lanreotide in hormone – refractory prostate cancer*. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995; 36: 259-62.
 36. Figg WD, Thibault A, Cooper MR, et al. *A phase I study of the somatostatin analogue somatuline in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer*. *Cancer* 1995; 36: 259-62.
 37. Verhelst J, De Longueville M, Ongena P, et al. *Octreotide in advanced prostatic cancer relapsing under hormonal treatment*. *Acta Urol Belg* 1994; 62: 83-8.
 38. Friess H, Buchler M, Beglinger C, et al. *Low-dose octreotide treatment is not effective in patients with advanced pancreatic cancer*. *Pancreas* 1993; 8: 540-5.
 39. Cascinu S, Del Ferro E, Catalano G. *A randomized trial of octreotide versus best supportive care only in advanced gastrointestinal cancer patients refractory to chemotherapy*. *Br J Cancer* 1995; 71: 97-101.
 40. Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, et al. *Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: A randomized controlled study*. *Gut* 1998; 42: 442-7.
 41. Stadheim LM, Nzeako UC, Frytak S, et al. *Pilot study of long-acting octreotide (sandostatin LAR Depot) in the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma*. *Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 58 (Abstr).
 42. Dimitroulopoulos D, Xinopoulos D, Tsamakidis K, et al. *Octreotide acetate long-acting formulation in treating patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): comparison with tamoxifen*. *Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 59 (Abstr).
 43. Goldberg RM, Moertel CG, Wieand HS, et al. *A phase III evaluation of somatostatin analogue (octreotide) in the treatment of patients with asymptomatic advanced colon carcinoma*. *North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic*. *Cancer* 1995; 76: 961-6.
 44. Steward GJ, Connor JL, Lawson JA, et al. *Octreotide reduces the kinetic index, proliferating cell nuclear antigen – maximum proliferative index, in patients with colorectal cancer*. *Cancer* 1995; 76: 572-8.
 45. DiLeo A, Bajatta E, Ferrari L, et al. *A dose-finding study of lanreotide (a somatostatin analogue) in patients colorectal carcinoma*. *Cancer* 1996; 78: 35-42.
 46. Cascinu S, Del Ferro E, Grianti C, et al. *Inhibition of tumor cell kinetics and serum insulin growth factor I levels by octreotide in colorectal cancer patients*. *Gastroenterology* 1997; 113: 767-72.
 47. Macauley VM, Smith IE, Everard MJ, et al. *Experimental and clinical studies with somatostatin analogue octreotide in small-cell lung cancer*. *Br J Cancer* 1991; 64: 451-6.
 48. Cotto C, Quoix E, Thomas F, et al. *Phase I study of the somatostatin analogue somatuline refractory small-cell lung cancer*. *Ann Oncol* 1994; 5: 290-1.
 49. Marschke RF Jr, Grill JP, Solan JA, et al. *Phase II study of high-dose somatostatin analogue in patients either previously treated or untreated who have extensive-stage small-cell lung cancer*. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 15-7.
 50. Palmieri G, Montella L, Apice G, et al. *RT-PCR analysis of somatostatin receptors expression in human soft tissue sarcomas*. *Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 63 (Abstr).
 51. Krenning EP, Kooij PP, Pauwels S, et al. *Somatostatin receptor: stintigraphy and radionuclide therapy*. *Digestion* 1996; 57: 61-7.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Andrzej Deptała**

Katedra i Klinika Hematologii,
Onkologii i Chorób Wewnętrznych
Akademia Medyczna SP CSK
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa
e-mail: adeptala@amwaw.edu.pl