

# Аналоги соматостатина при акромегалии и гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолях: прошлое, настоящее и будущее

Расширенный реферат статьи Öberg K., Lamberts S.W. Somatostatin analogues in acromegaly and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: past, present and future // *Endocr Relat Cancer*, 2016 Dec; 23 (12), R551–R566.

Реферат подготовлен С.Э. Мошениной.

## Введение

Акромегалия — гормональное нарушение, вызванное гиперсекрецией гормона роста (ГР) гипофизом и, как следствие, повышением уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в сыворотке крови. Гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли (ГЭП-НЭО) представляют собой гетерогенную группу опухолей, секретирующих серотонин и другие белковые гормоны (пептиды), проявления которых можно охарактеризовать как карциноидный синдром или другими симптомами и синдромами гормональной гиперсекреции в зависимости от места локализации первичного очага. Правильно подобранное лечение акромегалии и ГЭП-НЭО предусматривает введение аналогов соматостатина, эффективно подавляющих избыточную секрецию гормонов. После открытия в 1979 г. октреотид стал первым синтетическим биологически стабильным аналогом соматостатина короткого действия, внедренным в клиническую практику в конце 1980-х гг. Другой аналог соматостатина, ланреотид, стал доступен в середине 1990-х гг., первоначально — в качестве препарата с длительным высвобождением, вводимым каждые 10 или 14 дней. Формулы с длительным высвобождением обоих препаратов —

октреотида (Сандостатин LAR, Novartis) и ланреотида (Соматуплин Аутожел, Ipsen), основанные на микро- и наномолекулярной технологии высвобождения действующего вещества, позволили сделать введение препарата (один раз в месяц) более удобным. Аналоги соматостатина первого поколения до сих пор остаются золотым стандартом в медикаментозной терапии гиперсекреции гормонов гипофиза и нейроэндокринных опухолей, особенно это касается октреотида — препарата с самой длительной историей доказанной эффективности и безопасности. Мультирецепторный аналог соматостатина следующего поколения пасиреотид (Сигнифор) стал альтернативным вариантом для лечения акромегалии. Это краткий обзор развития и клинического успеха аналогов соматостатина.

## Аналоги соматостатина — основа лечения акромегалии и ГЭП-НЭО

### Акромегалия

Акромегалия — хроническое нарушение метаболизма с распространенностью 40–125 случаев на 1 млн населения и заболеваемостью 3–4 человека на 1 млн в год [61]. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой, манифестация заболевания чаще всего

приходится на возраст от 40 до 50 лет, хотя может развиваться в любом возрасте [61]. В большинстве случаев причиной развития акромегалии является опухоль гипофиза [118], секретирующая гормон роста, который в свою очередь повышает секрецию в печени инсулиноподобного фактора роста-1, что в дальнейшем приводит к увеличению размеров костей, хрящей и мягких тканей. Заболевание коварно, постановка диагноза может запаздывать на 10 лет [107], что приводит к печальным последствиям для здоровья пациента. У большинства пациентов на поздних стадиях отмечается расширение конечностей, изменение черт лица [37]. Длительная гиперсекреция ГР и ИФР-1 приводят к появлению сопутствующих заболеваний: сердечно-сосудистых осложнений [106], сахарного диабета и нарушений толерантности к глюкозе [13, 59], артериальной гипертензии [73], респираторной патологии [7, 106] и колоректальному раку [112]. Симптомы этих осложнений являются наиболее вероятной причиной недостаточной диагностики пациентов с акромегалией [61]. Смертность при акромегалии выше, при этом стандартизованный коэффициент смертности по отношению к общей популяции колеблется от 1,3 до 1,9 [35, 33, 110]; коэффициент

смертности может стать еще выше при наличии вышеуказанных сопутствующих заболеваний, особенно это касается сердечно-сосудистой патологии [125]. Кроме того, всё усугубляется значительным ухудшением качества жизни пациентов с акромегалией [115, 135, 144]. У пациентов с акромегалией могут наблюдаться нейрокогнитивная [72, 79] и психоневрологическая дисфункции [128, 129].

Своевременная диагностика и лечение имеют решающее значение, так как длительная неконтролируемая акромегалия связана с более серьезными осложнениями [79]. Действительно, у некоторых пациентов когнитивные изменения [79] и психосоциальные нарушения [15, 146] могут быть необратимыми. Несмотря на необходимость быстрой диагностики и лечения, многие пациенты с акромегалией остаются всё еще недиагностированными и нелечеными [61].

#### ГЭП-НЭО

Гастроэнтеропанкреатические неоплазии являются относительно редкими новообразованиями, представленными широким спектром функциональных характеристик [94]. Эндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта традиционно классифицируются как карциномы кишечника, карцином тонкой кишки встречается чаще всего [111]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) использует различные классификации, которые включают высококодифференцированные и низкокодифференцированные ГЭП-НЭО. Высокодифференцированные опухоли растут относительно медленно, в то время как низкокодифференцированные неоплазии гораздо более агрессивны [130]. Нефункциональные эндокринные опухоли не секретируют значимое количество биологически активных веществ в отличие гормональной гиперсекреции ГЭП-НЭО, сопровождающейся четкими клиническими симптомами. Карциномный синдром характеризуется набором симптомов, которые включают диарею разной

степени тяжести, гиперемиию лица и эпизоды удушья. Вариантов лечения для пациентов с ГЭП-НЭО немного, поэтому после появления терапии аналогами соматостатина качество жизни у таких больных намного улучшилось, препараты эффективно купируют симптомы и потенциально тормозят опухолевую прогрессию.

Эта статья обобщает данные литературы по клиническому воздействию аналога соматостатина первого поколения октреотида, а также представляет вашему вниманию пасиреотид, аналог соматостатина следующего поколения в лечении акромегалии и нейроэндокринных опухолей.

#### Клиническое развитие

Открытый первоначально как ингибитор ГР-релизинг гормона [18], соматостатин является пептидным гормоном, играет ингибирующую роль в регуляции нескольких физиологических функций, в том числе функций гипофиза, поджелудочной железы гормонов ЖКТ. Соматостатин взаимодействует с конкретными рецепторами соматостатина (SSTR) в тканях-мишенях. Известно пять подтипов рецепторов у человека (SSTR1–5), каждый имеет свой путь передачи сигнала [98]. Гормон роста, секретлируемый опухолью гипофиза, преимущественно воздействует на SSTR2 и SSTR5 [84], сродством к SSTR2 обладают нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, карциномы [34].

Учитывая роль в ингибировании разнообразных физиологических процессов, было исследовано терапевтическое применение соматостатина для лечения поражений органов эндокринной системы, однако из-за быстрого разрушения препарата в плазме крови от этой идеи отказались. Октреотид стал первым биологически стабильным синтезированным аналогом соматостатина (рис. 1), имеющим больший период полувыведения в сравнении с нативным соматостатином (1,2–1,9 часа против 3 минут) [11], молекула имеет высокое, низкое и сред-

нее сродство к SSTR2, SSTR3 и SSTR5 соответственно [55]. Октреотид также является более мощным ингибитором секреции ГР и инсулина, чем соматостатин [11]. У пациентов с акромегалией октреотид обеспечивает долговременную супрессию секреции ГР без рикошетной гиперсекреции, наблюдаемой после введения соматостатина [68]. Октреотид короткого действия с немедленным высвобождением, вводимый подкожно или внутривенно, изначально получил разрешение на лечение акромегалии в Европе в 1988 г. (рис. 1). Данные исследований тех лет [39, 69, 150] продемонстрировали эффективность октреотида в снижении ГР и ИФР-1 у пациентов с акромегалией. Длительно действующая формула октреотида (long acting repeatable, LAR) была разработана в 1995 г.; октреотид LAR создает депо октреотида, инкапсулированное в виде микросфер из биоразлагаемого полимера, препарат вводится внутримышечно один раз в месяц.

После однократной инъекции октреотида LAR его концентрация достигает пика через час, в дальнейшем она постепенно снижается в течение 12 часов. Затем происходит второй этап замедленного высвобождения с достижением плато концентрации в период между 14-м и 42-м днями [71]. Устойчивая концентрация октреотида в сыворотке крови достигается после третьей инъекции, она в 1,6 раза выше, чем концентрация препарата после первого введения на плато [71]. У пациентов с акромегалией эффективность октреотида LAR схожа с таковой при применении подкожного октреотида, однако частота его введения — один раз в месяц [83]. Октреотид LAR в настоящее время прописан во всех алгоритмах лечения, подкожный же октреотид используют в основном в качестве предоперационной подготовки или при возобновлении симптомов.

Ланреотид — это еще один метаболически стабильный аналог соматостатина, который продемонстрировал схожий с октреоти-

дом профиль действия [55]. В оригинальной формуле высвобождения (Lanreotide SR) используется система доставки лекарства с помощью микрочастиц, которая позже использовалась и в ланреотиде Аутожел, первом доступном препарате с замедленным высвобождением на основе самоорганизующейся технологии нанотрубок (рис. 1) [105]. После введения пептида ланреотид мономеры медленно высвобождаются из концов нанотрубки в течение месяца. Ланреотид Аутожел выпускается уже в шприцах и вводится глубоко подкожно [23]. Ланреотид Аутожел имеет другие характеристики по сравнению с октреотидом LAR: при его введении происходит изначально резкое увеличение концентрации с достижением пика в первый день, а затем последовательное снижение на протяжении периода действия [6].

Пасиреотид — препарат следующего поколения, аналог соматостатина с высоким сродством к SSTR1–3 и SSTR5 [119]. Сродство с SSTR5 в 39 раз выше, чем у октреотида [121]. Разработаны две разновидности пасиреотида: одна для подкожных инъекций, другая с длительно действующей формулой (LAR) для внутримышечного введения (рис. 1). Пасиреотид, вводимый подкожно здоровым добровольцам, быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме достигается меньше чем за час [100, 101]. Пасиреотид LAR характеризуется первоначальным увеличением концентрации через неделю, которая впоследствии снижается и вновь повышается до максимума через три недели, действуя около 7 дней [36].

### Клинический опыт: акромегалия

Рекомендации Общества эндокринологов 2014 г. по диагностике и лечению акромегалии определяют цели лечения: снижение уровня ГР и ИФР-1, уменьшение размера опухоли гипофиза, уменьшение симптомов заболевания и сопутствующих состояний и снижение риска смерти [62]. Трансфеноидальная аденомэктомия является

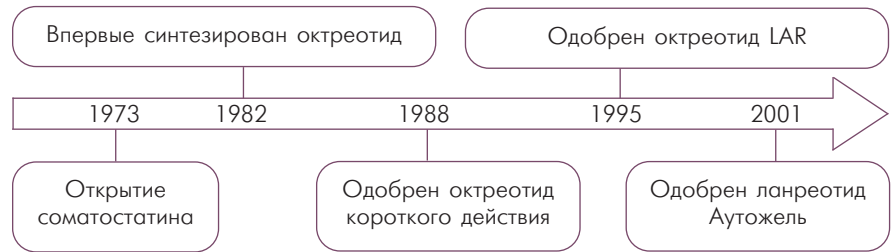


Рис. 1. История развития препаратов для лечения акромегалии в Европе

методом выбора в лечении пациентов, ремиссия при котором составляет до 90 % при микроаденомах и 50 % при макроаденомах [92, 144]. Кроме того, хорошие результаты оперативного лечения связаны с увеличением нейрохирургического опыта [2, 50]. Пациенты с большими аденомами (> 20 мм) и высоким уровнем ГР > 50 мкг/л до оперативного лечения по-прежнему нуждаются в предоперационной подготовке медикаментозными препаратами, возможно, и лучевой терапии для контроля избытка ГР [92, 126]. Пациентам, которым невозможно провести оперативное вмешательство или не достигшим ремиссии после операции или в период длительного наблюдения, или пациентам с рецидивом заболевания после первичной ремиссии показана медикаментозная терапия.

### Подавление избытка ГР и ИФР-1

До появления аналогов соматостатина варианты медикаментозного лечения для пациентов с акромегалией были ограничены, оставляя пациентов некомпенсированными на долгие годы [65]. Внедрение октреотида в 1980-х гг. явилось кардинальным скачком в медикаментозной терапии акромегалии. В метаанализе Freda с соавт., изучавшем клинические исследования аналогов соматостатина первого поколения до 2004 г., описывается, что контроль уровня ГР был адекватным при введении октреотида LAR в 57 % и ланреотида SR в 48 %, контроль ИФР-1 в 67 % и 47 % соответственно [44]. Это было подтверждено двумя дальнейшими исследованиями, продемонстрировавшими схожие результаты по октреотиду LAR и

ланреотиду SR [29, 89]. Все эти исследования показали, что как минимум половина пациентов с акромегалией, получавших аналоги соматостатина, достигают биохимической ремиссии. Тем не менее существуют значительные различия результатов биохимического контроля. В недавнем обзоре клинических исследований, которые оценивали лечение пациентов с акромегалией аналогами соматостатина первого поколения с 1990 г. до марта 2015 г., достижение биохимического контроля варьировало от 17 до 86 % при приеме октреотида LAR и от 17 до 84 % при приеме ланреотида Аутожел [32]. Прямое сравнение этих работ невозможно: несмотря на совпадение критериев биохимического контроля заболевания (т. е. ГР ≤ 2,5 мкг/л и/или нормальный уровень ИФР-1), такие имеющиеся недочеты, как отсутствие стандартизации лабораторных наборов для определения ГР и ИФР-1, разница в группах пациентов, в критериях включения и исключения из лечения, в использовании комплексных конечных точек и предварительное лечение медикаментозными препаратами, являются ключевыми факторами, которые могут привести к несоответствиям и отклонениям в анализе данных [32]. Интересно, что в проспективных исследованиях с использованием жестких комплексных критериев биохимического контроля для оценки пациентов, ранее не получавших медикаментозную терапию и не рандомизированных в группу для оценки первичной терапии соматостатином, ремиссии достигали от 17 до 37 % пациентов [32].

В больших проспективных, рандомизированных, активно контро-

лируемых исследованиях у пациентов с акромегалией, ранее не получавших лечение, пасиреотид LAR был более эффективным в достижении биохимического контроля (ГР < 2,5 мкг/л и нормальный уровень ИФР-1), чем октреотид LAR (31,3 % против 19,2 % соответственно) после года лечения [31]. Пасиреотид LAR обладал лучшим профилем безопасности, чем октреотид LAR, за исключением более высокой частоты и степени гипергликемии.

### Назначение в качестве терапии первой линии

Удаление опухоли или уменьшение ее размеров — одна из целей лечения; и нейрохирургическое вмешательство стоит здесь на первом месте. Однако предоперационная подготовка может обеспечить лучшие послеоперационные результаты в связи с уменьшением размеров опухоли [85, 124] и размягчением ее паренхимы [1, 131], что облегчает хирургическую резекцию. Этого можно добиться применением аналогов соматостатина. В недавнем метаанализе было показано, что октреотид LAR уменьшает размер опухоли в 66 % случаях (95 % ДИ 57,0–74,0) [52]. Уменьшение объема опухоли обычно наблюдается в течение трех месяцев после начала терапии и длится у некоторых пациентов до 4 лет [75, 85], хотя повторный рост опухоли может возобновиться при прекращении лечения [148]. Эффект первичной терапии ланреотидом Аутожелль (120 мг) на размер опухоли при лечении пациентов с ГР-секретирующими макроаденомами, не получавших ранее терапии, был оценен в недавнем исследовании PRIMARYS [24]. В группе пациентов с интенсификацией лечения 62,9 % (95 % ДИ 52,0–72,9) из 89 пациентов достигли клинически значимого ( $\geq 20$  %) уменьшения размеров опухоли в течение 48 недель. Однако поскольку нижний предел доверительного интервала был ниже 55 %, в исследовании не была достигнута первичная конечная точка.

В многоцентровом исследовании хирургическая ремиссия (ИФР-1  $\leq$  верхней границы нормального диапазона) через три месяца после операции была достигнута у половины первичных пациентов с макроаденомами, которые в течение 6 месяцев получали октреотид LAR в качестве предоперационной подготовки, против 16 % пациентов, которым предоперационная подготовка не проводилась [21]. Данные долгосрочных наблюдений (1 и 5 лет после операции) таких пациентов, однако, не оказали существенного влияния на предоперационную подготовку при макроаденомах [43]. Частота ремиссий (ИФР-1  $\leq$  возрастной нормы) в исследовании 98 пациентов с впервые диагностированными макроаденомами, которые получали четырехмесячное предварительное лечение ланреотидом Аутожелль перед операцией, составила 49, тогда как у пациентов без предоперационной подготовки только 18 % [77]. Shen с соавт. указывает, что предоперационное лечение пациентов с инвазивными макроаденомами октреотидом LAR повышает частоту ремиссий (достижение нормальных уровней ГР и ИФР-1) по сравнению с пациентами, не получавшими терапии перед операцией; однако частота ремиссий в ходе длительного наблюдения одинакова у обеих этих групп [123]. Ретроспективный анализ 286 больных показал, что частота хирургической ремиссии существенно не отличается у пациентов после предоперационной подготовки октреотидом или ланреотидом или без таковой [74]. Недавно проведенный метаанализ предполагает статистически значимый эффект предоперационной медикаментозной терапии на хирургические результаты, тогда как три проспективных контролируемых исследования показывают, что средний коэффициент соотношения биохимического контроля с применением аналогов соматостатина равен 3,62 (95 % ДИ 1,88–6,96) [103]. Следует, однако, отметить, что положительное влияние предоперационной терапии было продемонстрировано только

в центрах с небольшим количеством пациентов с первичным хирургическим лечением. С учетом имеющихся доказательств, современные руководства не рекомендуют использование в рутинной практике предоперационной медикаментозной терапии [62].

### Улучшение симптомов сопутствующих заболеваний и сокращение риска смертности

Кроме предотвращения дальнейшего роста, медикаментозная терапия опухолей гипофиза также обеспечивает заметное облегчение симптомов у 70 % пациентов с акромегалией. На фоне лечения октреотидом отмечалось снижение эпизодов головной боли, усталости, боли в суставах, синдрома запястного канала и потливости [39, 91, 150]. Ассоциированные с акромегалией состояния, такие как кардиологические и респираторные расстройства, также удалось улучшить с помощью терапии аналогами соматостатина [27]. Это особенно важно, учитывая, что сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной снижения выживаемости таких пациентов. Главное то, что ранняя диагностика и нормализация ГР или ИФР-1 способны уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений акромегалии [56, 134]. Учитывая, что до 40 % пациентов с акромегалией могут демонстрировать противоречивые уровни ГР и ИФР-1 [3], достижение целевых значений обоих этих параметров является лучшим признаком увеличения средней продолжительности жизни, соответствующей общей популяции [56].

### Варианты терапевтического лечения пациентов с отсутствием биохимического контроля

Несмотря на клинический успех терапии аналогами соматостатина при лечении акромегалии, до половины пациентов остаются биохимически неконтролируемыми



[22, 29, 44, 89]. Хотя причины отсутствия ремиссии на фоне применения аналогов соматостатина полностью не выяснены, это может зависеть от многих параметров — как клинических, так и молекулярных [45]. Что касается последнего, высокий уровень экспрессии SSTR2 опухоли обычно предсказывает успешный ответ на терапию, тогда как у пациентов с низким уровнем экспрессии SSTR2 опухоли реакция на лечение незначительная [48, 136, 153]. Интересно, что некоторые пациенты с высоким уровнем экспрессии SSTR2-также могут быть резистентными к терапии [60].

В клинической практике, следуя принятым рекомендациям, необходимо оценивать эффективность терапии аналогами соматостатина через три месяца [62]. У тех пациентов, которым не удалось добиться адекватного клинического и лабораторного контроля на фоне стартовой дозы октреотида LAR, существует возможность титрации дозы или уменьшения интервала между введениями [42, 51, 53, 82] (рис. 2). Наоборот, для пациентов, которые достигли биохимической ремиссии на фоне длительного приема октреотида LAR, дозировка может быть уменьшена или интервал между дозами может быть увеличен до 4 недель без ущерба для уровня ГР и ИФР-1 или клинического ответа [14, 57, 145]. Для хорошо контролируемых пациентов, получающих ланреотид Аутожел в дозах 60 или 90 мг, Департаментом по контролю качества продуктов и лекарственных средств в США (FDA) утвержден расширенный интервал дозирования от 4 до 6–8 недель с увеличением дозы ланреотида Аутожел до 120 мг.

Отмена длительной терапии аналогами соматостатина возможна только у небольшого числа пациентов с постоянным оптимальным контролем заболевания при применении низких доз препаратов с большими интервалами [108]. Для пациентов с частично контролируемой или неконтролируемой на фоне терапии аналогами соматостатина первого поколения



**Рис. 2.** Алгоритм применения медикаментозной терапии у пациентов с акромегалией. Воспроизведено с разрешения Giustina A., Chanson P., Kleinberg D., Bronstein M.D., Clemmons D.R., Klibanski A., van der Lely A.J., Strasburger C.J., Lamberts S.W., Ho K.K.Y., et al. (2014). Консенсус медикаментозного лечения акромегалии // Nature Reviews Endocrinology, 2014; 10 (4): 243–248. Copyright 2014, права принадлежат Nature Publishing Group

ния акромегалией доступна монотерапия пасиреотидом LAR или антагонистом рецепторов ГР пегвисомантом. В 24-недельном клиническом исследовании III фазы PAOLA, включавшем 198 пациентов, резистентных (ГР более 2,0 нг/л и ИФР-1 более 1,3 возрастной нормы) к терапии октреотидом LAR и ланреотидом Аутожел, пациенты были рандомизированы в три группы: прием пасиреотида LAR 40 мг (n = 65), прием пасиреотида LAR 60 мг (n = 65) или продолжение лечения октреотидом LAR 30 мг или ланреотидом Аутожел 120 мг (активно контролируемая группа, n = 68). На фоне терапии пасиреотидом LAR 40 и 60 мг достижение биохимического контроля наблюдалось у 15 % пациентов (p = 0,0006 в сравнении с группой активного контроля) и 20 % (p < 0,0001 в сравнении с группой активного контроля) соответственно по сравнению с отсутствием ремиссии у пациентов из контрольной группы [46]. Профиль безопасности пасиреотида LAR схож с таковым у аналогов соматостатина первого поколения

лечения, за исключением повышенной частоты и тяжести гипергликемии.

В первых регистрационных исследованиях пегвисоманта у пациентов с акромегалией нормализация уровня ИФР-1 наблюдалась у 82–97 % пациентов [141, 147]. Последующие исследования показали нормализацию уровня ИФР-1 только у 51–78 % [10, 49, 122, 142]. В большом наблюдательном исследовании 1288 пациентов с акромегалией, получавших пегвисомант ACROSTUDY, у 63,2 % пациентов наблюдался нормальный уровень ИФР-1 после пятилетнего лечения пегвисомантом [149]. У пегвисоманта хорошая переносимость [10, 49, 122, 141, 142, 147], однако рекомендуется проведение регулярного мониторинга функции печени и проведение МРТ для контроля за размером опухоли [62].

Комбинированная терапия также может быть рекомендована пациентам с неполной ремиссией на фоне терапии аналогами соматостатина после титрации дозы (рис. 2). Sandret с соавт. система-

тизировали все исследования по применению агониста дофамина каберголина для лечения акромегалии и показали, что каберголин в комбинации с аналогами соматостатина способствует нормализации уровня ИФР-1 у половины пациентов, не достигших ремиссии на монотерапии аналогами соматостатина [117]. Однако эффект каберголина зависит от исходного уровня ИФР-1, наилучший ответ наблюдается при его повышении менее чем в два раза.

Исследование 141 пациента с акромегалией, повышенным более чем в 1,2 раза выше возрастной нормы уровнем ИФР-1 на фоне шестимесячного лечения аналогами соматостатина, терапия пегвисомантом в комбинации с аналогами соматостатина (медиана длительности лечения 4,9 лет) подтвердила удовлетворительный контроль уровня ИФР-1 у 97 % пациентов [90]. Комбинированная терапия переносится хорошо, так же как и при монотерапии пегвисомантом.

У пациентов, не достигших ремиссии на фоне первичной терапии аналогами соматостатина, показано оперативное лечение для улучшения ответной реакции на аналоги соматостатина первого поколения [102], такой вариант также может быть применим для некоторых пациентов.

### Аспекты управления заболеванием

Экономическая целесообразность становится всё более важным аспектом при принятии управленческих решений при акромегалии [12]. Хотя затраты на лечение существенны, они незначительно выше, чем при других хронических заболеваниях [61]. Впрочем, экономическая эффективность медикаментозного лечения акромегалии всесторонне оценена не была, необходимо проведение более тщательных исследований для определения соотношения затрат и выгоды. Влияние хронической терапии на качество жизни также является ключевым фактором. Диагноз акромегалии у пациента связан с существенным снижени-

ем качества жизни [63, 115, 152], так же как и при остеоартрозе [115], в то время как пациенты с ожирением демонстрируют больше баллов в оценке качества жизни с точки зрения внешнего вида и общего состояния здоровья [115, 152]. Улучшение биохимического контроля на фоне терапии октреотидом и ланреотидом Аутожелъ привело также и к повышению качества жизни [25, 76, 80].

### Клинические испытания: гастроэнтеропанкреатические неоплазии

Радикальная хирургия — это лишь один из вариантов лечения неоплазии, однако более половины опухолей являются неоперабельными уже в момент диагностики [64]; симптомы, обусловленные гиперсекрецией гормонально активной опухоли, могут купироваться применением аналогов соматостатина. Октреотид короткого действия был синтезирован как раз для успешного контроля симптомов, ассоциированных с карциноидными опухолями, но их длительное применение ограничивалось необходимостью ежедневных многократных инъекций. Рандомизированное двойное слепое исследование Rubin с соавт. впервые продемонстрировало, что октреотид LAR при достижении стабильной концентрации имеет в лечении карциноидного синдрома такую же эффективность, как и короткодействующий октреотид [116]. Сейчас уже нет необходимости в ежедневных инъекциях октреотида, однако выраженные симптомы по-прежнему требуют лечения короткодействующими препаратами. Сводные данные исследований, проведенных между 1986 и 2004 г., показывают, что у более 70 % пациентов с ГЭП-НЕО применение октреотида уменьшает такие симптомы, как диарея и гиперемия лица [87]. Ланреотид также показал сравнимую с октреотидом эффективность в уменьшении диареи и приливов у пациентов с карциноидным синдромом, облегчая симптомы более чем у 80 % пациентов [87].

### Противоопухолевый эффект

Хотя аналоги соматостатина давно применяются для облегчения симптомов, ассоциированных с неоплазиями, существует всё больше доказательств, указывающих на противоопухолевое действие препарата. Хотя лечение ГЭП-НЕО многоэтапное, предполагается, что внедрение в практику октреотида в 1987 г. и его последующее клиническое использование способствует повышению выживаемости пациентов [54, 155]. Два аналитических исследования по эпидемиологии, наблюдению и конечным результатам у пациентов с ГЭП-НЕО (SEER) выявили заметное увеличение продолжительности жизни больных в период между 1988 и 2004 г. по сравнению с ранее диагностированными пациентами [155], а также повышение выживаемости пациентов с неоплазией поджелудочной железы в период 1973–2000 гг. [54]. В поддержку этой находке — исследование 90 пациентов с карциноидным синдромом, лечимых в эру аналогов соматостатина, показавшее 5-летнюю выживаемость 67 % пациентов при ранних данных в 18 %.

Противоопухолевый эффект октреотида в клинических исследованиях пациентов с ГЭП-НЕО был оценен по двум позициям. Eriksson и Öberg выяснили, что в исследованиях октреотида, проведенных в конце 1990-х гг., примерно у половины больных в ГЭП-НЕО была достигнута стабилизация опухолевого роста (т.е. отсутствие увеличения или уменьшения размера опухоли), в 10–20 % показан регресс опухоли [38]. В более позднем обзоре, анализировавшем исследования, проведенные с 1987 по 2011 г., установлено, что стабилизация процесса у пациентов с низкодифференцированными функционировавшими или нефункционировавшими ГЭП-НЕО была достигнута у 86 % пациентов при лечении подкожным октреотидом и более чем у 88 % при лечении октреотидом LAR [127]. Частичное уменьшение

опухоль было достигнуто у 31 % больных, леченных подкожным октреотидом, и у 11 %, леченных октреотидом LAR, что подтверждается результатами, полученными ранее Eriksson и Oberg [38]. Частичное сокращение опухоли и стабильные показатели компенсации у пациентов на ланреотиде сходны с показателями при применении октреотида (около 31 и 78 % соответственно). Ланреотид Аутожелль для лечения ГЭП-НЭО изучен меньше, чем октреотид LAR. Было одно исследование их сравнения при лечении пациентов с высокодифференцированными ГЭП-НЭО: стабильные показатели и частичное уменьшение размеров опухоли зарегистрированы у 89 и 4 % пациентов соответственно [78].

PROMID — первое крупное рандомизированное исследование, подтвердившее противоопухолевый эффект октреотида LAR [109]. У 85 пациентов с высокодифференцированной метастатической ГЭП-НЭО кишечника, не получавших лечение ранее, медиана времени до прогрессирования опухоли была значительно больше при лечении октреотидом LAR (14,3 месяца, 95 % ДИ 11,0–28,8) по сравнению с плацебо (6 месяцев, 95 % ДИ 3,7–9,4); ремиссия заболевания наблюдалась у 67 и 37 % пациентов, получавших октреотид LAR и плацебо соответственно. Противоопухолевый ответ был более выражен у пациентов с сопутствующей опухолью печени  $\leq 10$  %. В частности, никаких различий в реакции у функционирующих и нефункционирующих ГЭП-НЭО зарегистрировано не было. Тем не менее медиана выживаемости для обеих групп лечения достоверно определена быть не может. В настоящее время неясно, увеличивает ли терапия октреотидом общую выживаемость у пациентов с неоплазией кишечника. Несмотря на некоторые аспекты дизайна [157], данные исследования PROMID были заложены в основу обновленных рекомендаций по лечению неоплазий, в частности рекомендуется применение 20–30 мг октреотида LAR



**Рис. 3.** Алгоритм лечения гастроэнтеропанкреатических неоплазий. Адаптировано с разрешения Oberg K., Knigge U., Kwekkeboom D. & Perren A. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology 2012; 23 (Suppl 7): vii124–vii130, с разрешения Oxford University Press

у пациентов с рецидивом или неоперабельной ГЭП-НЭО [5, 17, 66, 95]. Алгоритм лечения представлен на **рис. 3**.

Исследование антипролиферативного эффекта ланреотида у пациентов с ГЭП-НЭО CLARINET представляет собой второй этап III фазы рандомизированного исследования для подтверждения противоопухолевого эффекта у аналогов соматостатина. В этом 96-недельном исследовании 204 пациента с высоко- или умеренно дифференцированными нефункционирующими ГЭП-НЭО, ранее не получавшие лечение, были разделены на группы приема ланреотида Аутожелль 120 мг или плацебо. Первичной конечной точкой были метастазы опухоли. Ланреотид продемонстрировал превосходство над плацебо в продлении выживания без прогрессии опухоли: медиана выживаемости у пациентов на ланреотиде Аутожелль достигнута не была, тогда как у пациентов, получавших плацебо, медиана составила 18 месяцев

(отношение рисков 0,47; 95 % ДИ 0,30–0,73;  $p < 0,001$ ). После двух лет лечения показатели безрецидивной выживаемости были 65,1 и 33,0 % в группах, получавших ланреотид Аутожелль и плацебо, соответственно [20].

Несколько ключевых отличий между исследованиями PROMID и CLARINET, скорее всего, обуславливают более длительный период безрецидивной выживаемости, наблюдаемый в последнем исследовании. Во-первых, пациенты в исследовании CLARINET были более гетерогенными, чем в исследовании PROMID; у 96 % пациентов не наблюдалось прогрессии заболевания за 3–6 месяцев до момента рандомизации в исследовании [20]. Возможно, что опухоли у пациентов, которые принимали участие в исследовании CLARINET, были потенциально менее агрессивны, чем в исследовании PROMID. Во-вторых, в исследованиях использовались различные критерии оценки прогрессии: по критериям ВОЗ, использовавшим-

ся в PROMID, отмечено увеличение размеров опухоли в двумерных диаметрах на 25 %, что соответствует 44 % увеличения по Критериям оценки солидных опухолей (RECIST), которые использовались в CLARINET [132]. Таким образом, безрецидивная выживаемость в исследовании PROMID, вероятно, была бы больше, если бы ее оценка проводилась по критериям RECIST.

Молекулярная основа антипролиферативного действия октреотида при ГЭП-НЕО в основном неизвестна. Исследования, проведенные на культивируемых клетках, полученных из других опухолей (не неоплазий), свидетельствуют о том, что октреотид-SSTR2 связывается с пролиферативными сигнальными путями, которые прямо или опосредованно модулируют жизненный цикл клетки [97], процессы апоптоза [41] и ангиогенеза [47]. Ангиогенез (в частности, путь фосфатидилинозитол-3-киназы/АКТ/ мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR)) стал целью в терапии после получения результатов, свидетельствующих об увеличении безрецидивной выживаемости пациентов с высокодифференцированной неоплазией поджелудочной железы при применении ингибитора mTOR эверолимуса по сравнению с плацебо [156]. Сочетание лекарственных веществ с использованием нескольких механизмов действий привело к увеличению противоопухолевой активности у пациентов с ГЭП-НЕО. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование нейроэндокринных опухолей III фазы RAD001 (RADIANT-2) рекомендует эверолимус в комбинации с октреотидом LAR для пациентов с низко- и среднедифференцированными неоплазиями [99]. У пациентов, получавших лечение препаратом эверолимус в сочетании с октреотидом LAR, процесс уменьшения размеров опухоли проходит эффективнее по сравнению с пациентами, получавшими плацебо плюс октреотид LAR (75 % против 45 % соответственно). Эта комбинация привела к

клинически значимому 5,1-месячному улучшению безрецидивной выживаемости по сравнению с приемом плацебо плюс октреотид LAR (16,4 против 11,3 месяца). Проблема была в том, что пациенты, включенные в RADIANT-2, имели разнообразные опухоли и не были отобраны так, как для PROMID, что потенциально влияет на результаты [157].

### Безопасность и переносимость

За 25 лет клинических испытаний октреотид показал хороший профиль безопасности. Неблагоприятные события, связанные с ланреотидом, в целом аналогичны таковым с октреотидом. Чаще всего репортировались побочные явления, связанные с желудочно-кишечным трактом, средней и сильной степени тяжести, что объясняется нарушением действия гормонов ЖКТ и уменьшением секреции гастроинтестинальных ферментов, что связано с действием препарата [16]. Изменение секреции холецистокинина может привести к нарушениям в желчевыводящей системе [88]. У трети пациентов с акромегалией могут развиваться билиарный сладж, микролитиаз или желчнокаменная болезнь [8, 26, 70, 104], а также почти половина больных с запущенными ГЭП-НЕО находятся в зоне риска по развитию желчнокаменной болезни и/или билиарного сладжа при длительном применении аналогов соматостатина первого поколения [143].

У пациентов с акромегалией, получавших октреотид, удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) может проявляться симптомами брадикардии [93]. Ланреотид-индуцированная брадикардия в настоящее время описана всего однажды [96]. Следует отметить, что у пациентов с акромегалией, не получавших лечение, выявляются аномалии на ЭКГ: в ретроспективном исследовании 30 пациентов с акромегалией средняя длина исходного интервала QT, скорректированного для частоты сердечных сокращений (Qtс), была значительно

больше, чем у здоровых добровольцев группы контроля ( $438,6 \pm 4,83$  мсек против  $407,9 \pm 5,86$  мсек,  $p < 0,001$ ) [40]. Кроме того, в подгруппе больных ( $n = 24$ ), применявших длительно действующие аналоги соматостатина, интервал QTс существенно сократился по сравнению с контрольной группой ( $c 436,5 \pm 4,89$  мсек до  $421,0 \pm 6,06$  мсек,  $p < 0,001$ ).

Аналоги соматостатина первого поколения обладают способностью влиять на гомеостаз глюкозы, хотя индивидуальные реакции с точки зрения толерантности к глюкозе сильно варьируются [9, 114]. В проспективном нерандомизированном пятилетнем исследовании 100 пациентов после оперативного лечения, терапии аналогами соматостатина или применения обоих этих методов (перекрестный дизайн), снижение уровня глюкозы натощак произошло в группе пациентов, получавших только медикаментозную терапию [28]. Тем не менее метаанализ, проведенный Mazziotti и его коллегами, не смог подтвердить влияние аналогов соматостатина на уровень глюкозы натощак [81]. Тем не менее пациентам с сахарным диабетом рекомендуется строго контролировать уровень сахара крови.

Пасиреотид имеет схожий профиль безопасности, как и аналоги соматостатина первого поколения, за исключением высокой частоты и степени гипергликемии [30, 31, 46]. Повышенный уровень глюкозы крови при лечении пасиреотидом обусловлен его профилем действия [19, 120]. В настоящее время непонятно, как ухудшение метаболизма глюкозы соотносится с улучшением уровней ГР и ИФР-1.

### Взгляд в будущее

#### *Пероральный октреотид*

В проводимом клиническом исследовании III фазы 98 пациентов (65 %) из 151 с акромегалией, ранее контролируемой приемом аналогов соматостатина, в течение 7 месяцев сохраняют биохимический контроль (ГР  $< 2,5$  нг/мл, ИФР-1  $< 1,3$  возрастных норм) пос-



ле включения в исследование перорального октреотида (Octreolin) [86]. 15 % пациентов прекратили прием препарата из-за недостаточной эффективности (ИФР-1 > 1,3 возрастных норм), 11 % — из-за неблагоприятных явлений. Было сообщено о двух случаях смерти: один от инфаркта миокарда и другой из-за возможной билиарной обструкции и сепсиса. Хотя эти результаты являются предварительными, эффективность и профиль безопасности Octreolin соответствует таковым для инъекционной формы аналога соматостатина и потенциально может быть более удобным для применения.

### Подкожное депо октреотида

Несмотря на принятые клинические рекомендации по октреотиду LAR, подкожная форма введения, как и внутримышечная, требует многоступенчатого процесса подготовки и должна осуществляться только профессиональным медиком. Подкожный октреотид-депо — это инновационная формула октреотида на основе жидкостно-жиро-кристаллической технологии [137–139], что позволяет использовать тонкие иглы для подкожных инъекций, уже встроенные в шприц. В I фазе фармакокинетические (ФК) и фармакодинамические (ФД) исследования показали, что подкожное введение октреотида-депо обеспечивает большую биодоступность с более быстрым наступлением и продолжительностью действия (с точки зрения подавления ИФР-1) по сравнению с октреотидом LAR у здоровых добровольцев [140]. Улучшенный профиль фармакокинетики и фармакодинамики, практические преимущества препарата в форме подкожного депо по сравнению с внутримышечным (в том числе возможное самостоятельное введение) делает эту новую технологию по доставке препарата важнейшей среди других существующих систем на основе полимеров. В исследованиях II и III фаз будет оценена эффективность и безопасность подкожного октреотида-депо

по у пациентов с акромегалией и ГЭП-НЕО.

### Пасиреотид LAR при неоплазиях

Пасиреотид продемонстрировал эффективный контроль симптомов у пациентов с ГЭП-НЕО: во II фазе многоцентрового исследования 44 пациентов с ГЭП-НЕО, резистентных к терапии октреотидом LAR, лечение пасиреотидом привело к облегчению таких симптомов, как диарея и приливы, у 27 % пациентов [67]. Кроме того, в III фазе исследования пасиреотид LAR в сравнении с высокими дозами (40 мг) октреотида LAR у 110 пациентов с прогрессирующей ГЭП-НЕО, не контролируемой на терапии аналогами соматостатина первого поколения в максимально разрешенных дозах, пасиреотид LAR и октреотид LAR оказывают схожий эффект при контроле над симптомами [154]. Эти данные дают предпосылки для дальнейших исследований роли пасиреотида LAR в лечении ГЭП-НЕО.

### Пептидная рецепторная радионуклидная терапия при ГЭП-НЕО

Включение аналогов соматостатина в радиофармпрепарат позволяет осуществлять адресную доставку препарата в опухоль, экспрессирующую рецепторы соматостатина. Эффективность [<sup>177</sup>Lu]-DOTATATE (Lutathera), конъюгата, состоящего из октреотата с радиоактивной меткой с <sup>177</sup>Lu, была оценена у пациентов с развернутой картиной ГЭП-НЕО кишечника в исследовании III фазы NETTER-1 [133]. Были рандомизированы 230 пациентов в соотношении 1:1 — группа, получавшая [<sup>177</sup>Lu]-DOTATATE, и группа, получавшая октреотид LAR 60 мг. Предварительный анализ показал, что у пациентов, получавших [<sup>177</sup>Lu]-DOTATATE, реже в сравнении с группой на высоких дозах октреотида LAR наблюдалось прогрессирование заболевания (23 против 64 пациентов соответственно), медиана безрецидивной выживаемости была выше (8 меся-

цев против «не достигли»), отмечено существенно меньше смертей (13 против 22) [133]. Уже последующие наблюдения смогут лучше определить влияние [<sup>177</sup>Lu]-DOTATATE на выживаемость в целом. Пептидная рецепторная радионуклидная терапия может также использовать соматостатин на основе конъюгатов с радиоактивной меткой с <sup>90</sup>Y для внутренней радиотерапии после системного применения. Хотя у <sup>90</sup>Y больше потенциал проникновения в ткани и дольше период полувыведения, чем у <sup>177</sup>Lu [58], есть одно исследование пациентов с прогрессирующей ГЭП-НЕО, показавшее отсутствие различий в медиане общей выживаемости при сравнении с этими двумя радионуклидами; однако при применении <sup>90</sup>Y была более выраженной токсичность для почек [113]. Комбинированная терапия с <sup>90</sup>Y и <sup>177</sup>Lu может быть более эффективным терапевтическим подходом, чем применение радиоизотопов по отдельности [151].

### Выводы

Препараты первого поколения аналогов соматостатина являются эффективными при лечении акромегалии и для контроля симптомов у пациентов с ГЭП-НЕО, с благоприятным профилем безопасности, основанным на более чем 25-летнем опыте клинического применения. Растущая доказательная база свидетельствует и о противоопухолевой активности аналогов соматостатина, уменьшении размеров опухоли при акромегалии и замедлении роста опухоли в ГЭП-НЕО. Можно ли экстраполировать этот противоопухолевый эффект на уровень выживаемости, будет понятно из дальнейших контролируемых исследований с участием большего числа пациентов с ГЭП-НЕО. Несмотря на впечатляющие данные, некоторые пациенты с акромегалией остаются в активной фазе заболевания, несмотря на терапию октреотидом или ланреотидом. Пасиреотид — эффективная альтернатива для лечения некоторых таких пациентов, однако это бу-

дет требовать контроля глюкозы крови. Аналоги соматостатина первого поколения продолжают развиваться, в практику будут внедрены новые препараты, обещающие стать для пациентов более удобными.

## Литература

- Abe T & Ludecke DK 2001 Effects of preoperative octreotide treatment on different subtypes of 90 GH-secreting pituitary adenomas and outcome in one surgical centre // *European Journal of Endocrinology* 145 137–145.
- Ahmed S, Elsheikh M, Stratton IM, et al. 1999 Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience // *Clinical Endocrinology* 50 561–567.
- Alexopoulou O, Bex M, Abs R, et al. 2008 Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-I concentrations in the follow-up of acromegaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93 1324–1330.
- Anthony LB, Martin W, Delbeke D & Sandler M 1996 Somatostatin receptor imaging: predictive and prognostic considerations // *Digestion* 57 (Supplement 1) 50–53.
- Anthony LB, Strosberg JR, Klimstra DS, et al. 2010 The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors (nets): well-differentiated nets of the distal colon and rectum // *Pancreas* 39 767–774.
- Astruc B, Marbach P, Bouterfa H, et al. 2005 Long-acting octreotide and prolonged-release lanreotide formulations have different pharmacokinetic profiles // *Journal of Clinical Pharmacology* 45 836–844.
- Attal P & Chanson P 2010 Endocrine aspects of obstructive sleep apnea // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95 483–495.
- Attanasio R, Baldelli R, Pivonello R, et al. 2003 Lanreotide 60 mg, a new long-acting formulation: effectiveness in the chronic treatment of acromegaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88 5258–5265.
- Baldelli R, Battista C, Leonetti F, et al. 2003 Glucose homeostasis in acromegaly: effects of long-acting somatostatin analogues treatment // *Clinical Endocrinology* 59 492–499.
- Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, et al. 2005 Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90 5684–5691.
- Bauer W, Briner U, Doepfner W, et al. 1982 SMS 201–995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action // *Life Science* 31 1133–1140.
- Ben-Shlomo A, Sheppard MC, Stephens JM, et al. 2011 Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control // *Pituitary* 14 284–294.
- Biering H, Knappe G, Gerl H & Lochs H 2000 [Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing's disease] // *Acta Medica Austriaca* 27 27–31.
- Biermasz NR, van den Oever NC, Frolich M, et al. 2003 Sandostatin LAR in acromegaly: a 6-week injection interval suppresses GH secretion as effectively as a 4-week interval // *Clinical Endocrinology* 58 288–295.
- Biermasz NR, Van Thiel SW, Pereira AM, et al. 2004 Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89 5369–5376.
- Bornschein J, Drozdov I & Malfertheiner P 2009 Octreotide LAR: safety and tolerability issues // *Expert Opinion on Drug Safety* 8 755–768.
- Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, et al. 2010 The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum // *Pancreas* 39 753–766.
- Brazeau P, Vale W, Burgus R, et al. 1973 Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone // *Science* 179 77–79.
- Bruns C, Lewis I, Briner U, et al. 2002 SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile // *European Journal of Endocrinology* 146 707–716.
- Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. 2014 Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors // *New England Journal of Medicine* 371 224–233.
- Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, et al. 2008 Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93 2984–2990.
- Carmichael JD, Bonert VS, Nuno M, et al. 2014 Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments — a meta-analysis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 99 1825–1833.
- Caron P, Beckers A, Cullen DR, et al. 2002 Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in the management of acromegaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87 99–104.
- Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, et al. 2014 Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 99 1282–1290.
- Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, et al. 2016 Effects of lanreotide Autogel primary therapy on symptoms and quality-of-life in acromegaly: data from the PRIMARYS study // *Pituitary* 19 149–157.
- Catnach SM, Anderson JV, Fairclough PD, et al. 1993 Effect of octreotide on gall stone prevalence and gall bladder motility in acromegaly // *Gut* 34 270–273.
- Colao A, Auriemma RS, Pivonello R, et al. 2008 Medical consequences of acromegaly: what are the effects of biochemical control? // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 9 21–31.
- Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, et al. 2009 Impact of somatostatin analogs vs. surgery on glucose metabolism in acromegaly: results of a 5-year observational, open, prospective study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94 528–537.
- Colao A, Auriemma RS, Lombardi G & Pivonello R 2011 Resistance to somatostatin analogs in acromegaly // *Endocrine Reviews* 32 247–271.
- Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. 2012 A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease // *New England Journal of Medicine* 366 914–924.
- Colao A, Bronstein MD, Freda P, et al. 2014 Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 99 791–799.
- Colao A, Auriemma RS, et al. 2016 Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly // *Pituitary* 19 235–247.
- Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, et al. 2016 Acromegaly incidence, prevalence, complications, and long-term prognosis: a nationwide cohort study // *European Journal of Endocrinology* 175 181–190.
- de Herder WW, Hofland LJ, van der Lely AJ & Lamberts SW 2003 Somatostatin receptors in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours // *Endocrine-Related Cancer* 10 451–458.
- Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, et al. 2008 Mortality in acromegaly: a metaanalysis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93 61–67.
- Dietrich H, Hu K, Ruffin M, et al. 2012 Safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose of pasireotide long-acting release (LAR) in healthy volunteers: a single-center Phase I study // *European Journal of Endocrinology* 166 821–828.
- Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V & Melmed S 2000 Pituitary tumor registry: a novel clinical resource // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85 168–174.
- Eriksson B & Öberg K 1999 Summing up 15 years of somatostatin analog therapy in neuroendocrine tumors: future outlook // *Annals of Oncology* 10 (Supplement 2) S31–S38.
- Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, et al. 1992 Octreotide treatment of acromegaly. A randomized, multicenter study // *Annals of Internal Medicine* 117 711–718.
- Fatti LM, Scacchi M, Lavezzi E, et al. 2006 Effects of treatment with somatostatin analogues on QT interval duration in acromegalic patients // *Clinical Endocrinology* 65 626–630.
- Ferrante E, Pellegrini C, Bondioni S, et al. 2006 Octreotide promotes apoptosis in human somatotroph

- tumor cells by activating somatostatin receptor type 2 // *Endocrine-Related Cancer* 13 955–962.
42. Fleseriu M 2011 Clinical efficacy and safety results for dose escalation of somatostatin receptor ligands in patients with acromegaly: a literature review // *Pituitary* 14 184–193.
43. Fougner SL, Bollerslev J, Svartberg J, et al. 2014 Preoperative octreotide treatment of acromegaly: long-term results of a randomised controlled trial // *European Journal of Endocrinology* 171 229–235.
44. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, et al. 2005 Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90 4465–4473 (doi:10.1210/jc.2005-0260).
45. Gadelha MR, Kasuki L & Korbonits M 2013 Novel pathway for somatostatin analogs in patients with acromegaly // *Trends in Endocrinology and Metabolism* 24 238–246.
46. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, et al. 2014 Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial // *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2 875–884.
47. Garcia de la Torre N, Wass JA & Turner HE 2002 Antiangiogenic effects of somatostatin analogues // *Clinical Endocrinology* 57 425–441.
48. Gatto F, Feelders RA, van der Pas R, et al. 2013 Immunoreactivity score using an anti-ss2A receptor monoclonal antibody strongly predicts the biochemical response to adjuvant treatment with somatostatin analogs in acromegaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98 E66–E71.
49. Ghigo E, Biller BM, Colao A, et al. 2009 Comparison of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly naive to radiation and medical therapy // *Journal of Endocrinological Investigation* 32 924–933.
50. Gittoes NJ, Sheppard MC, Johnson AP & Stewart PM 1999 Outcome of surgery for acromegaly — the experience of a dedicated pituitary surgeon // *QJM* 92 741–745.
51. Giustina A, Bonadonna S, Bugari G, et al. 2009 High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomised controlled trial // *European Journal of Endocrinology* 161 331–338.
52. Giustina A, Mazziotti G, Torri V, et al. 2012 Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly // *PLoS ONE* 7 e36411.
53. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, et al. 2014 Expert consensus document: a consensus on the medical treatment of acromegaly // *Nature Reviews Endocrinology* 10 243–248.
54. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J & Petersen GM 2008 Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival // *Annals of Oncology* 19 1727–1733.
55. Hofland LJ & Lamberts SW 2003 The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance // *Endocrine Reviews* 24 28–47.
56. Holdaway IM, Bolland MJ & Gamble GD 2008 A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly // *European Journal of Endocrinology* 159 89–95.
57. Jenkins PJ, Akker S, Chew SL, et al. 2000 Optimal dosage interval for depot somatostatin analogue therapy in acromegaly requires individual titration // *Clinical Endocrinology* 53 719–724.
58. Kam BL, Teunissen JJ, Krenning EP, et al. 2012 Lutetium-labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 39 (Supplement 1) S103–S112.
59. Kasayama S, Otsuki M, Takagi M, et al. 2000 Impaired beta-cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients // *Clinical Endocrinology* 52 549–555.
60. Kasuki L, Colli LM, Elias PC, et al. 2012 Resistance to octreotide LAR in acromegalic patients with high SSTR2 expression: analysis of AIP expression // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabolologia* 56 501–506.
61. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, et al. 2011 American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly — 2011 update // *Endocrine Practice* 17 (Supplement 4) 1–44.
62. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. 2014 Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 99 3933–3951 (doi:10.1210/jc.2014-2700).
63. Kauppinen-Makelin R, Sane T, Sintonen H, et al. 2006 Quality of life in treated patients with acromegaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91 3891–3896.
64. Kim SJ, Kim JW, Han SW, et al. 2010 Biological characteristics and treatment outcomes of metastatic and recurrent neuroendocrine tumors: tumor grade and metastatic site are important for treatment strategy // *BMC Cancer* 10 448.
65. Kleinberg DL 2005 Primary therapy for acromegaly with somatostatin analogs and a discussion of novel peptide analogs // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 6 29–37.
66. Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, et al. 2011 Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting // *Journal of Clinical Oncology* 29 934–943.
67. Kvols L, Oberg KE, O'Dorisio T, et al. 2012 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 // *Endocrine-Related Cancer* 19 657–666.
68. Lamberts SW, Oosterom R, Neufeld M & del Pozo E 1985 The somatostatin analog SMS 201–995 induces long-acting inhibition of growth hormone secretion without rebound hypersecretion in acromegalic patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 60 1161–1165.
69. Lamberts SW, Uitterlinden P, Verschoor L, et al. 1985 Long-term treatment of acromegaly with the somatostatin analogue SMS 201–995 // *New England Journal of Medicine* 313 1576–1580.
70. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW & Hofland LJ 1996 Octreotide // *New England Journal of Medicine* 334 246–254.
71. Lancranjan I, Bruns C, Grass P, et al. 1995 Sandostatin LAR: pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, and tolerability in acromegalic patients // *Metabolism* 44 (Supplement 1) 18–26.
72. Leon-Carrion J, Martin-Rodriguez JF, Madrazo-Atutxa A, et al. 2010 Evidence of cognitive and neurophysiological impairment in patients with untreated naive acromegaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95 4367–4379.
73. Lombardi G, Galdiero M, Auriemma RS, et al. 2006 Acromegaly and the cardiovascular system // *Neuroendocrinology* 83 211–217.
74. Losa M, Mortini P, Urbaz L, et al. 2006 Presurgical treatment with somatostatin analogs in patients with acromegaly: effects on the remission and complication rates // *Journal of Neurosurgery* 104 899–906.
75. Lundin P, Eden EB, Karlsson FA & Burman P 1997 Long-term octreotide therapy in growth hormone-secreting pituitary adenomas: evaluation with serial MR // *American Journal of Neuroradiology* 18 765–772.
76. Mangupli R, Camperos P & Webb SM 2014 Biochemical and quality of life responses to octreotide-LAR in acromegaly // *Pituitary* 17 495–499.
77. Mao ZG, Zhu YH, Tang HL, et al. 2010 Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas increases short-term postoperative cure rates: a prospective, randomised trial // *European Journal of Endocrinology* 162 661–666.
78. Martin-Richard M, Alonso V, Marmol M, et al. 2011 Evaluation of the efficacy and the safety of lanreotide autogel 120 mg on tumor growth stabilization in patients with progressive neuroendocrine tumors (NETs) who are not eligible to surgery or chemotherapy // *Journal of Clinical Oncology* 29 e14660.
79. Martin-Rodriguez JF, Madrazo-Atutxa A, Venegas-Moreno E, et al. 2013 Neurocognitive function in acromegaly after surgical resection of GH-secreting adenoma versus naive acromegaly // *PLoS ONE* 8 e60041.
80. Matta MP, Couture E, Cazals L, et al. 2008 Impaired quality of life of patients with acromegaly: control of GH/IGF-I excess improves psychological subscale appearance // *European Journal of Endocrinology* 158 305–310.

81. Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, et al. 2009 Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a metaanalysis of acromegaly studies // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94 1500–1508.
82. Mazziotti G, Porcelli T, Bogazzi F, et al. 2011 Effects of high-dose octreotide LAR on glucose metabolism in patients with acromegaly inadequately controlled by conventional somatostatin analog therapy // *European Journal of Endocrinology* 164 341–347.
83. McKeage K, Cheer S & Wagstaff AJ 2003 Octreotide long-acting release (LAR): a review of its use in the management of acromegaly // *Drugs* 63 2473–2499.
84. Melmed S 2006 Medical progress: acromegaly // *New England Journal of Medicine* 355 2558–2573.
85. Melmed S, Sternberg R, Cook D, et al. 2005 A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90 4405–4410.
86. Melmed S, Popovic V, Bidlingmaier M, et al. 2015 Safety and efficacy of oral octreotide in acromegaly: results of a multicenter phase III trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 100 1699–1708.
87. Modlin IM, Latich I, Kidd M, et al. 2006 Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids // *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 4 526–547.
88. Moschetta A, Stolk MF, Rehfeld JF, et al. 2001 Severe impairment of postprandial cholecystokinin release and gall-bladder emptying and high risk of gallstone formation in acromegalic patients during Sandostatin LAR // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 15 181–185.
89. Murray RD & Melmed S 2008 A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93 2957–2968.
90. Neggers SJ, Franck SE, de Rooij FW, et al. 2014 Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogues in acromegaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 99 3644–3652.
91. Newman CB, Melmed S, Snyder PJ, et al. 1995 Safety and efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients — a clinical research center study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 80 2768–2775.
92. Nomikos P, Buchfelder M & Fahlbusch R 2005 The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical ‘cure’ // *European Journal of Endocrinology* 152 379–387.
93. Novartis Pharmaceuticals 2012 Sandostatin LAR (Octreotide Acetate) Basic Prescribing Information. East Hanover, NJ, USA: Novartis Pharmaceuticals.
94. Oberg K 2005 Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: recent advances in molecular genetics, diagnosis, and treatment // *Current Opinion in Oncology* 17 386–391.
95. Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D & Perren A 2012 Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7) vii124–vii130.
96. Ogmen B, Polat B, Cuhaci N, et al. 2015 Lanreotide-induced bradycardia and supraventricular extrasystoles // *Endocrine Abstracts* 35 abstract P916.
97. Pages P, Benali N, Saint-Laurent N, et al. 1999 sst2 somatostatin receptor mediates cell cycle arrest and induction of p27Kip1. Evidence for the role of SHP-1 // *Journal of Biological Chemistry* 274 15186–15193.
98. Patel YC 1999 Somatostatin and its receptor family // *Frontiers in Neuroendocrinology* 20 157–198.
99. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. 2011 Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study // *Lancet* 378 2005–2012.
100. Petersenn S, Hu K, Maldonado M, et al. 2012 Tolerability and doseproportional pharmacokinetics of pasireotide administered as a single dose or two divided doses in healthy male volunteers: a single-center, open-label, ascending-dose study // *Clinical Therapeutics* 34 677–688.
101. Petersenn S, Unger N, Hu K, et al. 2012 Pasireotide (SOM230), a novel multi-receptor-targeted somatostatin analogue, is well tolerated when administered as a continuous 7-day subcutaneous infusion in healthy male volunteers // *Journal of Clinical Pharmacology* 52 1017–1027.
102. Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C, et al. 2005 Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs // *European Journal of Endocrinology* 152 61–66.
103. Pita-Gutierrez F, Pertega-Diaz S, Pita-Fernandez S, et al. 2013 Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: a systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE* 8 e61523.
104. Plockinger U, Albrecht S, Mawrin C, et al. 2008 Selective loss of somatostatin receptor 2 in octreotide-resistant growth hormone-secreting adenomas // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93 1203–1210.
105. Pouget E, Fay N, Dujardin E, et al. 2010 Elucidation of the self-assembly pathway of lanreotide octapeptide into beta-sheet nanotubes: role of two stable intermediates // *Journal of the American Chemical Society* 132 4230–4241.
106. Powlson AS & Gurnell M 2016 Cardiovascular disease and sleepdisordered breathing in acromegaly // *Neuroendocrinology* 103 75–85.
107. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, et al. 1994 Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly // *Clinical Endocrinology* 41 95–102.
108. Ramirez C, Vargas G, Gonzalez B, et al. 2012 Discontinuation of octreotide LAR after long-term, successful treatment of patients with acromegaly: is it worth trying? // *European Journal of Endocrinology* 166 21–26.
109. Rinke A, Muller H-H, Schade-Brittinger C, et al. 2009 Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study of 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 // *Journal of Clinical Oncology* 27 4656–4663.
110. Ritvonen E, Lyytyniemi E, Jaatinen P, et al. 2015 Mortality in acromegaly: a 20-year follow-up study. *Endocrine-Related Cancer* 23 469–480 (doi:10.1530/ERC-16-0106).
111. Robertson RG, Geiger WJ & Davis NB 2006 Carcinoid tumors // *American Family Physician* 74 429–434.
112. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. 2008 Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis // *World Journal of Gastroenterology* 14 3484–3489.
113. Romer A, Seiler D, Marinckx N, et al. 2014 Somatostatin-based radiopeptide therapy with [177Lu-DOTA]-TOC versus [90Y-DOTA]-TOC in neuroendocrine tumours // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 41 214–222.
114. Ronchi C, Epaminonda P, Cappiello V, et al. 2002 Effects of two different somatostatin analogs on glucose tolerance in acromegaly // *Journal of Endocrinological Investigation* 25 502–507.
115. Rowles SV, Prieto L, Badia X, et al. 2005 Quality of life (QOL) in patients with acromegaly is severely impaired: use of a novel measure of QOL: acromegaly quality of life questionnaire // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90 3337–3341.
116. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, et al. 1999 Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome // *Journal of Clinical Oncology* 17 600–606.
117. Sandret L, Maison P & Chanson P 2011 Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96 1327–1335.
118. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY, et al. 2003 Pathology of pituitary tumors // *Neurosurgical Clinics of North America* 14 25–39.
119. Schmid HA 2008 Pasireotide (SOM230): development, mechanism of action and potential applications // *Molecular and Cellular Endocrinology* 286 69–74.
120. Schmid HA & Brueggen J 2012 Effects of somatostatin analogues on glucose homeostasis in rats // *Journal of Endocrinology* 212 49–60.
121. Schmid HA & Schoeffter P 2004 Functional activity of the multiligand analog SOM230 at human recombinant somatostatin receptor subtypes supports its usefulness in neuroendocrine tumors // *Neuroendocrinology* 80 (Supplement 1) 47–50.



122. Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, et al. 2007 Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study // *European Journal of Endocrinology* 156 75–82.
123. Shen M, Shou X, Wang Y, et al. 2010 Effect of presurgical long-acting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas: a prospective randomized study // *Endocrine Journal* 57 1035–1044.
124. Sheppard MC 2003 Primary medical therapy for acromegaly // *Clinical Endocrinology* 58 387–399.
125. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, et al. 2010 Mortality in patients with pituitary disease // *Endocrine Reviews* 31 301–342.
126. Shimon I, Cohen ZR, Ram Z & Hadani M 2001 Transsphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of 98 patients // *Neurosurgery* 48 1239–1243.
127. Sideris L, Dube P & Rinke A 2012 Antitumor effects of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors // *Oncologist* 17 747–755.
128. Sievers C, Dimopoulou C, Pfister H, et al. 2009 Prevalence of mental disorders in acromegaly: a cross-sectional study in 81 acromegalic patients // *Clinical Endocrinology* 71 691–701.
129. Sievers C, Ising M, Pfister H, et al. 2009 Personality in patients with pituitary adenomas is characterized by increased anxiety-related traits: comparison of 70 acromegalic patients with patients with non-functioning pituitary adenomas and age- and gender-matched controls // *European Journal of Endocrinology* 160 367–373.
130. Solcia E, Kloppel G & Sobin HL in collaboration with nine pathologists from four countries 2000 World Health Organization international histological classification of tumours: histological typing of endocrine tumours: second edition // *Clinical Endocrinology* 53 259.
131. Stevenaert A & Beckers A 1996 Presurgical octreotide treatment in acromegaly // *Metabolism* 45 72–74.
132. Strosberg JR, Yao JC, Bajetta E, et al. 2015 Efficacy of octreotide long-acting repeatable in neuroendocrine tumors: RADIANT-2 placebo arm post hoc analysis // *Endocrine-Related Cancer* 22 933–940.
133. Strosberg JR, Wolin EM, Chasen B, et al. 2016 NETTER-1 phase III: progression-free survival, radiographic response, and preliminary overall survival results in patients with midgut neuroendocrine tumors treated with 177-Lu-dotatate // *Journal of Clinical Oncology* 34 (Supplement 4S) abstract 194.
134. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, et al. 1998 Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83 3419–3426.
135. T'Sjoen G, Bex M, Maiter D, et al. 2007 Health-related quality of life in acromegalic subjects: data from AcroBel, the Belgian registry on acromegaly // *European Journal of Endocrinology* 157 411–417.
136. Taboada GF, Luque RM, Neto LV, et al. 2008 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 // *European Journal of Endocrinology* 158 295–303.
137. Tiberg F & Johnsson M 2011 Drug delivery applications of nonlamellar liquid crystalline phases and nanoparticles // *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 21 101–109.
138. Tiberg F, Johnsson M, Jankunec M & Barauskas J 2012 Phase behavior, functions, and medical applications of soy phosphatidylcholine and diglyceride lipid compositions // *Chemistry Letters* 41 1090–1092.
139. Tiberg F, Johnsson M, Nistor C & Joabsson F 2012 Self-assembling lipid formulations. In *Long-Acting Injections and Implants*, pp 315–334. Eds JC Wright & DJ Burgess. New York, NY, USA: Springer.
140. Tiberg F, Roberts J, Cervin C, et al. 2015 Octreotide sc depot provides sustained octreotide bioavailability and similar IGF-1 suppression to octreotide LAR in healthy volunteers // *British Journal of Clinical Pharmacology* 80 460–472.
141. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. 2000 Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant // *New England Journal of Medicine* 342 1171–1177.
142. Trainer PJ, Ezzat S, D'Souza GA, et al. 2009 A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly // *Clinical Endocrinology* 71 549–557.
143. Trendle MC, Moertel CG & Kvols LK 1997 Incidence and morbidity of cholelithiasis in patients receiving chronic octreotide for metastatic carcinoid and malignant islet cell tumors // *Cancer* 79 830–834.
144. Trepp R, Stettler C, Zwahlen M, et al. 2005 Treatment outcomes and mortality of 94 patients with acromegaly // *Acta Neurochirurgica* 147 243–251.
145. Turner HE, Thornton-Jones VA & Wass JA 2004 Systematic dose extension of octreotide LAR: the importance of individual tailoring of treatment in patients with acromegaly // *Clinical Endocrinology* 61 224–231.
146. van der Klaauw AA, Kars M, Biermasz NR, et al. 2008 Disease-specific impairments in quality of life during long-term follow-up of patients with different pituitary adenomas // *Clinical Endocrinology* 69 775–784.
147. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, et al. 2001 Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist // *Lancet* 358 1754–1759.
148. van der Lely AJ, Muller A, Janssen JA, 2001 Control of tumor size and disease activity during cotreatment with octreotide and the growth hormone receptor antagonist pegvisomant in an acromegalic patient // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86 478–481.
149. van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, et al. 2012 Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97 1589–1597.
150. Vance ML & Harris AG 1991 Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide. Results of the International Multicenter Acromegaly Study Group // *Archives of Internal Medicine* 151 1573–1578.
151. Villard L, Romer A, Marincek N, et al. 2012 Cohort study of somatostatin-based radiolabeled peptide therapy with [(90)Y-DOTA]-TOC versus [(90)Y-DOTA]-TOC plus [(177)Lu-DOTA]-TOC in neuroendocrine cancers // *Journal of Clinical Oncology* 30 1100–1106.
152. Webb SM 2006 Quality of life in acromegaly // *Neuroendocrinology* 83 224–229.
153. Wildenberg LE, Neto LV, Costa DF, et al. 2013 Low somatostatin receptor subtype 2, but not dopamine receptor subtype 2 expression predicts the lack of biochemical response of somatotropinomas to treatment with somatostatin analogs // *Journal of Endocrinological Investigation* 36 38–43.
154. Wolin EM, Jarzab B, Eriksson B, et al. 2015 Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues // *Drug, Design, Development and Therapy* 9 5075–5086.
155. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. 2008 One hundred years after 'carcinoid': epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // *Journal of Clinical Oncology* 26 3063–3072.
156. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. 2011 Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors // *New England Journal of Medicine* 364 514–523.
157. Yao JC, Lagunes DR & Kulke MH 2013 Targeted therapies in neuroendocrine tumors (NET): clinical trial challenges and lessons learned // *Oncologist* 18 525–532.