

Revisión

Utilidad de los análogos de somatostatina en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos y tumores hipofisarios no productores de GH

E. ORTEGA, A. MESTRÓN y S.M. WEBB

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sant Pau. UAB. Barcelona.

La somatostatina es un tetradecapéptido cíclico ampliamente distribuido en el organismo. La utilidad clínica de la somatostatina, y en especial de sus análogos de semivida prolongada, se centra en el diagnóstico y la terapéutica de dos procesos, los tumores endocrinos gastroenteropancreáticos, donde constituye un elemento central en el diagnóstico (gammagrafía con análogos de somatostatina), es de gran eficacia en el control de los síntomas en pacientes con tumores funcionales activos, y en los últimos años, gracias a su papel vehiculizador de partículas radiactivas, se ha convertido en un elemento importante en la terapia antineoplásica de estos tumores; por otro lado, es el tratamiento médico de elección en la acromegalia, y es útil en el tratamiento de los tumores hipofisarios no productores de hormona de crecimiento, en especial en los tirotrpinomas.

UTILITY OF SOMATOSTATIN ANALOGS IN NEUROENDOCRINE GASTROENTEROPANCREATIC TUMORS NONGH SECRETING - AND PITUITARY TUMORS

Somatostatin (SS) is a cyclic tetradecapeptide, widely distributed in the body. The clinical applications of somatostatin, and more importantly the long-acting analogues, are mainly for the diagnosis and treatment of two situations, namely gastroenteropancreatic endocrine tumors, where they constitute an important diagnostic tool (scintigraphy with somatostatin analogues), are highly efficient in the management of symptoms of patients with active tumors, and more recently has been advocated in the treatment of cancer, as a carrier of radioactive particles; somatostatin analogues are also the main medical treatment for acromegaly, and have proven utility in the treatment of non-GH producing tumors, especially thyrotropinomas.

Key words: Somatostatin analogs. Gastroenteropancreatic tumors. Pituitary tumors.

La somatostatina (SS)¹⁻³ es un tetradecapéptido cíclico identificado por primera vez en el hipotálamo como un potente inhibidor de la hormona del crecimiento (GH). Está ampliamente distribuida en el sistema nervioso central y periférico, y en otros tejidos sistémicos (estómago, tracto gastrointestinal y páncreas, el sistema nervioso autónomo y las células neuroendocrinas).

Las dos formas activas naturales de la SS, la SS-14 (compuesta por 14 aminoácidos) y la SS-28 (compuesta por 28 aminoácidos) son reguladores fisiológicos de la secreción hormonal de la hipófisis anterior y de múltiples acciones biológicas del tracto gastrointestinal, como:

- Inhibición de la secreción enteropancreática endocrina (gastrina, colecistocinina, secretina, insulina, glucagón y polipéptido intestinal vasoactivo-[VIP]).
- Inhibición de la respuesta secretoria exocrina (secreción ácida gástrica y secreción exocrina pancreática).
- Inhibición de la motilidad gastrointestinal (vaciamiento gástrico y contracción de la vesícula biliar).
- Otros efectos: la inhibición de la absorción de nutrientes, estimulación de la absorción de agua y electrolitos e inhibición del flujo venoso esplácnico y portal.

Aunque la opinión generalizada es que la SS-14 actúa de forma predominante como neuropéptido, mientras que la SS-28 lo hace como hormona circulante, el significado de estas dos formas biológicas varía según

Correspondencia: Dra. S.M. Webb.
Servicio de Endocrinología. Hospital de Sant Pau.
Pare Claret, 167. 08025 Barcelona.
Correo electrónico: swebb@santpau.es

Manuscrito recibido el 27-3-2000; aceptado para su publicación el 26-3-2001.

Palabras clave: Análogos de somatostatina. Tumores gastroenteropancreáticos. Tumores hipofisarios.

TABLA 1. Análogos sintéticos de uso clínico

Octreótida	Sandostatin®
Octreótida LAR	Sandostatin LAR®
Lanreótida	Somatulina®
Lanreótida SR	Somatulina SR®
Vapreótida	Octastatin®

LAR: *long-acting repeatable*; SR: *slow release*.

los tejidos y las especies.

Los efectos biológicos descritos, además de diferentes grados de modulación sobre la proliferación celular, la apoptosis, la actividad inmunológica y la angiogénesis, están mediados por receptores específicos de alta afinidad. Estos receptores pertenecen a la superfamilia de receptores ligados a la proteína G y contienen dominios transmembrana. Hasta ahora, se han caracterizado 5 receptores distintos de SS (SSR), cuyos genes, en humanos, se localizan en varios cromosomas diferentes.

Los SSR humanos son proteínas de entre 364-418 aminoácidos con un peso molecular de entre 39-46 kDa, que interactúan con diferentes proteínas G y difieren entre sí en su potencia por inhibir la actividad adenilciclasa. Los subtipos específicos también se asocian con otros mecanismos de transmisión de las señales, incluida la activación de tirosinofosfatasas. Los SSR subtipos 1-4 ligan tanto SS-14 como SS-28 con gran afinidad, mientras que SSR-5 tiene mayor afinidad por SS-28. Aunque los estudios siguen en marcha, se han asociado respuestas biológicas diferentes a cada uno de los SSR: el SSR-3 se supone que media en la apoptosis, los SSR 1, 2 y 5 pueden inhibir la proliferación celular a través de distintos mecanismos intracelulares, haciéndolo el SSR-2 principalmente a través de la inducción de tirosinofosfatasas⁴.

Los análogos de SS usados en la clínica (octreótida [SMS 201-995] y lanreótida [BIM 23014]) son ligados con gran afinidad por SSR-2 y tienen 10 veces menos afinidad por el subtipo 5, siendo estos dos subtipos los que se han asociado con el efecto terapéutico de la somatostatina y sus análogos. La ausencia de SSR-2 comporta una falta de respuesta de los tumores al tratamiento con análogos de somatostatina^{4,5}.

Todos los subtipos de SSR se expresan en el sistema nervioso central, incluido el hipotálamo. La hipófisis humana contiene SSR 1, 2 y 5 y muy probablemente SSR-3. En la hipófisis todos los tipos celulares secretores de hormonas incluyendo somatotropas, lactotropas, tireotropas, corticotropas y gonadotropas expresan receptores para SS.

En el tejido endocrino gastroenteropancreático, también son los SSR tipo 2 y 5 los que se encuentran con mayor frecuencia, junto con SSR-4, mientras que los SSR-1 y SSR-3 se documentan con una menor frecuencia.

ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA

La somatostatina natural, molécula de estructura conocida y por tanto sintetizable, no es un fármaco muy útil en la práctica clínica debido a su semivida corta (un minuto para SS-14, y tres veces más para SS-28). Debido a este rápido aclaramiento, su efecto mantenido sólo podría conseguirse con infusiones intravenosas continuas, cuyo uso clínico es inviable como elemento terapéutico a largo plazo. Por esta razón se crearon análogos sintéticos con una mejor estabilidad metabólica y mayor duración, aceptándose algunos de ellos como fármacos de uso clínico (tabla 1). Estos análogos conservan los aminoácidos que configuran el lugar activo de la somatostatina y tienen una mayor semivida, potencia y se-

lectividad en la inhibición de la secreción hormonal. No presentan apenas el fenómeno de escape postratamiento, probablemente debido a que no existe el fenómeno denominado de *down regulation*, es decir, la desaparición de los receptores específicos tras estimulación continua por el ligando, en este caso la somatostatina⁶. Aun así, este fenómeno de desaparición de respuesta puede existir cuando se administra octreótida de forma crónica (más de 12 meses). La efectividad a largo plazo de estos análogos se correlaciona con el número, distribución y actividad de los receptores de somatostatina en las células de los tumores productores de hormonas.

Octreótida (Sandostatin®)

Es un octapéptido de acción prolongada que conserva la secuencia de cuatro aminoácidos presuntamente esencial para la actividad biológica. Este análogo tiene una mayor estabilidad frente a la degradación enzimática, lo que unido a su reducido aclaramiento hepático le confiere una semivida más prolongada, al menos 30 veces la del péptido natural, con un pico plasmático, tras administración endovenosa o subcutánea, a los 30 min. Se liga preferentemente a SSR-2 y menos a SSR-5, y esto le confiere una potente acción inhibitoria sobre la secreción de GH y sobre la mayoría de hormonas del tracto gastrointestinal, lo que le proporciona las acciones biológicas mencionadas anteriormente en relación con la acción de la somatostatina.

Octreótida LAR (Sandostatin LAR® viales de 10, 20 o 30 mg de octreótida LAR)

La octreótida ha demostrado ser de valor terapéutico en el tratamiento de varias enfermedades, pero el tratamiento a largo plazo requiere de 2-3 inyecciones diarias de este fármaco para mantener concentraciones plasmáticas adecuadas, lo que resulta incómodo al paciente, y favorece abandonos del tratamiento. Por este motivo se sintetizaron nuevas formulaciones de liberación retardada (*long-acting*) de octreótida. De este modo nació octreótida LAR, basado en una matriz polimérica biodegradable que libera el principio activo de un modo bifásico. Primero, se libera menos de un 1% de la cantidad total de octreótida, generando un pico plasmático una hora después de ser administrada por vía intramuscular, y que corresponde a la octreótida liberada de la superficie de las microesferas. Este primer pico se correlaciona con la inhibición durante un período prolongado de la GH y es similar al descrito tras una inyección subcutánea aislada de octreótida. Posteriormente, la concentración plasmática declina y permanece en dosis subterapéuticas de 2 a 7 días para volver a incrementarse de forma gradual y obtener una meseta hacia el día 14 tras su administración, que se mantiene durante 35-60 días⁷. Esta meseta permanece estable durante 4 semanas tras lo cual empieza a disminuir. Se ha comprobado en pacientes acromegálicos tratados con octreótida LAR 20 mg que se alcanza una concentración estable del principio activo tras 3 inyecciones intramusculares separadas por un período de 4 semanas, evitándose las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas que se producen con las inyecciones subcutáneas repetidas de la octreótida. Son estas concentraciones en plasma las que consiguen el óptimo efecto farmacodinámico (la supresión de la GH).

El fármaco se distribuye principalmente en plasma y está ligado en un 65% a las proteínas. Entre el 11 y el 31% se elimina inalterado por la orina, mientras que un 30-40% sufre extracción hepática.

Lanreótida (Somatulina® 30 mg de lanreótida por vial)

La lanreótida es otro análogo de somatostatina ligado a microesferas encapsuladas de un copolímero láctico-glicólico, lo que determina una liberación lenta (semivida plasmática de 16 h). Tras la administración de 30 mg de este fármaco por vía intramuscular, las concentraciones plasmáticas evidencian dos fases distintas, una inmediata por liberación del análogo localizado en la superficie del copolímero, y una segunda (de 4 a 11 días) debida a una lenta y prolongada liberación por fragmentación enzimática de las microesferas. La dosis habitual es de 30 mg cada 10-14 días por vía intramuscular, lo que determina concentraciones plasmáticas superiores a 1 ng/ml durante 14 y hasta 24 días en algunos pacientes.

Lanreótida SR (Autogel®)

Esta formulación de liberación retardada de lanreótida, denominada Autogel®, a la dosis de 120 mg permitiría el control de pacientes acromegálicos durante intervalos posológicos de 56, 42 o 28 días, en función de la menor o mayor concentración sérica de GH de los pacientes.

Vapreótida (Octastatin®)

No aceptada aún en la práctica clínica.

Algunas publicaciones que comparan la efectividad de los distintos análogos han encontrado diferencias significativas de unos respecto a otros. Las conclusiones de estos estudios no son muy orientativas, pues algunos presentan sesgos, la mayoría de ellos de tipo metodológico. En este sentido podemos decir que:

– Los análogos de somatostatina octreótida y lanreótida, presentan una afinidad similar por los receptores de la somatostatina SSR-2 y SSR-5.

– Ambos análogos presentan una potencia muy similar a tenor de los datos publicados en pacientes acromegálicos y por los hasta ahora publicados en pacientes con tumores gastroenteropancreáticos y tumores hipofisarios no productores de GH.

– La diferente posología de lanreótida con respecto a la octreótida-LAR es consecuencia de la mayor capacidad de eliminación de la lanreótida por el organismo. Por este motivo, la Somatulina® debe pautarse cada 10 o 14 días, mientras que la octreótida LAR se administra cada mes. La nueva formulación de autogel de lanreótida permitirá una pauta posológica mensual o cada 2 meses.

– En cuanto a la eficacia clínica, no existen estudios clínicos comparativos publicados entre Somatulina® y Sandostatina LAR® con un diseño metodológico y tamaños muestrales tales que permitan afirmar taxativamente la superioridad de una sobre otra, y deben considerarse similares.

Efectos adversos

En cuanto a los efectos adversos, sus formas, frecuencia e intensidad son similares para las diferentes formas de presentación de los distintos análogos, si bien para un mismo paciente pueden manifestarse de manera distinta. Destacan:

– Dolor abdominal, flatulencia y diarrea como los más frecuentes y que tienden a desaparecer en pocos días con la administración repetida.

– La esteatorrea crónica, que no está asociada con malabsorción clínicamente significativa.

– Riesgo de desarrollar cálculos vesiculares (un 23% a los 6 meses) o barro biliar o microlitiasis (en un 14% a los 6 meses) en tratamiento crónico. Normalmente no requieren tratamiento, por ser asintomáticas, siendo clínicamente sin-

tomáticas sólo en el 1% de los casos. El mecanismo de producción de esta afección vesicular es la inhibición de la liberación posprandial de colecistocinina de la mucosa del intestino delgado, lo que provoca sobre la vesícula biliar hipomotilidad e hiposecreción. Aunque se requiere una monitorización periódica mediante ecografía de la presencia de coledocolitiasis, la colecistectomía profiláctica no se aconseja a menos que deba realizarse otro tipo de cirugía por el tumor que estamos tratando, como por ejemplo resección intestinal o cirugía reductora hepática.

– Los fenómenos locales en el sitio de la inyección (eritema y escozor) ocurren de forma ocasional.

– La octreótida induce también una inhibición pasajera o un retraso en la liberación de insulina posprandial, que puede provocar una alteración en la tolerancia oral a la glucosa, pero raramente diabetes mellitus. Sin embargo, en los pacientes con diabetes mellitus en tratamiento insulínico, es conveniente disminuir un 25% la dosis de insulina al instaurar tratamiento con análogos de somatostatina, y posteriormente ajustar la dosis en función de la respuesta obtenida sobre el control glucémico. Esto es debido a que se ha observado la aparición de hipoglucemias en estos pacientes, probablemente en relación a inhibición del glucagón, y retraso en la absorción de carbohidratos desde el tubo digestivo.

UTILIDAD DE LOS ANÁLOGOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Aunque en la actualidad son varios los campos en desarrollo en relación con la utilidad clínica de la somatostatina y de sus análogos, es en el proceso diagnóstico y terapéutico de los tumores neuroendocrinos donde adquieren mayor relevancia. Poseen otras utilidades en el campo de la endocrinología y de la oncología, gracias a su acción inhibitoria sobre la producción de factores de crecimiento similares a la insulina tipo 1 y 2 (IGF-I y II), proteínas transportadoras de IGF (IGFBP) y otros factores de crecimiento, a través de sus efectos antiproliferativos⁸ ligados a receptores específicos de somatostatina, y posiblemente su mediación en la apoptosis celular, a través de los receptores SSR-3.

Tumores endocrinos gastroenteropancreáticos

Generalidades

Estos tumores están constituidos por células cromafines del sistema APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation*), por lo que se conocen también con el nombre de apudomas, teniendo sus células un origen común, y siendo éstas capaces de sintetizar más de 20 hormonas distintas. Podemos dividirlos en dos grupos, los tumores carcinoides gastrointestinales submucosos y los tumores de los islotes celulares del páncreas endocrino y gastrinomas duodenales.

Los tumores endocrinos pancreáticos son raros (uno por 100.000 habitantes y año), crecen lentamente y es frecuente que sólo se diagnostiquen en una fase avanzada, con metástasis locales y a distancia. Los tumores endocrinos pancreáticos se definen como funcionantes cuando secretan hormonas que son capaces de provocar un síndrome clínico (insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, VIPoma, somatostatina, GRFoma). A su vez, son definidos como no funcionantes aquellos tumores que no son capaces de manifestar un síndrome clínico, aunque sean productores de hormonas (PPoma, neurotensinoma, etc). La mayoría de estos tumores, excluyendo al insulinoma, que es benigno en más del 90% de los casos, son tumores malignos y tienen características similares en cuanto a su capacidad de metas-

TABLA 2. Hallazgos clínicos y bioquímicos de los tumores endocrinos gastroenteropancreáticos

Tumor	Manifestaciones clínicas	Parámetros diagnósticos de laboratorio
Insulinoma	Hipoglucemia por hiperinsulinemia de ayuno, diplopía, visión borrosa, palpitaciones, confusión, conducta anómala, pérdida de conciencia, amnesia, crisis convulsivas	Glucosa, insulina, proinsulina, péptido C, test de ayuno 72 h
Gastrinoma	Dolor abdominal, vómitos, úlcera péptica recurrente y grave con frecuencia múltiple o de localización no habitual, duodenitis, reflujo gastroesofágico, diarrea secretora, pérdida de peso, NEM-1 (15%-60%)	Hipersecreción marcada de ácido gástrico basal y estimulado Hipergastrinemia con test de secretina positivo ^a
VIPoma	Diarrea secretora, ↓ Cl, ↓ K, acidosis metabólica, hiperglucemia, hipercalcemia, dilatación y atonía vesicular, NEM (1%)	VIP ↑, análisis bioquímico de heces
Glucagonoma	Eritema necrolítico migratorio, diabetes o intolerancia hidrocarbonada, pérdida de peso, anemia, glositis/estomatitis, diarrea, enfermedad tromboembólica venosa, alteraciones psiquiátricas	Glucagón, glucosa, ↑ VSG, hipoproteinemia, ↑ CA 19-9
Somatostatinoma	Dispepsia, diabetes, enfermedad vesicular, diarrea, ↓ Cl, pérdida de peso, anemia esteatorrea, NEM	Hiperglucemia sin cetonemia Análisis de heces Somatostatina ↑ PP
PPoma GRHomias	Diarrea, síntomas compresivos Acromegalia	Resonancia magnética hipofisaria sin tumor (a veces hiperplasia difusa), GHRH, IGF-I, ausencia de frenación de GH tras SOG
No funcionantes Carcinoides	Compresiva y metastásica <i>Flushing</i> , diarrea, broncospasmo, fibrosis endocárdica de ventrículo derecho, pelagra	5-HIAA orina, serotonina Test de provocación con epinefrina ^b

NEM: neoplasia endocrina múltiple; VIP: polipéptido intestinal vasoactivo; VSG velocidad de sedimentación globular; CA 19-9: marcador tumoral; PP: polipéptido pancreático; GHRH: hormona liberadora de hormona de crecimiento; IGF-I: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1; GH: hormona de crecimiento; SOG: sobrecarga oral de glucosa; 5-HIAA: 5 hidroxindol-acético.

^aMedición de concentraciones de gastrina en ayunas, antes y 2, 5, 10, 20 min después de la inyección i.v. de secretina (2 U/kg de peso). Una concentración de gastrina postsecretina ≥ 200 pg/ml por encima del nivel previo de gastrina se considera una respuesta positiva y ocurrirá en el 87% de pacientes con síndrome de Zollinger Ellison asociado al gastrinoma.

^bUsado en el diagnóstico diferencial con la mastocitosis. La epinefrina revierte el *flushing* en la mastocitosis, lo provoca en el síndrome carcinoide.

tatizar tanto en los ganglios como en el hígado, siendo la tasa de malignidad peor para el gastrinoma (90%), seguida por el VIPoma (75%) y el glucagonoma (50%)⁹.

Los tumores carcinoides comparten muchas de las características histológicas, ultraestructurales y bioquímicas de los tumores pancreáticos endocrinos. Tienen una localización submucosa a lo largo de todo el tracto digestivo, que es su localización más habitual, aunque hasta un 25% de ellos son de localización broncopulmonar. La localización más frecuente es el apéndice, seguido por el íleon y el recto. Las localizaciones que comportan mayor riesgo de metástasis son aquellas distintas al apéndice y al recto, y son especialmente frecuentes (mayor del 70%) en los tumores localizados en páncreas y colon. Los tumores carcinoides asintomáticos son relativamente frecuentes; el 0,65% de todas las autopsias revela pequeños tumores carcinoides en el aparato gastrointestinal, y alrededor del 0,2-0,5% de todos los apéndices extraídos por cirugía los contienen. La clínica más frecuente de presentación es la enfermedad avanzada, que produce síntomas secundarios al efecto masa, metastatización hepática y síndrome carcinoide (*flushing*, diarrea, broncospasmo, afección cardíaca derecha), que se produce aproximadamente en un 5-7%¹⁰ de los tumores por la liberación masiva de aminas desde metástasis hepáticas, o desde pequeños tumores con acceso directo a la circulación venosa.

Utilidad diagnóstica

El proceso diagnóstico de estos tumores comienza, a veces, con la simple realización de una ecografía o tomografía computarizada (TC) abdominal, que evidencia un hígado de apariencia metastásica, lo que ligado a la clínica específica (síndrome carcinoide, síndrome hipoglucémico, etc.) hace sospechar el diagnóstico y dirigir el resto de pruebas bioquí-

micas o de imagen. Quizá sea ésta la forma más típica de iniciar el estudio, pues son muchas las series que han demostrado que sólo un 20% de pacientes tienen una enfermedad limitada en el momento del diagnóstico, y que las metástasis hepáticas están presentes en el 60-70% de los pacientes^{11,12}. Pero, a veces, el proceso diagnóstico comienza con síntomas abdominales difusos, o con síntomas clínicos vagamente sospechosos de hipersecreción hormonal. De ser así, se recurre inicialmente a marcadores bioquímicos de cribado entre los que destacan la cromogranina A (se han detectado concentraciones plasmáticas elevadas en el 80-100% de los pacientes con tumores neuroendocrinos confirmados), las fracciones α y β de la gonadotropina crónica humana (HCG), el polipéptido pancreático (PP) basal y estimulado tras una comida estándar. Estos últimos marcadores (PP basal y estimulado), especialmente el test del desayuno estándar, han demostrado tener gran sensibilidad en el diagnóstico temprano de estos tumores en la neoplasia endocrina múltiple y en la enfermedad de Von Hippel Lindau¹³. El resto de marcadores específicos y test bioquímicos se muestran en la tabla 2.

Tras la confirmación bioquímica de la sospecha clínica, constituye a veces un reto su localización mediante las distintas pruebas de imagen, cuya sensibilidad diagnóstica varía según las series y según la experiencia de los distintos centros (tabla 3)¹⁴⁻¹⁹.

El uso de los análogos de somatostatina en el diagnóstico de este tipo de tumores se basa en que prácticamente todos estos apudomas expresan gran cantidad de receptores de somatostatina. Son muchos los trabajos que han demostrado la correlación entre el hallazgo *in vitro* de receptores de somatostatina, con la positividad de las gammagrafías obtenidas *in vivo* tras la inyección de análogos de somatostatina ligados a partículas con capacidad de emitir energía gamma,

TABLA 3. Diagnóstico por imagen de los tumores gastroenteropancreáticos

Ultrasonografía Transabdominal (25-70%) ^a Endoscópica (79-82%) Intraoperatoria (86-100%) TC (44-80%) RMN ^b Arteriografía (29-100%) ^c Cateterización venosa (81-100%) PET Gammagrafía con análogos de somatostatina marcados con isótopos*

^aTécnica con alta sensibilidad para la detección de metástasis hepáticas.

^bLa RMN en los últimos años está desplazando a la TC en el diagnóstico de estos tumores, y se considera hoy día la técnica de imagen de rutina de más valor (tras la gammagrafía con análogos de somatostatina) para el diagnóstico y seguimiento de las metástasis hepáticas.

^cTécnica relegada al estudio anatómico prequirúrgico en ciertos casos.

*Véase en el texto.

TC: tomografía computarizada; RMN: resonancia magnética nuclear; PET: tomografía por emisión de positrones.

como ¹²³I-tyr-3-octreótida y ¹¹¹In-pentreótida (OctreoScan®). Esta técnica diagnóstica ha demostrado en distintas series ser de mayor sensibilidad que la TC en el diagnóstico de localización de estos tumores, tanto en lesiones primarias como metastásicas (un 92 frente a un 42-67%), incluso en aquellas de diámetro inferior a 1 cm, donde la TC no es capaz de evidenciar patologías^{14,20,21}. La especificidad de esta prueba es también muy alta (90-100%) para carcinoides, gastrinomas y otros tumores neuroendocrinos pancreáticos, pero menor para insulinomas, de los cuales sólo un 70% tiene receptores de somatostatina¹⁴. En ciertos tumores, como los meningiomas, los tumores cerebrales bien diferenciados y linfomas y en algunas lesiones granulomatosas, la gammagrafía puede ser positiva, lo que demuestra que, si bien esta prueba diagnóstica es útil en la localización, no debe usarse para el diagnóstico diferencial.

Por todo ello, y dada la buena correlación entre positividad de la gammagrafía con análogos de somatostatina y respuesta al tratamiento médico con este tipo de fármacos, esta prueba debe contemplarse siempre en el estudio de imagen de pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, con la salvedad expuesta para el insulinoma, dada su menor especificidad.

Utilidad terapéutica

El enfoque terapéutico de los pacientes afectados de este tipo de tumores es con frecuencia complejo. Es preciso tener en cuenta que no sólo fallecen por la progresión del tumor, sino también por los efectos de la hiperproducción hormonal en sí. Por tanto, el tratamiento debe comprender un amplio abanico de opciones que va desde la posibilidad de la curación hasta la simple disminución de los síntomas clínicos, pasando por el intento de control o decremento en el tamaño del tumor, y el mantenimiento o mejora de la calidad de vida. Esto puede conseguirse con distintas opciones terapéuticas en función del momento del diagnóstico y el tipo de tumor (fig. 1). En el momento del diagnóstico, el tratamiento que muchas veces podemos ofrecer es paliativo y sintomático (excluyendo por su benignidad al insulinoma, al que por su clínica específica se suele diagnosticar de forma precoz). Aun así, a veces, también se llega al diagnóstico en fases tempranas de la enfermedad, cuando los síntomas clínicos son sugestivos (tabla 2), o cuando los buscamos de forma intencionada, bien por pruebas de imagen, bien por pruebas bioquímicas, pues sabemos de su posible

existencia en enfermedades tumorales endocrinas múltiples, como la enfermedad de Von Recklinghausen o la neoplasia endocrina múltiple (NEM)^{9,14,22-25}.

La cirugía es el tratamiento de elección en esta enfermedad. La resección quirúrgica agresiva es siempre una de las opciones que se han de valorar en primer lugar, dado que es el único tratamiento que puede curar a estos pacientes, siendo de elección en la enfermedad local y en las metástasis localizadas, puesto que en estos casos también puede ser curativa. Incluso si la cirugía radical curativa no es viable, intervenciones para disminuir la masa tumoral, primitiva o metastásica, llegando a la hemihepatectomía y hasta al trasplante hepático²⁶, se ha sugerido por algunos autores^{8,27,28}.

La embolización y la quimioembolización arterial hepática son técnicas de probada eficacia en la disminución de la enfermedad metastásica hepática en casos seleccionados, llegando a tener éxito en manos expertas en el 50-70% de los casos, con una duración media de la respuesta de 9-12 meses²⁹.

El tratamiento quimioterápico (el más usado en los años sesenta y setenta), basado en la estreptozocina asociada con 5-fluorouracilo y doxorubicina, o etopósido y cisplatino en los tumores más anaplásicos, es una opción de tratamiento que tiene sus defensores y sus detractores. Lo que sí une a todos ellos es la idea de que ocupan un segundo plano tras los análogos de somatostatina y la cirugía. Dado que las dosis útiles son elevadas, y van acompañadas de efectos secundarios, suelen reservarse para estadios avanzados de la enfermedad^{8,27,28,30}. La quimioterapia es un tratamiento paliativo y, en general, los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos no son muy sensibles a los citotóxicos. En este sentido hay que decir que, mientras que en los tumores del páncreas endocrino se consiguen remisiones de hasta un 40-60% a los 2 años, en los carcinoides las tasas de respuesta son bajas (7-30%) y de corta duración.

El interferón (IFN) α (introducido en los años ochenta) ha levantado recientemente gran interés como alternativa para los tumores gastroenteropancreáticos, y muy especialmente en los tumores carcinoides. Hay más de 300 pacientes descritos en los que el IFN ha conseguido una respuesta bioquímica en un 40-50%, con una mejora sintomática en el 40-70% y una disminución media del tamaño tumoral de 10-15%^{4,27}. La mayor frecuencia de efectos secundarios (astenia crónica, depresión, anemia e incremento de enzimas hepáticas), y peor tolerancia con respecto a los análogos de somatostatina, ha determinado su uso asociado a éstos, para potenciar su eficacia terapéutica a dosis mejor toleradas, obteniéndose con esta asociación un efecto clínico superior al obtenido de forma separada por ambos fármacos³¹⁻³³. La optimización de esta asociación es la propuesta terapéutica futura más interesante para el tratamiento paliativo de estos tumores gastroenteropancreáticos.

La introducción en la clínica de los análogos de somatostatina (a mediados de los años ochenta) supuso relegar la embolización y el tratamiento con quimioterapia. Hoy día, son el tratamiento de elección^{4,28,32,34-39,63,64} en estos tumores cuando no es posible su extirpación quirúrgica. Los efectos beneficiosos (tabla 4) en los estados de hiperproducción hormonal han sido probados en múltiples trabajos. La mayor parte de estos trabajos se han realizado con octreótida, aunque el número de series largas de tumores tratados con preparados de liberación prolongada, es menor. En general, el tratamiento de estos tumores mediante la inyección subcutánea de octreótida se asocia con una respuesta objetiva o subjetiva en un 30-75% de los pacientes, respuesta que depende de la dosis. Las dosis habituales de tratamiento, a las que se han descrito respuesta clínica y bioquímica oscilan entre 300-375 μ g/día repartidos en 2-3 dosis, aunque debido

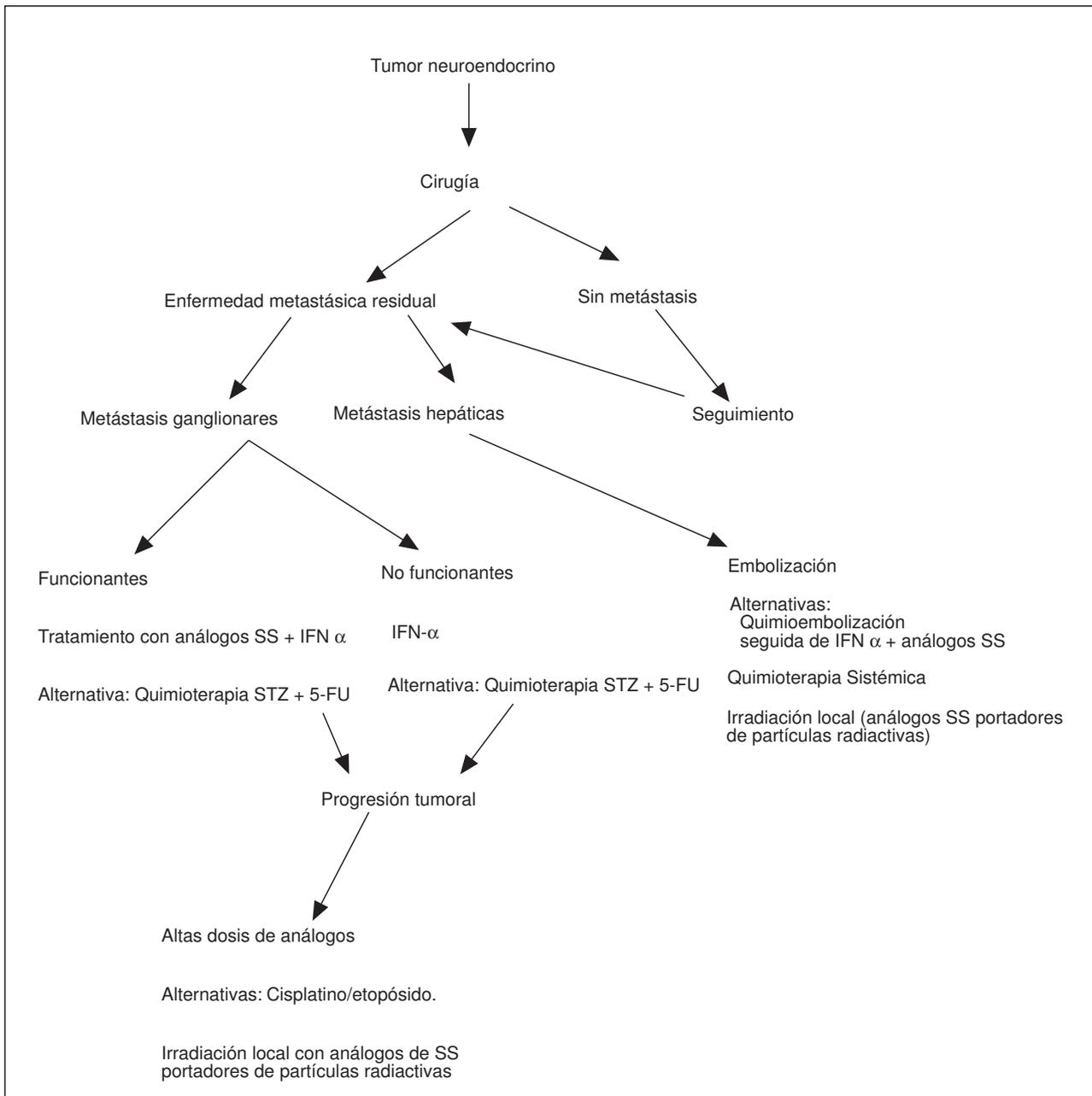


Fig. 1. Algoritmo terapéutico para los tumores gastroenteropancreáticos. SS: somatostatina; IFN- α : interferón alfa; STZ: estreptozocina; 5-FU: 5-fluorouracilo. (Adaptada de Öberg⁴.)

a la variabilidad de cada tumor y de cada paciente, conviene ajustarla de forma individualizada. En cuanto a los preparados de larga duración, somatulina y sandostatina, la inyección intramuscular profunda, cada 14 días en el primero y cada 30 días, en el segundo, se ha de individualizar en cada paciente en función de la respuesta bioquímica o clínica obtenida, pudiéndose en función de éstas, disminuir el intervalo de administración o la dosis.

– *Tumores carcinoides.* En el tratamiento de los tumores carcinoides es uno de los campos donde los análogos han mostrado mayor eficacia, describiéndose una abolición o una mejoría significativa (definida generalmente como dis-

minución superior al 50%) de la diarrea y el *flushing*, con índices de respuesta clínica entre el 60 y el 100%. También pueden producir disminución de la excreción urinaria de 5-HIAA (metabolito inactivo de la serotonina) hasta en un 72% de los casos según las series. La utilidad de octreótida endovenosa (50-500 μ g en bolo) en el tratamiento de crisis carcinoides con compromiso vital también ha sido puesto de manifiesto en varias publicaciones²⁸.

– *Gastrinomas.* Aunque el tratamiento médico está presidido por los inhibidores de la bomba de hidrogeniones (omeprazol) o por los antagonistas del receptor H_2 de la histamina (ranitidina), el uso de los análogos de SS dismi-

TABLA 4. Usos clínicos establecidos de los análogos de somatostatina

Tumor	Síndrome clínico	Acciones farmacológicas
Gastrinoma	Síndrome Zollinger-Ellison	Disminución de: gastrina, secreción de CIH gástrico, úlcera péptica, diarrea
VIPoma Tumor carcinoide	Síndrome Verner-Morrison Síndrome carcinoide	Disminución de: VIP, diarrea, deshidratación. Aumenta el K Disminución de: ataques de <i>flushing</i> , diarrea, 5-HIAA en orina soluciona la crisis carcinoide
Insulinoma Glucagonoma	Crisis de hipoglucemia Eritema necrolítico, diabetes mellitus	Disminución de: insulina y síntomas hipoglucémicos Disminución de: glucagón, eritema necrolítico y diabetes mellitus

VIP: polipéptido intestinal vasoactivo. (Tomada de De Herder et al²⁸.)

nuye los síntomas asociados a la hiperproducción de gastrina como dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, pérdida de peso, hematemesis, y permite disminuir las necesidades de los fármacos antes citados. Además, las concentraciones de gastrina circulante disminuyen, llegando a normalizarse en algunas ocasiones.

– *VIPomas*. Constituyen el tratamiento de elección de los vipomas no quirúrgicos. Los análogos de la somatostatina han conseguido controlar la diarrea asociada al llamado cólera pancreático, tanto a corto como a largo plazo, en aproximadamente un 70-100% de los pacientes, con una reducción de las concentraciones de VIP circulante del 60-89%. En ocasiones la respuesta clínica no se relaciona con las concentraciones plasmáticas de VIP, lo que indica que la octreótida posee un efecto directo sobre el intestino. El uso de los análogos de somatostatina permite una mejora importante de la calidad de vida, evitando la hospitalización por deshidratación y alteraciones electrolíticas.

– *Glucagonoma*. Dada su rareza hay pocas series recogidas en la bibliografía sobre glucagonomas (casos aislados y algunos estudios clínicos). Los análogos son eficaces para solucionar la diarrea-esteatorrea, el dolor abdominal y la pérdida de peso. Las concentraciones de glucagón disminuyen hasta un 69-90%, y el eritema necrolítico migratorio, rebelde a los tratamientos dermatológicos clásicos, mejora o desaparece en un 54-100% de los casos, en ocasiones sin clara relación con la disminución de las concentraciones plasmáticas de glucagón.

– *Insulinoma*. Los análogos de somatostatina son capaces de controlar los síntomas de hipoglucemia y las hipoglucemias en un 40-60% y disminuir las concentraciones de insulina en un 65% de los insulinomas. Se ha utilizado como único tratamiento del insulinoma en pacientes donde la cirugía está contraindicada³⁹. Entre un 40 y un 50% de los insulinomas no responden al tratamiento con análogos de somatostatina, lo que probablemente está en relación con la falta de expresión de SSR-2 de somatostatina. El diazóxido es otro de los elementos útiles en el tratamiento médico del insulinoma no quirúrgico.

– *GRFoma*. Como ocurre en la acromegalia de origen hipofisario los análogos de somatostatina son el tratamiento de elección, bien en el preoperatorio, en el postoperatorio sin erradicación tumoral total, o en la enfermedad metastásica no quirúrgica⁴⁰.

A pesar de que *in vitro* los análogos de somatostatina han demostrado efecto antiproliferativo sobre la masa tumoral de estos tumores neuroendocrinos, tan sólo se han demostrado reducciones a la mitad del tumor en menos de un 10% de los pacientes, si bien en un 35-50% se consigue una estabilización del crecimiento tumoral, al menos durante un tiempo (meses o años)^{4,14,28,33}. Este efecto antiproliferativo no es claramente dependiente de la dosis, aunque se ha visto como dosis altas poseen efectos antiproliferativos adicionales en los enfermos que no responden a las dosis habituales.

Los mecanismos propuestos en esta inhibición del crecimiento están en relación con la supresión de la liberación de hormonas tróficas, la inhibición de factores de crecimiento, la inhibición de la angiogénesis, la modulación de la actividad inmunológica y de los efectos antitumorales directos a través de los receptores de somatostatina⁴¹. A excepción de unos pocos trabajos clínicos en los que se han usado lanreótida o octreótida LAR, la mayoría de ensayos terapéuticos con dosis altas de análogos de somatostatina se han realizado con octreótida.

Otra posibilidad terapéutica de los análogos de somatostatina con potencial clínico es su mediación en la radioterapia local como vehículos de las partículas radiactivas^{27,42-44}. La radioterapia externa nunca ha tenido importancia en la práctica clínica de este tipo de tumores (con la excepción de las metástasis óseas y cerebrales), pero los pacientes con positividad en la gammagrafía son pacientes potencialmente tratables con radioterapia local. Estudios iniciales con ¹¹¹Indio DTPA (ácido dietilnetriamida pentaacético) octreótida parece que serán mejorados por análogos unidos a ⁹⁰Yttrio (en algún caso se ha usado asociado a lanreótida como vehículo)⁴⁴. El ¹¹¹In emite electrones Auger y de conversión, con una penetración tisular de 0,02-10 μ m y 200-500 μ m, respectivamente. El ⁹⁰Y emite radiación β . Una quincena de centros en todo el mundo realizan este tipo de tratamiento usando dosis acumulativas de 3-73,3 GBq (81-1980 mCi), obtenidas mediante inyecciones múltiples de bajas dosis. La limitada experiencia acumulada en la actualidad con este tratamiento se resume en:

– Los efectos del tratamiento, tanto la eficacia como la toxicidad, son dependientes de la dosis total acumulada.

– La selección de los pacientes se basa en una buena captación en la gammagrafía marcada con análogos de somatostatina, siendo la respuesta mejor en función de la mayor o menor capacidad de captación.

– Aproximadamente, la mitad de todos estos pacientes terminales se beneficiaron del tratamiento objetivo o subjetivamente.

– Los efectos adversos y la toxicidad son mínimos, destacando la toxicidad sobre la médula ósea, sobre todo de la serie blanca. No se objetiva toxicidad renal.

Tumores hipofisarios no productores de GH

Greenman y Melmed^{45,46} estudiaron la expresión de los 5 subtipos de receptores en 28 adenomas hipofisarios (tabla 5) y comprobaron que, al igual que en la hipófisis sana, el SSR-4 no se expresa, mientras que el SSR-3 se expresa en la mayoría de ellos, de forma independiente del tipo funcional.

De la respuesta al tratamiento con análogos de SS, se deduce que SSR-1, SSR-3 y SSR-4 probablemente no están implicados en la regulación de la secreción hormonal de los adenomas. En cambio SSR-2 y SSR-5, que son expresados

TABLA 5. Expresión de los diferentes receptores de somatostatina en los adenomas hipofisarios no funcionantes o productores de GH, PRL o ACTH

	SSR-1	SSR-2	SSR-3	SSR-4	SSR-5
No funcionantes	1/9	5/9	8/8	0/8	1/8
GH	3/7	9/10	6/7	0/11	10/11
PRL	4/5	0/5	3/3	0/3	3/3
ACTH	1/3	0/3	1/2	0/1	1/1

ampliamente por los adenomas productores de GH y prolactina, probablemente sí lo están (los prolactinomas a través del SSR-5, mientras que los productores de GH por ambos). Otros estudios han confirmado estos resultados⁴⁷⁻⁵³.

Tumores productores de ACTH

Hay escasos estudios en los que se analice el potencial terapéutico de los análogos de SS en tumores productores de ACTH. Parece que el efecto sobre la secreción de corticotropina depende de las concentraciones de cortisol plasmático circulante; si éstas son bajas, como en el síndrome de Nelson, los análogos de SS consiguen una inhibición prolongada de la secreción de corticotropina e incluso estabilización de la masa tumoral⁵⁴. En cambio, en la enfermedad de Cushing con cortisollemias elevadas, los análogos se muestran inoperantes⁵⁴. La explicación podría estar en una *down-regulation* de receptores de somatostatina mediada por la hipercortisolemia.

En algunos casos de secreción ectópica de ACTH la octreótida es capaz de inhibir la producción de la primera y, consecuentemente, de cortisol⁵⁵. Se propuso aprovechar esta característica en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Cushing hipofisaria y la secreción ectópica de ACTH; sin embargo, el coste del producto y la disponibilidad de otros medios diagnósticos más fiables no apoyan esta actitud.

Gonadotropinomas

Se han llevado a cabo varios ensayos clínicos con octreótida en pacientes con tumores productores de gonadotropinas. Aunque los diseños no son siempre comparables, no se observa reducción en el tamaño tumoral evaluado mediante resonancia magnética hipofisaria^{56,57}. Tampoco se ha hallado correlación entre la disminución de la secreción de las subunidades α de las gonadotropinas y del tamaño del tumor tras el tratamiento. En cambio, en un 50% de los casos se objetiva una mejoría campimétrica⁵⁸ que podría estar relacionada con un efecto vasodilatador del octreótido sobre la vascularización cerebral.

Así, el uso de análogos de somatostatina en gonadotropinomas estaría indicado en pacientes con tumores agresivos en los que la intervención quirúrgica estuviera contraindicada o no fuese curativa, como coadyuvante a la radioterapia. Dado que no se ha encontrado correlación entre la captación de pentetreótido marcado y respuesta terapéutica^{56,59}, el tratamiento sería empírico y requeriría una reevaluación mediante resonancia magnética al cabo de unos meses para observar un posible efecto beneficioso.

Tirotinomas

El hipertiroidismo secundario propio de estos adenomas productores de hormona estimuladora del tiroides (TSH) no debe ser tratado con antitiroideos, ya que ello favorece el crecimiento del bocio⁵⁷. El tratamiento de elección es la cirugía con o sin radioterapia posterior, pero el índice de curaciones es escaso, en torno al 40%^{60,61}.

En una reciente revisión de Beck-Peccoz et al⁶² se reco- gieron 73 pacientes tratados exclusivamente con octreótida. La TSH disminuyó en torno al 50% en el 92% de los pacientes y se normalizó en el 79%; hubo disminución del bocio en el 18%, mejoría campimétrica en un 75% y disminución del volumen tumoral (moderada) en un 52%, con una buena tolerancia general al tratamiento y sólo un 7% de abandonos.

Así pues, el mejor tratamiento disponible para estos tiro- tinomas es, hoy día, la administración de análogos de SS, tanto preoperatoriamente como después de la interven- ción, si ésta no ha sido curativa, a la espera de que la radio- terapia normalice la secreción de TSH.

Prolactinomas

La eficacia de los agonistas dopaminérgicos en el trata- miento del prolactinoma supera a la de otros fármacos poten- ciales. Sin embargo, dada la existencia de receptores de SS en los prolactinomas^{45,46}, podrían ser una opción en aquellos casos de tumores resistentes al tratamiento convencional.

BIBLIOGRAFÍA

- Shimon I, Melmed S. Somatostatin receptors and analogues: history, actual trends and prospective, and future of medical therapy in secreting pituitary tumors. II^o Workshop neuroendocrinológico multidisciplinario "Aspetti chirurgici dei tumori ipofisari e cardiovascolari dell'acromegalia", 1998.
- Albareda MM, Webb SM. Acromegalia tratamiento médico. *Endocrinología* 1998; 45: 156-162.
- Beglinger C, Drewe J. Somatostatin and octreotide: physiological back- ground and pharmacological application. *Digestion* 1999; 60 (Supl 2): 2-8.
- Öberg K. Advances in chemotherapy and biotherapy of endocrine tu- mors. *Curr Opin Oncol* 1998; 10: 58-65.
- Imam H, Eriksson B, Janson ET. Determination of somatostatin recep- tor subtype 2 in carcinoid tumors by immunohistochemical investiga- tion with somatostatin receptor subtype antibodies. *Cancer Res*, 1998; 58: 2375.
- Hukovic N, Panetta R, Kumar V, Patel Y. Agonist-dependent regula- tion of cloned human somatostatin receptor type 1-5; subtype selective internalization or up-regulation. *Endocrinology* 1996; 68: 844-850.
- Gillis JC, Noble S, Goa KL. Octreotide long acting release (LAR): A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the ma- nagement of acromegaly. *Drugs* 1997; 53: 681-699.
- Saltz L, Trochanowski B, Buckley M, Heffernan B, Niedzwiecki D, Tao Y, Kelsen D. Octreotide as antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors. *Cancer* 1993; 72: 244-248.
- Tortosa F, De Leiva A. Tratamiento médico de los tumores endocrinos gastroenteropancreáticos. En: Varas Lorenzo MJ, editor. *Endocrinología gastroenteropancreática*. Barcelona, 1997; 425-442.
- Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340: 858-868.
- Sugimoto E, Lorelius L, Erikson B, Öberg K. Midgut carcinoid tumors: CT appearance. *Acta Radiol* 1995; 36: 367-371.
- Woodard PK, Feldman JM, Pane SS, Baker ME. Midgut carcinoid tu- mors: CT findings and biochemical profiles. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 400-405.
- Koberg, Skogseid B. The ultimate biochemical diagnosis of endocrine pancreatic tumors in MEN-1. *J Intern Med* 1998; 243: 471-476.
- Pelley RJ, Bukowski RM. Recent advances in diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Oncol* 1997; 9: 68-74.
- Eriksson B, Arnborg H, Lindgren PG, Lörelus LE. Neuroendocrine pancreatic tumors: clinical presentation, biochemical and histopathologi- cal findings in 84 patients. *J Intern Med* 1990; 228: 103-113.
- Madura JA, Cummings OW, Wierke EA, Broadie T, Goulet R, Howard T. Nonfunctioning islet cell tumors of the pancreas: a difficult diagnosis but one worth the effort. *Am Surg* 1997; 63: 573-578.
- Martensson H, Böttcher G, Sundler F, Nobin A. Localization and pep- tide content of endocrine pancreatic tumors. *Ann Surg* 1990; 212: 607-614.
- Fedorak J, Ko TC, Gordon D, Flisak M, Prinz RA. Localization of islet cell tumors of the pancreas: A review of current techniques. *Surgery* 1993; 113: 242-249.
- King CMP, Reznick RH, Dacie JE, Wass JAH. Review imaging islet cell tumors. *Clin Radiol* 1994; 49: 295-303.
- Schirmer WJ, Melvin WS, Rush RM, O'Dosorio TM. Indium-¹¹¹-pen-

- treotide scanning versus conventional imaging techniques for the localization of gastrinoma. *Surgery* 1995; 118: 1105-1114.
21. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. *Ann Intern Med* 1996; 125: 26-34.
 22. Pape U, Mohammad R, Berger W, Ropers H, Plöckinger U, Wiedeman B. Multiple endocrine neoplasia type 1: a familial cancer syndrome and its genetic. *Oncol in Pract* 1999; 1: 11-16.
 23. Gagel RF. Multiple endocrine neoplasia. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editores. *Williams textbook of endocrinology* (9.ª ed.). Filadelfia: W.B. Saunders Company, 1998; 1627-1650.
 24. Forga L. Tumores endocrinos digestivos. Libro de resúmenes XIII curso de Endocrinología para posgraduados de la SEEN. Toledo, 1999; 205-220.
 25. Vassilopoulou-Sellin R, Ajani J. Islet cell tumors of the pancreas. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 1994; 23: 53-65.
 26. Lang H, Oldhafer KJ, Weimann A. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg*, 1997; 225: 347-354.
 27. Öberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Oncol Pract* 1999; 1: 3-7.
 28. De Herder WW, Van der Lely A, Lamberts SWJ. Somatostatin analogue treatment of neuroendocrine tumors. *Postgrad Med J* 1996; 72: 403-408.
 29. Marlink RG, Lokich JJ, Robins JR. Hepatic arterial embolization for metastatic hormone-secreting tumors. *Cancer* 1990; 65: 2227-2232.
 30. Arnold R. Therapeutic strategies in the management of endocrine GEP tumours. *Eur J Clin Invest* 1990; 20 (Supl 1): 82-90.
 31. Degen L, Beglinger C. The role of octreotide in the treatment of gastroenteropathic endocrine tumors. *Digestion* 1999; 60 (Supl 2): 9-14.
 32. Öberg K. Traitement biologique des tumeurs neuroendocrines malignes. *Ann Endocrinol (Paris)* 1998; 59: 46-47.
 33. Bajetta E, Carnaghi C, Ferrari L, Spagnoli I, Mazzaferro R, Buzzoni R. The role of somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Digestion* 1996; 57 (Supl 1): 72-76.
 34. Ruzniewski P. Le lanréotide à libération prolongée dans le traitement des tumeurs neuroendocrines. *Ann Endocrinol (Paris)* 1998; 59: 51-52.
 35. Tomassetti P, Migliori M, Gullo L. Slow release Lanreotide treatment in endocrine gastrointestinal tumors. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1468-1471.
 36. Wymenga ANM, Erikson B, Salmela PL, Jacobsen MB, Van Custen EJ, Fiasse RH et al. Efficacy and safety of prolonged-release Lanreotide in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours and hormone-related symptoms. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1111-1117.
 37. Seal LJ, Panahloo A, Bloom SR, Meeran K. Lanreotida (Somatuline) is effective in an octreotide resistant glucagonoma. IV European congress of Endocrinology 1998, Sevilla. Abstract Book; P2-233.
 38. Vázquez JA, Ugarte E, Villar G, Gaztambide S. Efecto de un análogo de somatostatina de liberación retardada en dos casos de gastrinoma con metástasis. *Endocrinología* 1997; 44 (Supl 1): 59A.
 39. Botana López MA, De Matías JM, Vidal JI. Insulinoma benigno tratado con Lanreotide. *Endocrinología* 1997; 44 (Supl 1): 60 A.
 40. Krassowski J. Comment on long-acting lanreotide inducing clinical and biochemical remission of acromegaly caused by disseminated GHRH secreting carcinoid. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84: 1761-1762.
 41. Eriksson B, Öberg K. Sumario de 15 años de tratamiento de los tumores neuroendocrinos con análogos de la somatostatina y perspectivas futuras. *Ann Oncol* (ed. esp.) 1999; 8: 28-36.
 42. The UPDATE. Octreoscan®. Volumen 4, n.º 2, junio de 1998.
 43. Virgolini I, Szilvasi I, Kurtaran A, Angelberger P, Raderer M, Havlik E et al. Indium-111-DOTA-Lanreotide: Biodistribution, Safety and radiation absorbed dose in tumor patients. *J Nucl Med* 1998; 39: 1928-1936.
 44. Leimer M. Response to treatment with Yttrium 90-DOTA-Lanreotide of a patient with metastatic gastrinoma. *J Nucl Med* 1998; 39: 2090-2094.
 45. Greenman Y, Melmed S. Expression of three somatostatin receptor subtypes in pituitary adenomas: evidence for preferential SSTR5 expression in the mammosomatotroph lineage. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 724-729.
 46. Greenman Y, Melmed S. Somatostatin receptor subtype in pituitary tumors. In: Melmed S, editor. *Oncogenesis and molecular biology of pituitary tumors*. Frontiers Horm Res. Basilea: Karger, 1996; 20: 99-107.
 47. Yamada Y, Post SR, Wang K, Medical H, Tager S, Bell GI et al. Cloning and functional characterization of a family of human and mouse somatostatin receptors expressed in brain, gastrointestinal tract and kidney. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 251-255.
 48. Yasuda K, Rens-Domiano S, Breder CD, Law SF, Saper CB, Reisine T et al. Cloning of a novel somatostatin receptor SSTR3 that is coupled to adenylyl cyclase. *J Biol Chem* 1992; 267: 20422-20428.
 49. Panetta R, Patel Y C. Expressions of mRNA for all five human somatostatin receptors (hSSTR1-5) in pituitary tumors. *Life Sci* 1995; 56: 333-342.
 50. Miller G M, Alexander J M, Bikkal H A, Katznelson L, Zervas N T, Klibanski A. Somatostatin receptor subtype gene expression in pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1386-1392.
 51. Reubi J C, Heitz P U, Landolt A M. Visualization of somatostatin receptors and correlation with immunoreactive growth hormone and prolactin in human pituitary adenomas: evidence for different tumor subclasses. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 65-73.
 52. Bertherat J, Brue T, Enjalbert A, Gunz G, Rasolonjanahary R, Warnet A et al. Somatostatin receptors on thyrotropin-secreting pituitary adenomas: comparison with the inhibitory effects of octreotide upon "in vivo" and "in vitro" hormonal secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 540-546.
 53. Faglia G, Bazzoni N, Spada A, Arosio M, Ambrosi B, Spinelli F et al. In vivo detection of somatostatin receptors in patients with functionless pituitary adenomas by means of a radioiodinated analog of somatostatin (¹²³I-SDZ 204-090). *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 850-856.
 54. De Herder WW, Lamberts SWJ. Is there a role for somatostatin and its analogs in Cushing's syndrome? *Metabolism* 1996; 45: 83-85.
 55. Younger Woodhouse NJ, Dagogo-Jack S, Judzewitsch R. Acute and long-term effects of octreotide in patients with ACTH dependent Cushing's syndrome. *Am J Med* 1993; 95: 305-308.
 56. Plockinger U, Bader M, Hopfenmuller W, Saeger W, Quabbe HJ. Results of somatostatin receptor scintigraphy do not predict pituitary tumor volume and hormone response to octreotide therapy and do not correlate with tumor histology. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 369-376.
 57. Gesundheit N, Petrick PA, Nissim M, Dahlberg PA, Doppman JL, Emerson CH et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: clinical and biochemical heterogeneity. Case reports and follow-up of nine patients. *Ann Intern Med* 1989; 111: 827-835.
 58. Warnet A, Harris AG, Renard E, Martin D, James-Deidier A, Chaumet-Riffaud P. A prospective multicenter trial of octreotide in 24 patients with visual defects caused by non functioning and gonadotrophin-secreting pituitary adenomas. French Multicenter Octreotide Study Group. *Neurosurgery* 1997; 41: 786-797.
 59. Broson-Chazot F, Houzard C, Ajzenberg C, Nocaudie M, Duet M, Mundler O et al. Somatostatin receptor imaging in somatotroph and non-functioning pituitary adenomas: Correlation with hormonal and visual responses to octreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 589-598.
 60. Smallridge RC. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987; 16: 765-792.
 61. McCutcheon IE, Weintraub BD, Oldfield EH. Surgical treatment of thyrotropin-secreting adenomas. *J Neurosurg* 1990; 73: 674-683.
 62. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 1996; 17: 610-638.