

Agata BAŁDYS-WALIGÓRSKA
 Filip GOŁKOWSKI
 Anna KRZENTOWSKA
 Grzegorz SOKOŁOWSKI
 Alicja HUBALEWSKA-DYDEJCZYK

Ocena skuteczności leczenia Oktreotydem LAR u chorych z akromegalią – obserwacja roczna

Evaluation of the efficacy of Octreotide LAR in the treatment of acromegaly – a yearly observation

Katedra i Klinika Endokrynologii,
 Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
 Kierownik:
 Dr hab. n. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk

Dodatkowe słowa kluczowe:

akromegalia
 oktreotydyd
 guz przysadki
 analogi somatostatyny

Additional key words:

acromegaly
 octreotide
 pituitary tumour
 somatostatin analogs

Akromegalia jest przewlekłą chorobą związaną z częstym występowaniem powikłań narządowych i zwiększonym ryzykiem zgonu. W ostatnich latach wprowadzono do rutynowego leczenia chorych nie spełniających kryteriów wyleczenia po zabiegu neurochirurgicznym (podstawowe stężenie hGH <2,5 ng/ml, prawidłowe stężenie IGF-1 w surowicy krwi oraz stężenie hGH <1,0 ng/ml w 120 min. doustnego testu obciążenia 75 g glukozy) analogi somatostatyny. W badaniu oceniliśmy skuteczność oktreotydu LAR (OCT-LAR) w leczeniu tej grupy chorych. Zbadano 72 osoby z akromegalią w celu oceny stanu choroby i kwalifikacji do leczenia OCT-LAR. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie oznaczeń stężenia hGH i IGF-1 w surowicy krwi przed leczeniem oraz po 3 i 12 miesiącach stosowania OCT-LAR. Badanie MRI przysadki mózgowej wykonywano po 6 i 12 miesiącach. Stosowano dawkę OCT-LAR 20mg co 30 dni, zwiększaną do 30mg co 30dni w razie braku normalizacji stężeń hGH i IGF-1 w surowicy przy dawce 20mg. Oceniono skuteczność leczenia OCT-LAR u 48 (66,7%) chorych spełniających kryteria czynnej akromegalii mimo wcześniejszego leczenia neurochirurgicznego. 24 (33,3%) chorych nie wymagało dalszego leczenia. Po 3 miesiącach leczenia OCT-LAR stwierdzono stężenie hGH <2,5 ng/ml u 37% badanych, mediana hGH-3,4 ng/ml (IQR=5,3) znamienne niższa ($p < 0,05$) niż przed leczeniem - 5,5 ng/ml (IQR=5,6). Po 3 miesiącach leczenia prawidłowe stężenie IGF-1 stwierdzono u 55,5% badanych, mediana IGF-1 - 336,8 ng/ml (IQR=290,0) znamienne ($p < 0,05$) niższa niż przed leczeniem - 520,0 ng/ml (IQR=351,0). Po 12 miesiącach leczenia OCT-LAR stężenie hGH <2,5 ng/ml oraz prawidłowe stężenie IGF-1 w surowicy stwierdzono odpowiednio u 63,0% i 54,5% badanych. W badaniach MRI stwierdzono wznowę guza przysadki u 7 (14,6%) chorych, u których nie uzyskano również normalizacji stężeń hGH i IGF-1. Wnioski: Zadowolala-

Since acromegaly is associated with high rates of comorbidities and increased mortality risk compared to the general population, over the last few years somatostatin analogues have been used to treat acromegaly patients who, following surgery, have not fulfilled cure criteria (basal hGH <2.5 ng/ml, IGF-1 below normal ranges for age and sex and hGH < 1.0 ng/ml in the 120th min of the OGTT test). We assessed the efficacy of Octreotide LAR (OCT-LAR) in managing such patients. 72 patients underwent diagnostic tests to qualify them for Octreotide LAR treatment. Treatment efficacy evaluation was based on measuring the concentration of hGH and IGF-1 prior to and 3 and 12 months and performing control MRI 6 and 12 months after the beginning of OCT-LAR treatment. The dose of Octreotide LAR was 20 mg/month, increased to 30 mg/month if unsatisfactory response was observed. We evaluated the efficacy of Octreotide LAR in 48 acromegaly patients (66.7% of 72 evaluated), in whom criteria of post-surgery cure were not fulfilled. 24 patients (33.3%) did not require further treatment. After 3 months of OCT-LAR treatment, hGH <2.5 ng/ml was stated in 37.0% of patients, median value - 3.4 ng/ml (IQR=5.3), as compared to median value of 5.5 ng/ml (IQR=5.6) before treatment ($p < 0.05$). After 3 months of treatment IGF-1 below normal ranges for age and sex was stated in 55.5% of patients, median value - 336.8 ng/ml (IQR = 290.0), as compared to median value of 520.0 ng/ml (IQR = 351.0) prior to OCT-LAR treatment ($p < 0.05$). After 12 months hGH <2.5 ng/ml and IGF-1 below normal ranges for age and sex were found in 63.0% and 54.5% of patients, respectively. In control MRI recurrence, correlated with enhanced concentration of IGF-1, was stated in 7 patients (14.6%). Thus, we conclude that satisfactory acromegaly control, in terms of hGH and IGF-1 levels, was obtained in above 50% of patients treated with Octreotide LAR.

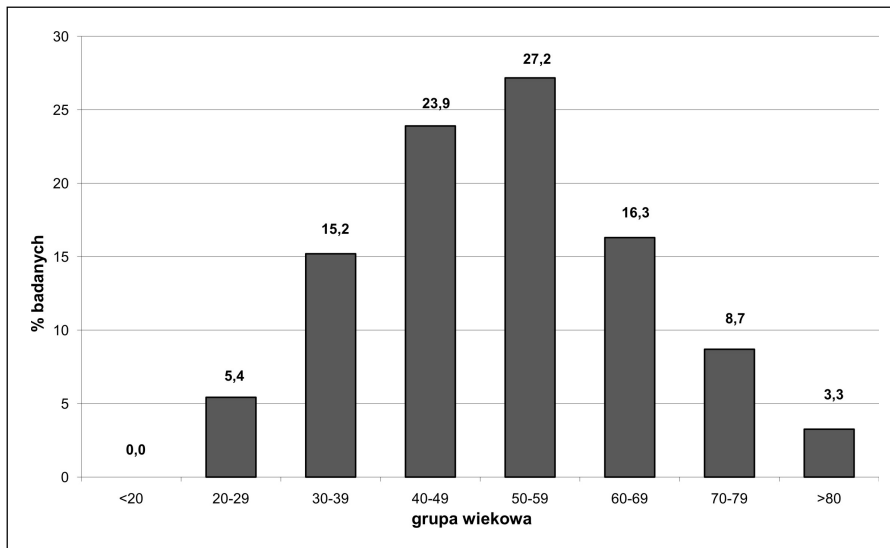
Adres do korespondencji:
 Dr n. med. Agata Bałdys-Waligórska
 Klinika Endokrynologii
 31-501 Kraków, ul. Kopernika 17
 Tel: (012) 424 75 20; fax: (012) 424 73 99
 e-mail: awalig@cm-uj.krakow.pl

jąca kontrolę akromegalii uzyskano u ponad 50% leczonych. Istotne zwiększenie liczby chorych z podstawowym stężeniem hGH poniżej 2,5 ng/ml w stosunku do stanu po 3 miesiącach leczenia OCT-LAR wskazuje na potrzebę dłuższej niż 3 miesiące obserwacji leczonych dla oceny skuteczności terapii.

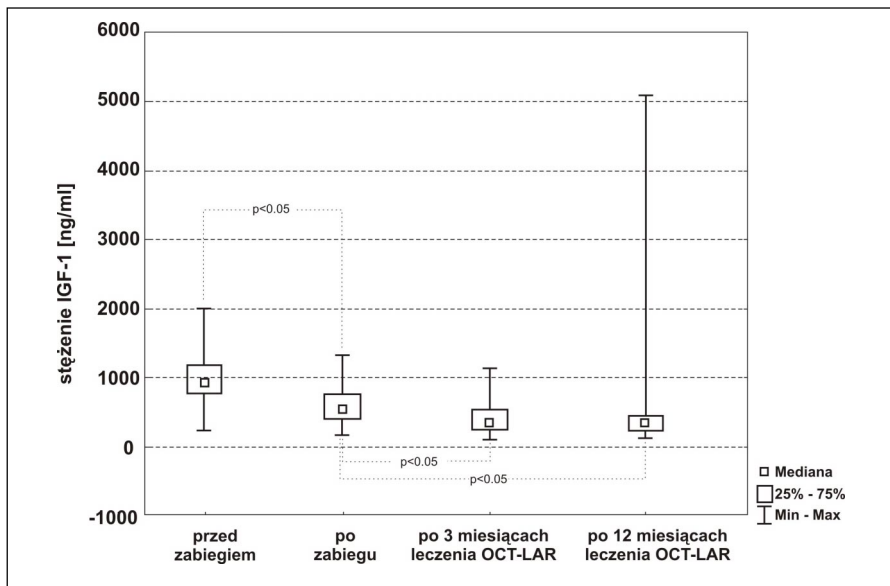
Since in the studied group hGH secretion had achieved cure criteria after 3 months in 37,5% as compared to 63,0% after 12-months, assessment of OCT-LAR treatment should be extended over periods exceeding 3 months.

Wstęp

Akromegalia jest rzadką (częstość występowania 50-70 przypadków/1 milion), przewlekłą chorobą, spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (human growth hormone, hGH) przez gruczolak przysadki mózgowej (somatotropinoma) będący rezultatem proliferacji komórek wydzielających hGH – somatotropów. Hormon wzrostu generuje zaburzenia metaboliczne dotyczące głównie gospodarki węglowodanowej. Czynna akromegalia, definiowana jako niekontrolowana hiperstimulacja przez hormon wzrostu receptorów wątrobowych hGH prowadzi do wydzielania IGF-1 i powikłań narządowych, z których zmiany w układzie krążenia są najczęstszą przyczyną skrócenia czasu życia chorych. Ostatnie badania wskazują również na zwiększoną częstość występowania nowotworów w tej grupie chorych [13]. Gruczolaki przysadki typu somatotropinoma to najczęściej makrogruczolaki, czyli guzy średnicy powyżej 1 cm. Leczeniem z wyboru chorych z akromegalia jest zabieg neurochirurgiczny polegający na usunięciu guza przysadki. Skuteczność leczenia neurochirurgicznego zależy od wielkości i lokalizacji guza oraz od stężenia hormonu wzrostu, w przypadku mikrogruczolaków (średnica poniżej 1 cm) osiąga 60-90%, zaś makrogruczolaków 20-50%. Stwierdzenie nadal czynnej akromegalii po operacji opiera się na nasępujących kryteriach: podwyższone stężenie IGF-1 w surowicy krwi, brak obniżenia stężenia hGH poniżej 1,0 ng/ml w 120 minucie po doustnym podaniu 75 g glukozy, stężenie podstawowe hGH powyżej 2,5 ng/ml. Chorzy, u których po zabiegu stwierdza się nadal aktywną postać choroby powinni być przewlekłe leczeni długodziałającymi analogami somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd) celem normalizacji stężenia hGH i IGF-1. Tego typu terapia doprowadza u większości leczonych do skutecznego zablokowania nadmiernego wydzielania hGH i w konsekwencji do normalizacji stężenia IGF1 – co przyczynia się do redukcji powikłań choroby i wydłużenia czasu przeżycia chorych [1,3, 6,14]. Osoby u których leczeniem farmakologicznym uzyskujemy normalizację stężenia IGF-1 oraz hGH traktujemy jako chorych z czynną ale kontrolowaną akromegalią. Stosowanie długo działających analogów somatostatyny jest obecnie podstawową metodą leczniczą u chorych z nadal aktywną, mimo zabiegu neurochirurgicznego, akromegalią. Brak skuteczności leczenia analogami somatostatyny implikuje wskazania do zastosowania innych metod terapeutycznych, do których zaliczamy radioterapię oraz leczenie antagonistą receptora somatotropinowego w wątrobie – pegwisomantem [2,7-10]. Stosowanie ostatniej z wymienionych metod jest ograniczone przez wysoki koszt leczenia.



Rycina 1
Częstość akromegalii w grupach wiekowych (N=92).
The frequency of acromegaly in age groups of studied patients (N=92).



Rycina 2
Stężenie w surowicy krwi IGF-1 przed i po zabiegu operacyjnym oraz po 3, 12 miesiącach leczenia oktreotydem LAR (N=48).
Median values of IGF-1 concentration in acromegalic patients treated with Octreotide LAR following unsuccessful surgery (N=48).

Cel badania

Określenie skuteczności leczenia oktreotydem LAR u chorych z czynną akromegalią po przebytych leczeniu neurochirurgicznym.

Materiał i metody

92 chorych (62 kobiety, 30 mężczyzn, średni wiek 52 ± 15 lat) pozostawało w latach 1983-2007 w rejestrze chorych na akromegalię kontrolowanych w Katedrze i Klinice Endokrynologii UJCM. Wśród badanych stwierdzano obecność mikrogruczolaka przysadki (śred-

nica poniżej 1 cm) u 26,1%, makrogruczolaka (średnica równa lub większa od 1 cm) u 65,2%. U 8,7% badanych brak danych co do wielkości guza przed leczeniem. 73 (79,3%) chorych operowano, 7 (7,6%) nie wyraziło zgody na zabieg neurochirurgiczny i radioterapię, u 12 (13,1%) zastosowano radioterapię jako pierwszy etap leczenia. W badaniu wzięło udział 72 chorych, wśród których 48 osób (66,7%) spełniało kryteria czynnej akromegalii. Chorych z czynną akromegalią (wszyscy po przebytych zabiegu neurochirurgicznym) obserwowano przez okres 12 miesięcy leczenia oktreotydem LAR w dawce 20mg podawanym podskórnie co 30 dni i zwięks-

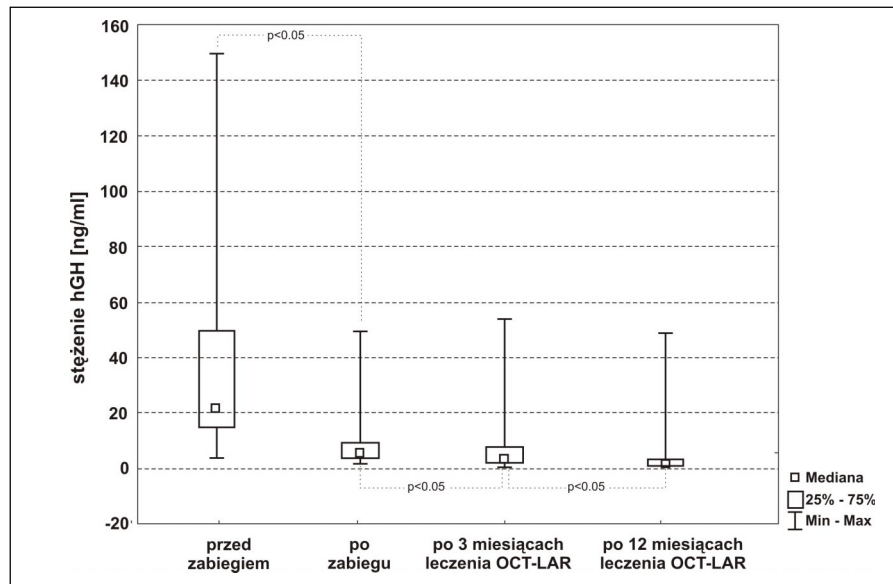
szanym do dawki 30 mg w przypadku braku normalizacji stężenia w surowicy krwi IGF-1 po 3 miesiącach podawania. Skuteczność leczenia oktreotydem LAR oceniano na podstawie stężenia IGF-1 i hGH przed zastosowaniem leku oraz po 3 i 12 miesiącach. U chorych wykonywano również badania obrazowe techniką MRI przed oraz po 6 i 12 miesiącach terapii. W analizie statystycznej uzyskanych wyników wykorzystano metody statystyki opisowej, test *Shapiro-Wilka* dla oceny rozkładu zmiennych oraz nieparametryczny test kolejności par *Wilcoxon*. Jako poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

Wśród chorych kontrolowanych w Katedrze i Klinice Endokrynologii w latach 1983-2007 akromegalię rozpoznawano najczęściej (27,2%) w grupie wiekowej 50-59 lat (rycina 1). Najczęstszą przyczyną choroby był makrogruczolak stwierdzony u 60 (71,4%) spośród chorych z dokonaną oceną wielkości guza przed leczeniem. W grupie 48 chorych zakwalifikowanych do leczenia oktreotydem LAR po 3 miesiącach leczenia obniżenie stężenia hGH w surowicy krwi poniżej 2,5 ng/ml stwierdzono u 37% badanych. Mediana stężenia hGH po 3 miesiącach wynosiła 3,4 ng/ml (IQR=5,3) i była mniejsza niż wartość przed leczeniem oktreotydem LAR – 5,5 ng/ml (IQR=5,6). Mediana stężenia w surowicy krwi IGF1 zmniejszyło się po 3 miesiącach terapii do 336,8 ng/ml (IQR=290,0) w stosunku do wartości przed leczeniem – 520,0 ng/ml (IQR=351,0). W tym okresie normalizację do wartości prawidłowej dla wieku i płci stężenia IGF-1 uzyskano u 55,5% badanych. Po 12 miesiącach leczenia stężenie w surowicy krwi hGH < 2,5 ng/ml oraz IGF-1 w zakresie wartości prawidłowych stosownych dla płci i wieku uzyskano odpowiednio u 63% i 54,4% badanych (rycina 4). Wartości mediany stężenia w surowicy krwi (rycina 2) oraz hGH (rycina 3) uległy znamiennej zmianie po zabiegu operacyjnym oraz dalszemu zmniejszeniu w wyniku leczenia oktreotydem LAR. W badaniach MRI wykonywanych po 6 i 12 miesiącach leczenia stwierdzono progresję zmian rozrostowych przysadki mózgowej u 7 (14,6%) chorych, u których w trakcie terapii nie osiągnięto również normalizacji stężenia IGF-1 w surowicy krwi.

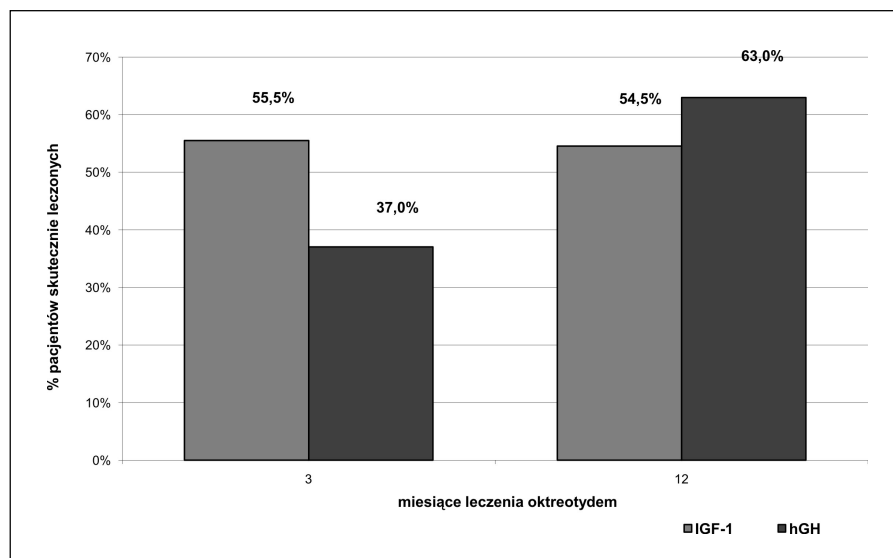
Dyskusja

Wśród 92 chorych kontrolowanych w Katedrze i Klinice Endokrynologii UJCM w Krakowie w latach 1983-2007 najliczniejszą grupę stanowili chorzy w wieku 50-59 lat. Podobnie jak w innych publikacjach najczęstszą przyczyną choroby był makrogruczolak przysadki mózgowej typu somatotropinoma [5,12]. Przedstawione wyniki rocznej obserwacji chorych wskazują na skuteczność terapii oktreotydem LAR definiowaną jako normalizację stężenia IGF-1 w surowicy do wartości prawidłowych dla wieku i płci, u ponad 54,4% chorych z czynną akromegalią. *Colao* i wsp. uzyskali w trakcie 12-24 obserwacji chorych leczonych OCT-LAR normalizację IGF-1 u 61,5% zaś normalizację hGH u 85,9% badanych [3]. W naszym materiale u 63% badanych osiągnięto po roku leczenia istotne zmniejszenie stężenia hGH w surowicy krwi co przyczyniać się może do zmniejszenia powikłań metabolicznych akromegalii zależnych wprost od stężenia hormonu wzrostu. Ana-



Rycina 3 Stężenie w surowicy krwi hGH przed zabiegiem operacyjnym oraz po 3, 12 miesiącach leczenia oktreotydem LAR (N=48).

Median values of hGH concentration in acromegalic patients treated with Octreotide LAR following unsuccessful surgery (N=48).



Rycina 4 Efektywność leczenia oktreotydem LAR po nieskutecznym zabiegu neurochirurgicznym (hGH < 2,5 ng/ml, IGF-1 w zakresie wartości prawidłowych dla płci i wieku, N=48).

Efficacy of Sandostatin LAR treatment in acromegalic patients following unsuccessful surgery (hGH < 2,5 ng/ml, IGF-1 below normal range for age and sex, N=48).

liza stężenia IGF-1 w surowicy krwi wykazuje istotne zmniejszenie mediany w trakcie terapii już po 3 miesiącach leczenia. Mediana IGF-1 po 12 miesiącach nie różni się znamienne od mediany po 3 miesiącach leczenia. Obserwowano również obniżenie mediany stężenia hGH w surowicy już po 3 miesiącach stosowania leku, ulegające jednak dalszemu istotnemu zmniejszeniu po 12 miesiącach. W prezentowanych wynikach badań zwraca uwagę wzrost liczby osób z zadowalającym stężeniem hGH po 12 miesiącach leczenia (63,0%) w stosunku do liczby po 3 miesiącach (37,0%) co zgodne jest z obserwacjami *Colao* i wsp. – 68,6% vs. 34,3% [3]. Dane z piśmiennictwa wskazują, że trwały efekt leczniczy terapii analogami somatostatyn, rozumiany jako uzyskanie trwałego stanu nieczynnej akromegalii

po zaprzestaniu leczenia, stwierdza się stosunkowo rzadko [11]. Stąd większość chorych musi być leczona przewlekłe z możliwością uzupełnienia postępowania o radioterapię stereotaktyczną, stosowaną jednak przede wszystkim w wypadku braku możliwości uzyskania kontroli akromegalii przy stosowaniu analogów somatostatyn. Poprawę wyników leczenia może spowodować wprowadzenie nowych analogów somatostatyn wykazujących większe powinowactwo do niektórych podtypów receptora somatostatynowego [4,10]. Stwierdzana wznowa guza przysadki mózgowej mimo leczenia oktreotydem LAR w grupie chorych, u których nie uzyskano zadowalającej kontroli choroby wskazuje na konieczność wykonywania w tych przypadkach badań obrazowych MRI.

Wnioski

1. Zastosowanie leczenia oktreotydem LAR pozwala na uzyskanie zadowalającej kontroli czynnej, mimo leczenia operacyjnego, akromegalii.

2. Stężenie podstawowe hGH < 2,5 ng/ml stwierdza się u większej liczby chorych po 12 niż 3 miesiącach leczenia, stąd zasadna wydaje się ocena skutków terapii oktreotydem LAR w czasie dłuższym niż 3 miesiące.

Piśmiennictwo

1. Amato G., Mazziotti G., Rotondi M. et al.: Long-term effects of lanreotide SR and octreotide LAR on tumour shrinkage and GH hypersecretion in patients with previously untreated acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2002, 56, 65.
2. Castinetti F., Morange I., Dufour H. et al.: Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly. *Pituitary*. 2009, 12, 3.
3. Colao A., Ferone D., Marzullo P. et al.: Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 2779.
4. Drutel A., Caron P., Archambeaud F.: New medical treatments in pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2008, 69, (Suppl. 1), S16.
5. Fukuda I., Hizuka N., Murakami Y. et al.: Clinical features and therapeutic outcomes of 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical University. *Intern. Med.* 2001, 40, 987.
6. Gołkowski F., Buziak-Bereza M., Huszno B.: Evaluation of the efficacy of long-acting somatostatin analog as adjunctive therapy in patients with active acromegaly. *Przegl. Lek.* 2006, 63, 117.
7. Higham C.E., Chung T.T., Lawrance J. et al.: Long-term experience of pegvisomant therapy as a treatment for acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2008, 71, 86.
8. Jagannathan J., Sheehan J.P., Pouratian N. et al.: Gamma knife radiosurgery for acromegaly: outcomes after failed transphenoidal surgery. *Neurosurgery*. 2008, 62, 1262.
9. Kobayashi T.: Long-term results of stereotactic gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. Specific strategies for different types of adenoma. *Prog. Neurol. Surg.* 2009, 22, 77.
10. Kumar S.S., John Ayuk J., Murray R.D.: Current therapy and drug pipeline for the treatment of patients with acromegaly. *Adv. Ther.* 2009, 26, 383.
11. Lorcy Y., Dejager S., Chanson P.: Time course of GH and IGF-1 levels following withdrawal of long-acting octreotide in acromegaly. *Pituitary*. 2000, 3, 193.
12. Mercado M., Espinosa de los Monteros A.L., Sosa E. et al.: Clinical-biochemical correlations in acromegaly at diagnosis and the real prevalence of biochemically discordant disease. *Horm. Res.* 2004, 62, 293.
13. Renehan A.G., Brennan B.M.: Acromegaly, growth hormone and cancer risk. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008, 22, 639.
14. Tolis G., Angelopoulos N.G., Katounda E. et al.: Medical treatment of acromegaly: comorbidities and their reversibility by somatostatin analogs. *Neuroendocrinology*. 2006, 83, 249.