

AKROMEGALIJA - ZAMKE U DIJAGNOSTICI I LEČENJU

ACROMEGALY - PITFALLS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

Mirjana Doknić^{1,2}

¹ Odeljenje za neuroendokrinologiju, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Prof. dr Mirjana Doknić

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski klinički centar Srbije, Dr Subotića 13, Beograd, Srbija

mirjanadoknic@gmail.com

Sažetak

Tokom protekle dve decenije otkriće novih medikamenata u terapiji akromegalije doprinelo je remisiji ove bolesti kod, oko 95% pacijenata. Osim pomaka u dostupnosti novih lekova, poslednjih godina je došlo i do napretka hirurških tehnika u operacijama hipofize. Noviji lekovi su doprineli smanjenju upotrebe radioterapije tumora koji luče hormone rasta i manju učestalost reoperacija somatotropinoma. Podizanjem svesti o ovoj bolesti, ranijim postavljanjem dijagnoze i pratećih komorbiditeta, omogućeno je i pravovremeno lečenje. Sve je to dovelo do smanjenja stope mortaliteta obolelih u opštoj populaciji. U terapiji akromegalije veoma je bitan multidisciplinarni pristup, gde osim endokrinologa i neurohirurga, aktivnu ulogu imaju i radiolozi, patolozi i genetičari. Najčešće komplikacije akromegalije su: kardiovaskularne bolesti, problemi metabolizma kao što su šećerna bolest i dislipidemija, respiratorna disfunkcija, deformacije zglobova, vertebralne frakture i pojava tumora. Dijagnoza akromegalije se postavlja na osnovu karakteristične kliničke slike uvećanja šaka i stopala, nosa i ušnih školjki, povećanih nivoa IGF-I za starost, nesupresibilnosti hormona rasta (*Growth Hormone*, GH) u testu opterećenja gulokozom (*Oral Glucose Tolerance Test*, OGGT), kao i snimanjem hipofize magnetnom rezonancom (*Magnetic Resonance*, MR). Terapija akromegalije podrazumeva kombinaciju više modaliteta: operaciju tumora hipofize koji luči hormon rasta - somatotropinoma, medikamentnu terapiju i radioterapiju.

Medikamentna terapija podrazumeva tri grupe lekova:

1) ligande somatostatinskih receptora (*Somatostatin Receptor Ligands*, SRLs) prve generacije (oktreotid LAR i lanreotid Autogel) i druge generacije (pasireotid LAR); 2) dopaminske agoniste - (*Dopamine*, DA) (bromokriptin i kabergolin) i 3) antagoniste receptora za hormon rasta (pegvisomant).

Cilj pisanja ovog revijalnog rada je da ukaže na značaj pravovremenog postavljanja dijagnoze akromegalije i adekvatnog lečenje obolelih u cilju redukcije komorbiditeta, produženja životnog veka i poboljšanja njihovog kvaliteta života.

Ključne reči: akromegalija, tumor hipofize, somatostatinski analozi prve i druge generacije, pegvisomant, kabergolin

Uvod

Akromegalija je hronična, multisistemska bolest uzrokovana u 98% slučajeva tumorom - adenomom somatotropnih ćelija hipofize^{1,2}. Posledica aktivnosti takvog tumora (somatotropinoma) je povećana sekrecija hormona rasta u serumu, koji preko svog biološkog medijatora IGF-1 (insulinu sličan faktor rasta), uzrokuje niz komorbiditeta ove bolesti. Procenjuje se da je prevalenca akromegalije u Evropi 28-137 slučajeva na milion stanovnika, dok incidenca varira između 2-11 bolesnika na milion stanovnika godišnje^{3,4}. Zbog svog sporog toka, akromegalija ostaje dugo neprepoznata, pa do postavljanja dijagnoze bolesti protekne i 5 do 10 godina od pojave njenih prvih manifestacija^{2,5}. Retki su slučajevi akromegalije izazvani ekotopičnom sekrecijom GH ili GHRH (*Growth Hormone Releasing Hormone*) iz tumora pluća, pankreasa, nadbubrega i medijastinuma⁶. Tokom poslednjih 20 godina otkrivena je genetska osnova nekih oblika akromegalije u okviru sindroma: MEN 1 (*Multiple endocrine neoplasia type 1*), MEN 4 (*Multiple endocrine neoplasia type 4*), McCune-Albright syndrome, Carney complex i FIPA (*Familial isolated pituitary adenoma*)⁷.

Bolesnici sa aktivnom akromegalijom, imaju 2-3 puta veću stopu mortaliteta u odnosu na opštu populaciju. Njihov životni vek je skraćen u proseku za 10 godina u odnosu na zdravu kontrolu. Najčešći uzroci mortaliteta ovih bolesnika su kardiovaskularna oboljenja, respiratorna disfunkcija i

maligniteti⁸. Adekvatnom kontrolom akromegalije, moguće je sprečiti ili ublažiti navedene komplikacije, čime stopa mortaliteta ovih bolesnika postaje približna onoj, u opštoj populaciji^{4,9}.

Dijagnoza akromegalije

Iako je klinička slika akromegalije karakteristična, postavljanje dijagnoze ove bolesti kasni nekoliko godina, čime se gubi dragoceno vreme za pravovremeno lečenje. Zbog toga je veoma važno na vreme prepoznati znake akromegalije, koji se ogledaju u rastu šaka i stopala, nosne piramide i ušnih školjki, otečenosti mekih tkiva lica, protruzije donje vilice, uvećanju jezika, većom širinom prostora između zuba donje vilice (slika 1). Biohemijska dijagnoza bolesti se zasniva na merenju IGF-1 i testa opterećenja glukozom (OGTT) u kome se meri nivo hormona rasta. U aktivnoj bolesti nivo IGF-1 je stalno iznad gornje granice referentnog opsega (*Upper Limit Normal*, ULN). Diskriminatorna vrednost za IGF-1 je 1,3 x ULN za starosno doba. OGTT je sledeći korak za potvrdu, gde se nivoi GH mere nakon opterećenja rastvorom 75 gr glukoze. Najnižu vrednost GH treba proceniti nakon 30, 60, 90 i 120 minuta. U aktivnoj bolesti, nema adekvatne supresije GH, a diskriminatorna vrednost je < 0,4 ng/L za osobe sa indeksom telesne mase (*Body Mass Index*, BMI) < 25 kg/m², dok je za one sa BMI > 25 kg/m² ta granica < 0,2 ng/L¹⁰. Kod osoba sa lošom glikoregulacijom, tumačenje OGTT je otežano, pa se tada savetuje nasumično merenje nivoa jutarnjeg GH.

Radiološka metoda izbora za snimanje hipofize i otkrivanje tumora hipofize generalno, pa tako i tumora koji luči hormon rasta je magnetna rezonanca. Konačna potvrda dijagnoze se dobija nakon operacije tumora hipofize, patohistološkom i imunohistohemijskom analizom.

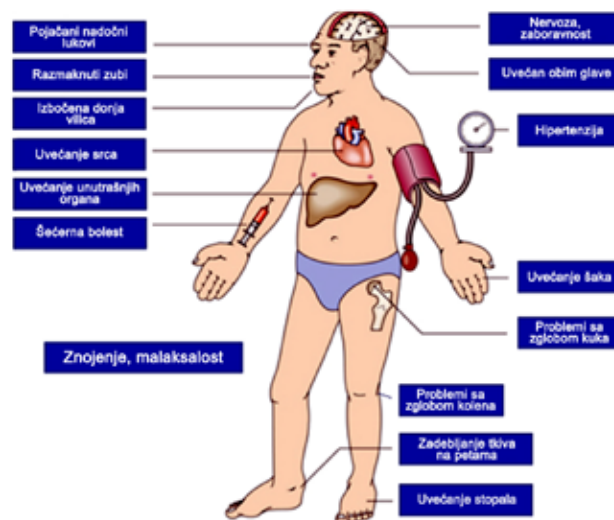
Komorbiditeti u akromegaliji

Klinička slika akromegalije je posledica viška hormona rasta koji dospeva cirkulacijom do svih organa i tkiva, indukuje povećanu produkciju lokalnog IGF-1 i tako uzrokuje brojne komorbiditete. Udružene bolesti sa akromegalijom su i razlog povećane stope smrtnosti ovih pacijenata i njihovog hroničnog invaliditeta. Čest je slučaj da se dijagnoza akromegalije postavlja na odeljenjima kardiologije, reumatologije i pulmologije, jer pacijenti imaju tegobe zbog problema sa srcem, zglobovima i disanjem. Najčešća oboljenja udružena sa akromegalijom su: kardiovaskularne bolesti, problemi metabolizma kao što su šećerna bolest i dislipidemija, respiratorna disfunkcija, deformacije zglobova, frakture kičmenih pršljenova i pojava tumora^{1, 11, 12} (slika 2).

Kardiovaskularne komplikacije

Prekomerna koncentracija GH povećava kardiovaskularni rizik (*Cardiovascular Risk*, CVR) direktno na srcu i krvnim sudovima, kao i indirektno preko metaboličkih poremećaja.

Slika 1. Klinička slika akromegalije

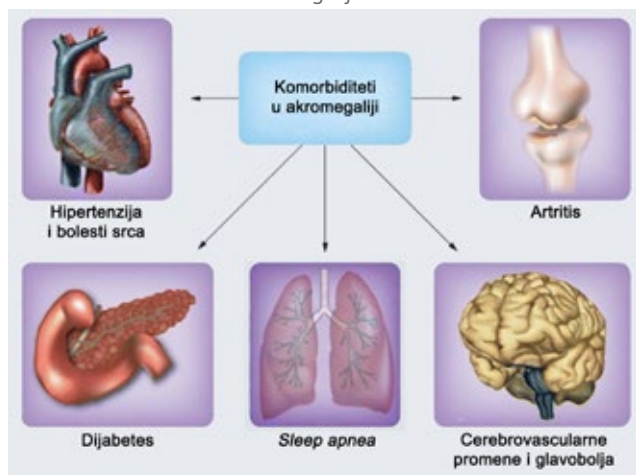


Direktne posledice na srce i krvne sudove su: akromegalična kardiomiopatija, arterijska hipertenzija, valvularna bolest i aritmije. CVR komplikacije u akromegaliji se javljaju prema sledećoj učestalosti: arterijska hipertenzija kod preko polovine pacijenata, hipertrofija leve komore (35-74%), pad ejeckione frakcije (50%), valvularna disfunkcija (mitralna -30% i aortna -5%), aritmije (22%) i endotelna disfunkcija (20%). Akromegalična kardiomiopatija obuhvata oštećenje srčanog mišića i funkcije i predstavlja poseban entitet (slika 3). Ona prolazi u svom razvoju kroz tri stadijuma: rani, intermedijarni i kasni¹³. Rani („hiperkinetički sindrom“) je tipičan za mlađe pacijente, manifestuje se hipertrofijom miokarda, povećanjem kontraktilnosti i sistolnog volumena, kao i srčanom frekvencom. U intermedijarnom stadijumu hipertrofija miokarda napreduje, pada dijasolna funkcija u miru i sistolna u naporu. Kasni stadijum karakteriše dugotrajna nelečena bolest, sa smanjenom sistolnom i dijasolnom funkcijom u miru, malim udarnim volumenom i srčanom insuficijencijom. Histološki mikorad u akromegaličnoj kardiomiopatiji pokazuje intersticijalnu fibrozu, povećanje ekstracelularnog kolagena, zone nekroze, limfocitnu infiltraciju i degeneraciju kardiocita, sa posledičnom promenom arhitektonike srca. Hipertrofija srca postoji u akromegaliji i bez prisustva drugih CVR faktora, ali HTA, DM i HLP ubrzavaju. Starost pacijenta i trajanje akromegalije su u pozitivnoj korelaciji za nastanak akromegalične kardiomiopatije.

Arterijska hipertenzija u akromegaliji je posledica više faktora: porast volumena plazme i periferne rezistencije, aktivacija sistema renin-angiotenzin, smanjenje nivoa atrijalnog natriuretskog peptida i alteracija simpatiko-adrenalne aktivnosti. U indirektno faktore povećanja CVR rizika u akromegaliji spadaju: dislipidemija, porast insulinske rezistencije i endotelijalna disfunkcija (zadebljanje intime zida krvnih sudova). Komplikacije na srcu se viđaju u akromegaliji i bez prisustva drugih CVR faktora, ali ih hipertenzija, dijabetes i hiperlipidemija ubrzavaju^{11, 12}.

Valvularna bolest zahvata najčešće mitralne i aortne zališke, koji su u momentu postavljanja dijagnoze akromegalije

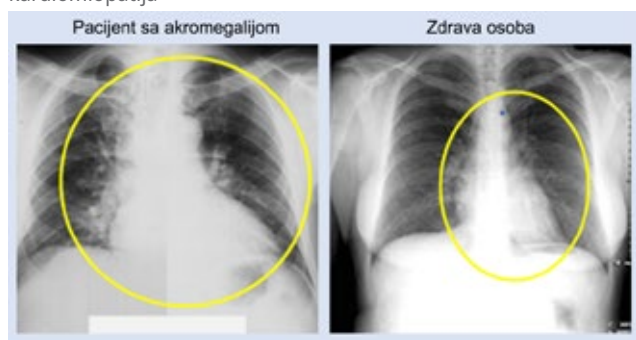
Slika 2. Komorbiditeti u akromegaliji



prisutni u skoro 70% pacijenata. Razlog za valvulopatiju su deponovanje mukopolisaharida i kolagena na zaliscima, oštećenje zalistaka i proširenje valvularnog prstena. Dužina trajanja akromegalije direktno utiče na težinu valvulopatije.

Aritmije u akromegaliji su posledice gubitka simultane kontrakcije srca, zbog izmene njegove arhitektonike. Često se dijagnostikuju ventrikularne ekstrasistole, atrijska fibrilacija, blok grane, produženje QT intervala, depresija ST

Slika 3. Veličina srca u odmakloj akromegaliji - akromegalična kardiomiopatija



Napomena: Lična arhiva autora.

segmenta. Oko 20% pacijenata ima indikacije za ugradnju vodiča srčanog ritma (*pace maker*).

Koronarna bolest „*per se*” nije karakteristika akromegalije i prospektivne studije ukazuju da nema rizika od koronarne bolesti tokom 5 godina praćenja ovih pacijenata. Sa druge strane, rezultati autopsija pokazuju da je kod 15% obolelih od akromegalije prisutna bolest koronarnih arterija. Međutim, novija istraživanja su potvrdila ubrzanu aterosklerozu u akromegaliji uslovljenu arterijskom hipertenzijom, hiperglikemijom, insulinskom rezistencijom i hipopituitarizmom¹⁴. Pored toga GH deluje direktno proaterogeno na endotel, sa produkcijom inflamatornih citokina i protrombotičnih medijatora. U skladu sa tim, akromegalija se smatra hroničnim „*low grade*” inflamatornim stanjem¹⁵. Faktori koji pospešuju koronarnu bolest u akromegaliji su trajanje i težina akromegalije, hipopituitarizam i zračenje hipofize. *Framingham score* studija je pokazala da će osoba sa

akromegalijom imati za 40% veći rizik od arterioskleroze u odnosu na opštu populaciju.

Osim promena na zaliscima, svi ostali poremećaji na srcu mogu biti reverzibilni tokom uspešnog lečenja akromegalije i remisije bolesti. Faktori predikcije reverzije poremećaja na srcu su kraće trajanje bolesti, rani tretman i starost pacijenta ispod 40 godina¹².

Metaboličke komplikacije

Metabolički poremećaji u akromegaliji se uglavnom odnose na poremećenu glikoznu toleranciju sa razvojem šećerne bolesti i na dislipidemiju. Hormon rasta deluje na metabolizam glukoze tako što antagonizuje dejstvo insulina i povećava insulinsku rezistenciju. Prisustvo šećerne bolesti u akromegaliji dvostruko ubrzava mortalitet tih pacijenata u odnosu na osobe sa akromegalijom, bez ove bolesti^{10, 11}. Prevalenca šećerne bolesti u akromegaliji se kreće od 16 do 56% pacijenata¹⁶. Studija sprovedena na 307 pacijenata pokazala je smanjenje glukozne tolerancije kod 6,2%, dok je u kombinaciji sa poremećajem glikemije našte, taj zbir iznosio 11%, a manifestna šećerna bolest je bila prisutna u 33%. Slične rezultate je pokazala i studija praćenja 3.200 osoba obolelih od akromegalije u kojoj je 28% imalo šećernu bolest. Efekti medikamentne terapije na glikoregulaciju su različiti, dok pegvisomant poboljšava toleranciju glukoze, somatostatinski analozi prve generacije su neutralni ili u manjem procentu pogoršavaju insulinsku senzitivnost. Pasireotid koji pripada somatostatinskim analogima druge generacije, pogoršava glikoznu toleranciju kod oko 70% lečenih¹⁷. Dislipidemija u akromegaliji se odnosi uglavnom na povećan nivo triglicerida i smanjen nivo HDL holesterola.

Respiratorne komplikacije

Poremećaji respiratornog sistema su najčešće zane-mareno prodrucje u toku lečenja akromegalije, iako smrtnost od njih iznosi oko 20%. Anatomske promene kostiju i mekih tkiva kraniofacijalne regije i grudnog koša su uzročnik ovih komplikacija. Za ove pacijente je karakteristična makroglosija, otok mekih tkiva ždrela, uvećanje mandibule i maksile, traheobronhomegalija, uvećanje volumena pluća, kifoskolioza i suženje velikih i malih disajnih puteva. Smanjenje pokretljivosti grudnog koša i kraći inspirijum rezultuju redukovanom disajnom funkcijom. Glavne respiratorne komplikacije u akromegaliji su SAS (*Sleep Apnea Syndrome*) i respiratorna insuficijencija. SAS se definiše kao ponavljanje epizoda apneje (prekid protoka vazduha za > 10 s) ili hipopneje (redukcija protoka vazduha za > 50% od normale). U etiologiji SAS učestvuje totalni ili parcijalni kolaps ždrela sa pratećom kratkotrajnom opstrukcijom gornjih respiratornih puteva (*Obstructive Sleep Apnea, OSA*) i/ili centralnom depresijom respiratorne funkcije (*Central Sleep Apnea*). Ovi pacijenti su često pospani tokom dana, somnolentni, imaju isprekidan san tokom noći, hrkanje tokom spavanja, jutarnje glavobolje^{12, 18}. Oko 40% pacijenata ima opstruktivnu SAS u momentu postavljanja dijagnoze akromegalije. SAS je

nezavisan faktor rizika za nastanak arterijske hipertenzije, koronarne bolesti, aritmija, dislipidemije i šećerne bolesti.

Koštano-zglobne komplikacije

U fiziološkim uslovima hormon rasta ima anabolički efekt na kost, direktno i preko lokalnog IGF-1. Zbog toga se očekuje, da u akromegaliji višak GH stimuliše osteoblastogenezu, diferencijaciju osteoblasta i njihovu funkciju, kao i akumulaciju koštanog matriksa. Međutim, rezultati studija o gustini kostiju (*Bone Mineral Density*, BMD) u akromegaliji su konflikti. Starije studije uglavnom prikazuju povećanu BMD u akromegaliji, dok novije ukazuju da je BMD u akromegaliji najčešće normalna, a da pacijenti imaju vertebralne frakture često klinički neme. Smatra se da je mikroarhitektura kosti u akromegaliji poremećena, što narušava kvalitet i čvrstinu kosti čineći je podložnom frakturama^{19, 20}.

Ipak veći problem i invaliditet obolelih od akromegalije nastaje kao posledica poremećaja strukture zglobova i njihove funkcije. Učestalost artropatije u akromegaliji je 40-70%. Ona podrazumeva degenerativnu bolest uzrokovanu hipertrofijom hrskavice i osteofitom unutar zgloba, sa redukcijom zglobnog prostora, deformacijom i ograničenjem pokreta zgloba. Nema korelacije između kliničkih i radiografskih znakova artropatije (slika 4 i slika 5). Radiografske promene se otkrivaju znatno ranije od kliničkih tegoba u zglobovima. Od početka akromegalije do simptoma artropatije prođe i do 10 godina. Prediktori razvoja akromegalične artropatije su ženski pol, veći indeks telesne mase, starija doba pacijenta i dužina trajanja bolesti, kao i viši nivo GH i IGF-1. U akromegaliji su uglavnom pogođeni veliki zglobovi kao što su ramena, kolena i kukovi, što onemogućava kretanje pacijenata. Ipak, artropatijom su zahvaćeni i manji zglobovi šaka i stopala, kao i zglobovi kičme. I pored remisije akromegalije, artropatija perzistira i vodi invaliditetu ovakvih pacijenata. Ona je degenerativna bolest zglobova, a ne inflamatorna. Rani stadijum artropatije u akromegaliji se odnosi na hipertrofiju hrskavice i proširenje zglobne pukotine, kao i hiperobilnost zgloba. Povećan nivo IGF-1 uzrokuje taloženje proteoglikana i glikozaminoglikana u hrskavici zgloba. Tada je još uvek moguće lečenjem zaustaviti dalje propadanje zgloba i vratiti njegovu funkciju. U srednjem stadijumu dolazi do ulceracija hrskavice i suženja zgloba, što vodi kasnom stadijumu artropatije u akromegaliji sa degenerativnim osteoartritisom²¹.

Onkogeneza u akromegaliji

Uloga osovine HGH/IGF-1 je poznata u nastanku benignih i malignih neoplazmi. Sve više studija ukazuje da su karcinomi vodeći faktor u povećanoj smrtnosti u akromegaliji²². Oko 30% obolelih od akromegalije ima benignu polinodoznu strumu. Nekontrolisana akromegalija može biti udružena sa nekim malignitetima, kao što su tumori kolona, štitaste žlezde, dojke i prostate. Zbog toga se kod ovih pacijenata rutinski radi skrining na karcinome navedenih organa. Kolonoskopiju treba sprovesti u momentu postavljanja dijagnoze akromegalije, češće ako IGF-1 ostaje stalno

povišen ili ako je abnormalna kolonoskopija ili postoji porodična istorija raka debelog creva.

Lečenje akromegalije

Ciljevi lečenja akromegalije su normalizacija IGF-1 za starosno doba, kontrola ili redukcija veličine adenoma hipofize, eliminacija ili smanjenje komorbiditeta i redukcija stope mortaliteta obolelih^{3, 23}. Biohemijska remisija podrazumeva i vrednost GH < 1 µg/L u slučajnom uzorku i GH < 0,4 µg/L u OGTT. Terapija akromegalije podrazumeva kombinaciju više modaliteta: operaciju tumora hipofize - somatotropinoma, koji luči hormon rasta, medikamentnu terapiju i radioterapiju (slika 6).

Slika 4. Artropatija zgloba kolena u akromegaliji



Napomena: Lična arhiva autora.

Faktori prognoze kliničkog toka i odgovora na terapiju akromegalije su: klinički, histološki, radiološki i receptorski²⁴. U kliničke prognostičke faktore spadaju: 1) godine starosti - u obrnutoj porporciji, kod mlađih je tumor hipofize invazivniji i bolest je agresivnijeg toka; 2) veličina tumora hipofize - u direktnoj korelaciji sa stepenom sekrecije GH i agresivnosti tumora; 3) pol - žene imaju veće i agresivnije tumore hipofize sa većom nivoom cirkulišućeg GH; 4) komorbiditeti - šećerna bolest, *sleep apnea* sindrom i srčana insuficijencija vode lošijem toku bolesti. Kada govorimo o

Slika 5. Artropatija zglobova kolena u akromegaliji



Napomena: Lična arhiva autora.

histološkim faktorima predikcije, poznato je da postoje dva histološka tipa somatotropinoma. Podela je napravljena na osnovu citoplazmatske distribucije imunoreaktivnog citokeratina na sitno („*sparsely granulated*“) i gusto granulirani („*densely granulated*“) tip tumora. Sitno granulirani tip se sreće kod mlađih pacijenata sa velikim invazivnim tumorom agresivnijeg toka, dok gusto granulirani tip poseduju stariji pacijenti sa manjim tumorom hipofize, blažeg toka bolesti²⁵. Reoperacija je 4 puta češća kod osoba sa sitno granuliranim somatotropinomom. Radiološki pokazatelji aktivnosti akromegalije i ishoda lečenja ukazuju da hiperintenzan T2 signal na MR imaju tumori agresivnijeg toka, dok hipointenzan T2 signal na MR implicira na klinički i histološki blažu formu tumora. Kvantifikacija somatostatinskih receptora (*Somatostatin Receptor Subtypes*, SSTR) u tkivu somatotropinoma određuje odgovor na somatostatinske analoge (*Somatostatin Receptor Ligand*, SRL). Terapija koja uključuje somatostatinske analoge prve generacije (SRL-fg) je efikasna u slučaju visoke ekspresije SSTR2, dok će odgovor na somatostatinske analoge druge generacije (SRL-sg) biti dobar kod veće ekspresije SSTR5¹⁸. Poseban pristup zahtevaju pacijentkinje sa akromegalijom u trudnoći²⁶. Kod njih je po uspostavljanju koncepcije potrebno isključiti medikamentnu terapiju akromegalije i pratiti kliničke znake (glavobolja, širina vidnog polja). Somatostatinski analozi su kontraindikovani u akromegaliji. Ako dođe do rasta tumora hipofize u trudnoći, primenjuju se dopaminski agonisti.

Hirurško lečenje akromegalije

Prva linija terapije akromegalije je operacija tumora hipofize koji sekretuje hormon rasta. Terapijski ishod operacije

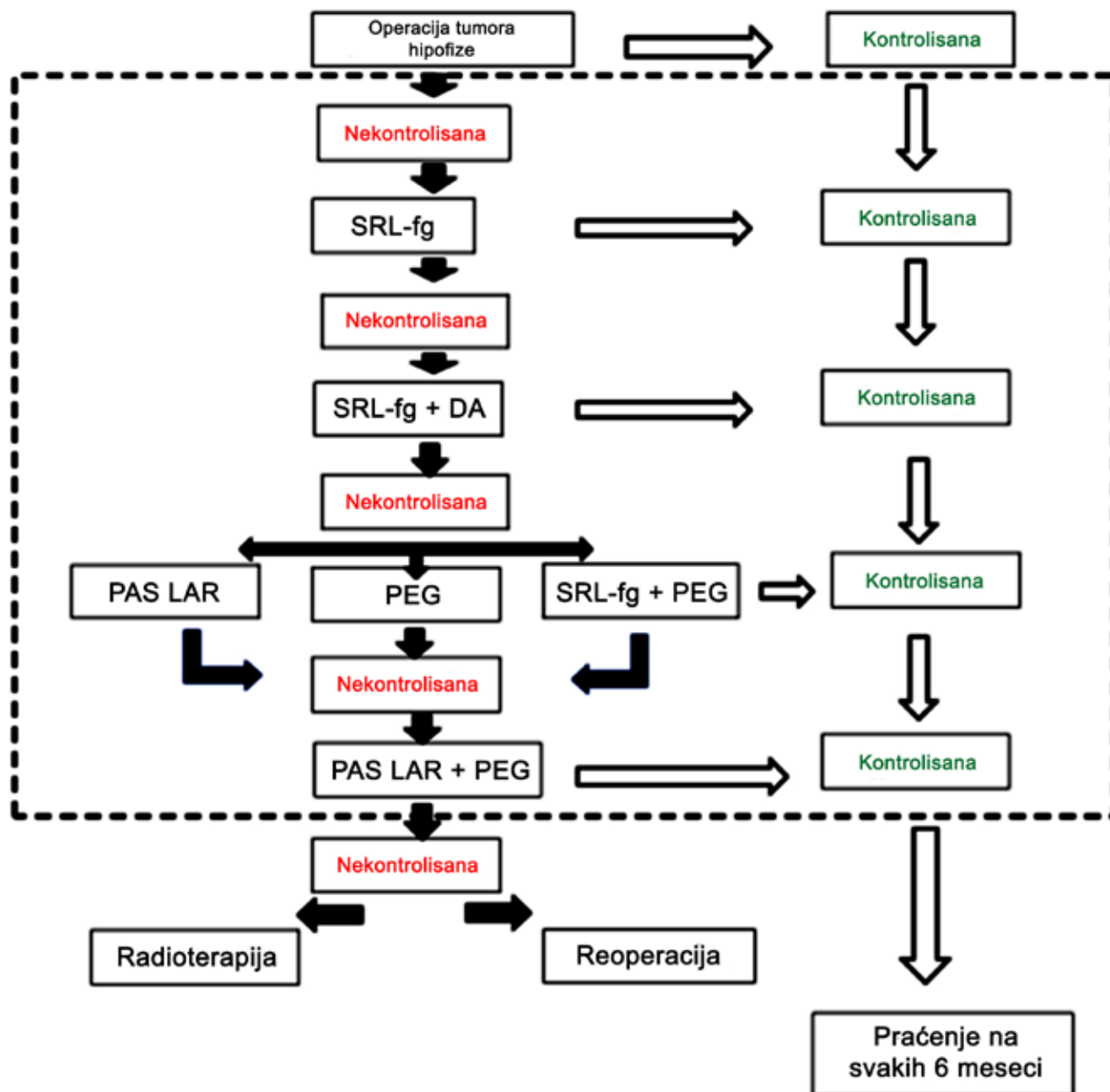
zavisí najviše od veštine neurohirurga, kao i od veličine odnosno propagacije tumora hipofize. Više od 90% somatotropnih tumora se operiše transfenoidalnim putem. Smatra se da je iskusan onaj neurohirurg, koji godišnje sprovede više od 200 transfenoidalnih operacija²⁷. Hirurška remisija akromegalije (IGF-1 normalan za starosno doba i koncentracija GH ili u OGTT < 1 µg/L, mereni 3 meseca nakon operacije) se postiže u 75-90% mikroadenoma i u 45-70% makroadenoma hipofize koji luče GH²¹. Jedan od parametara rane uspešnosti operacije somatotropinoma je nivo hormona rasta < 1,57 µg/L, uzet 48 sati posle operacije (senzitivnost 93% i specifičnost 86%)²⁸. U istoj studiji IGF-1 < 231% ULN je biohemijski prediktor rane uspešnosti operacije, uzet 7 dana posle operacije (senzitivnost 86% i specifičnost 93%). Odluka o reoperaciji se zasniva na aktivnosti bolesti, veličini i lokalizaciji tumorskog ostatka, kompromitovanja optičke hijazme i odgovora na medikamentnu terapiju. Remisija bolesti se postiže kod oko 50% pacijenata nakon druge operacije²⁹.

Medikamentno lečenje akromegalije

Medikamentna terapija predstavlja drugu liniju lečenja akromegalije³⁰. Ovo lečenje podrazumeva tri grupe lekova: 1) ligande somatostatinskih receptora (SRL) prve generacije (oktreotid LAR i lanreotid autogel) i druge generacije (pasireotid LAR); 2) dopaminske agoniste-DA (bromokriptin i kabergolin) i 3) antagoniste receptora za hormon rasta (pegvisomant).

Ligandi somatostatinskog receptora prve generacije (SRL-fg) predstavljaju prvu liniju medikamentne terapije. To su sintetski dugodelujući agonisti receptora somatostatina, sa visokim afinitetom za podtip 2 receptora (SSTR2) i manje za podtip 5 receptora somatostatina (SSTR5). U upotrebi su doze oktreotid LAR od 10 mg, 20 mg i 30 mg, primenjuje se na 28 dana kao intramuskularna injekcija. Lanreotid autogel je dostupan u dozi 60 mg, 90 mg i 120 mg, takođe se primenjuje na 28 dana, ali u formi supkutane injekcije. Nove preporuke savetuju maksimalnu startnu dozu ovih lekova (oktreotid LAR 30 mg i lanreotid autogel 120 mg) tokom prvih 6 meseci, pa po postizanju biohemijske kontrole bolesti, doza se može redukovati ili produžiti vremenski interval između dve doze - lanreotid autogel umesto na 28 dana, primeniti na 56 dana³¹. Prva kontrola GH i IGF-1 se obavlja 3 meseca nakon početka terapije sa SRL-fg. U slučaju da jedan od ovih lekova nije efikasan, savetuje se prelazak na drugi iz iste grupe. Ovi lekovi efikasno inhibiraju sintezu GH, kao i proliferaciju tumorskih somatotropnih ćelija, čime uzrokuju redukciju tumorske veličine³¹. Potpun biohemijski odgovor na SRL-fg se definiše nivoom GH < 1 µg/L i normalizacijom IGF-1 i on se postiže u oko 30 % slučajeva. Parcijalan odgovor označava redukciju GH i/ili IGF-1 za ≥ 50% od baznih vrednosti i postiže se kod oko polovine pacijenata³². Rezistencijalna SRL-fg karakteriše se padom GH i IGF-1 za < 50% od baznih vrednosti (20% pacijenata). Oko 65% pacijenata postigne redukciju veličine tumorskog ostatka za > 20% na terapiji sa SRL-fg i to se očekuje posle pola godine primene³³.

Slika 6. Algoritam lečenja akromegalije



Legenda: SRL-fg (Somatostatin analog, first-generation) - somatostatinski analog prve generacije; DA (Dopamine) - dopamin; PAS LAR (Pasireotide Long-acting Release) - pasireotid; PEG (Pegvisomant) - pegvisomant.

Neželjeni efekti SRL-fg su uglavnom vezani za gastrointestinalne tegobe (mučnina, abdominalni bol, nakupljanje mulja u žučnoj kesi, holecistitisa, dijareja, opstipacija, malapsorpcija, pogoršanje hepatograma). Holecistitisa se javlja kod oko 30% lečenih sa SRL-fg i to obično u toku prve dve godine terapije, retko zahteva holecistektomiju. Pogoršanje glikozne tolerancije je prisutno kod oko 30% pacijenata, dok su kod manje od 5% zabeleženi bradikardija, hipertenzija i anemija. Sa redukcijom doze leka, dolazi do povlačenja tegoba. Generalno uzevši, terapija sa SRL-fg ima dobar sigurnosni profil i dobro se toleriše.

Somatostatinski analozi prve generacije imaju indikaciju u sledećim situacijama:

- kada hirurškim lečenjem nije postignuta kontrola bolesti;
- kada se somatotropni tumor propagira široko u kavernozne sinuse, zbog čega operacija ne bi imala efekta;
- kada postoji izostanak efekta radioterapije, koji se ogleda tek posle 5-10 godina od sprovođenja tog tretmana.

Ligand somatostatinskog receptora druge generacije - pasireotid LAR (*Long-Acting Release*), predstavlja drugu liniju medikamentne terapije, kod pacijenata koji su parcijalno odgovorili na terapiju SRL-fg (slika 6). Pasireotid LAR je multireceptorski somatostatinski ligand sa većim afinitetom za podtipove somatostatinskih receptora prevashodno za SSTR5, manje za podtip SSTR2 u odnosu na oktreotid i lanreotid. Zbog većeg broja somatostatinskih receptora za koje

se vezuje, postiže se bolji klinički efekt, pasireotidom LAR, u poređenju sa SRL-fg. Istraživanja su potvrdila da se ovim lekom normalizuje IGF-1 kod 20% onih sa rezistencijom na SRL-fg^{34, 35}. Takođe, pokazuje veći antitumorski efekat od SRL-fg, redukuje veličinu tumora za 40 % u oko 80 % slučajeva. Pasireotid LAR je zbog toga i lek izbora kod pacijenata sa tumorskim ostatkom blizu optičke hijazme. Dostupan je u dozama 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg i 60 mg, primenjuje se u formi intramuskularne injekcije na 4 nedelje. Inicijalna doza je 40 mg, dok je 60 mg maksimalna doza ovog leka.

Pasireotid LAR se primenjuje u sledećim indikacijama:

- neuspešna terapija sa SRL-fg, uz postojanje ostatka tumora hipofize većeg promera;

- kod pacijenata mlađih od 40 godina kod kojih je nastupio rast tumorskog ostatka na terapiji

SRL-fg, nepodesan za reoperaciju (klinički agresivan tumor);

- u slučaju jakih glavobolja, koje nisu kupirane terapijom SRL-fg;

- kada nema odgovora/tolerancije na terapiju pegvisomantom.

Neželjeni efekti pasireotida LAR su slični onima koje imaju SRL-fg, osim što je pogoršanje glikoregulacije prisutno u oko 70% slučajeva³⁶. Zbog hiperglikemije se u oko 10% slučajeva ova terapija obustavlja. Nakon pojave manifestne šećerne bolesti, pacijenti se mogu lečiti pegvisomantom. Pasireotid LAR može da suprimuje sekreciju i drugih hormona adenohipofize, zbog čega se pacijenti prate u smislu hipopituitarizma.

Dopaminski agonisti (*Dopamine agonists*, DA) se primenjuju kao prva i druga linija medikamentne terapije, slika 1³⁰. DA se primenjuju kod blažih formi bolesti i kod pacijenata sa mešanim tumorom hipofize (mešani somatotropno/laktotropni tumori). Zbog peroralne primene i niže cene, DA su pogodni za primenu u kombinaciji sa drugim lekovima indikovanim za akromegaliju. Mehanizam dejstva DA u akromegaliji se ostvaruje preko tipa 2 dopaminskih receptora (*Dopamine 2 Receptor*, D2R) u tumoru - somatotropinomu. Srednja doza kabergolina je 2,5 mg/nedeljno u rangu (1-7 mg) i ona je 2-5 x veća od one koja se primenjuje u hiperprolaktinemiji. Kabergolin ispoljava veću efikasnost u postizanju remisije akromegalije (34%) u odnosu na bromokriptin (10%).

Dopaminski agonisti se koriste za lečenje akromegalije u sledećim indikacijama:

- kod pacijenata sa umerenom biohemijskom aktivnošću akromegalije (IGF-1 < 2,5 x iznad gornje granice normale za uzrast) i blagim simptomima bolesti. Najbolji efekat DA postiže u slučajevima kada je IGF-1 < 1,5 x iznad gornje granice normale za uzrast;

- kod mešanih somatotropno/laktotropnih adenoma hipofize pre operacije ili ako operacijom nije postignuta remisija bolesti;

- kod pacijenata koji su parcijalno odgovorili na SRL-fg, kao dodatak na tu terapiju.

Pegvisomant je pegilirani rekombinantni analog hormona rasta, koji deluje kao selektivni antagonist receptora za hormon rasta (*Growth Hormone Receptor*, GHR) i koristi se kao druga linija medikamente terapije akromegalije^{30, 37}. U nadmetanju sa GH, pegvisomant blokira vezivanje GH za svoj receptor i na taj način blokira njegovo dejstvo. Cilj lečenja pegvisomantom je normalizacija nivoa IGF-1. Obzirom da pegvisomant ne smanjuje koncentraciju GH, u praćenju efekata lečenja ove terapije koristi se samo IGF-1. Kliničke studije su pokazale normalizaciju IGF-1 na terapiji pegvisomantom u oko 65% slučajeva tokom 5 godina lečenja. Pegvisomant se primenjuje u ampulama od 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg i 30 mg kao supkutana injekcija jednom dnevno. Startna doza ovog leka je 10 mg/dan, a maksimalna 30 mg/dan³⁸. Terapijska doza pegvisomanta se individualno titrira, sa povećanjem ili smanjenjem za 5 mg dnevno do normalizacije IGF-1. Pegvisomant smanjuje nivo glukoze i glikoziliranog hemoglobina - HbA1c, čime se poboljšava glikoregulacija i time smanjenje doze insulina/oralnih hipoglikemika kod bolesnika koji se leče od šećerne bolesti u akromegaliji³⁹.

Indikacije za primenu pegvisomanta su:

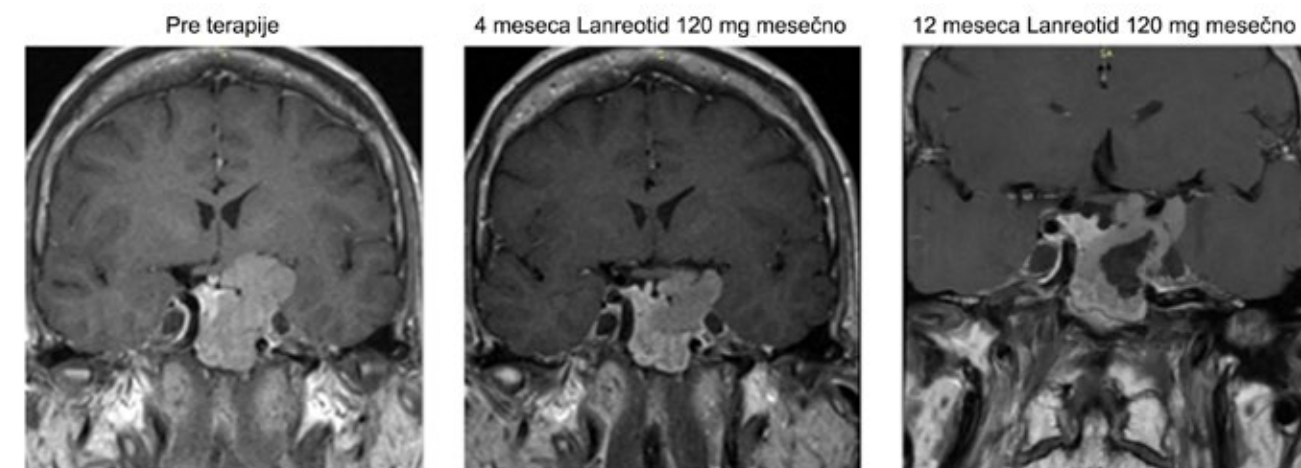
- u perzistentnoj akromegaliji kada terapija sa SRL-fg nije imala efekta, uz prisustvo malog/nevidljivog tumorskog resta;

- u perzistentnoj akromegaliji na terapiji sa SRL-fg i prisustvom šećerne bolesti;

- kod pacijenata koji su koristeći pasireotid LAR dobili šećernu bolest.

Pegvisomant se primenjuje u većoj dozi kod osoba ženskog pola, mlađih osoba, onih sa većom koncentracijom IGF-1, bolesnika sa šećernom bolešću, kod *sleep apnea* sindroma i kod gojaznih. Pegvisomant ima ulogu i na ekstrahepatična dejstva GH, zbog čega se primenjuje kod pacijenata koji su normalizovali IGF-1 nekim drugim medikamentom (SRL-fg). Kod takvih pacijenata male doze pegvisomanta, primenjene 1-2 puta nedeljno, smanjiće periferne edeme, glavobolje i zamor pacijenta, a na taj način poboljšati kvalitet života obolelih. Ovaj lek se primenjuje kod bolesnika sa familijarnom formom akromegalije (nosioci mutacije AIP). To su najčešće mlađe osobe sa progresivnim tokom bolesti, invazivnim hipofiznim tumorom i koje ne pokazuju odgovor na SRL. Neželjeni efekti terapije ovim lekom nisu zavisni od primenjene doze i obično su prolazni bez dodatne terapije. Pegvisomant je generalno bezbedan lek, dobro se podnosi uprkos tome da se primenjuje jednom dnevno kao supkutana injekcija. Mogući su sledeći neželjeni efekti ovog leka:

Slika 7. Efekat terapije Lanreotid (120 mg) kao prve linije terapije tokom 12 meseci



Napomena: Preuzeto iz Doknic et al. GH & IGF Res, 2024.

glavobolja, artralgiya, promene na koži na mestu injekcije - eritem, lipodistrofija ili lipohipertrofija, gastrointestinalni poremećaji i porast nivoa transaminaza. Pogoršanje hepatograma je reverzibilno, nakon redukcije doze ili obustave leka. Lek se ukida kada je nivo transaminaza 5 x veći od gornje granice normalnog opsega (0,5%). Pegvisomant nema efekta na redukciju veličine ostatka tumora hipofize, čak postoji mali rizik od njegovog povećanja (1-3%). Iz tog razloga se ova terapija ne preporučuje kada je tumorski ostatak većeg promera ili ako je lokalizovan na 3 mm od optičke hijazme. Bolju prognozu na terapiju pegvisomantom imaju pacijenti muškog pola, prethodno tretirani radioterapijom somatotropinom, sa polimorfizmom gena za receptor GH (odsustvo d3-GHR). Pacijenti sa AIP (FIPA sindrom) mutacijom i *McCune-Albright* sindromom, su rezistentni na SRL, pa je kod njih lek izbora pegvisomant⁴⁰. Efekt ovog leka je posebno blagotvoran kod kardioloških komplikacija u akromegaliji. Naime, nakon 18 meseci ove terapije dolazi do značajnog efekta u povećanju ejekcione frakcije i redukcije hipertrofije leve komore. Studije pokazuju da je godinu dana potrebno da se značajno redukuje kardiovaskularni rizik pacijenata sa akromegalijom na terapiji pegvisomantom.

Medikamentno lečenje može biti primenjeno i preoperativno, kao prva linija terapije (SRL-fg)⁴¹, slika 7. Ipak, nema čvrstih dokaza o opravdanosti preoperativnog medikamentnog tretmana. U sledećim situacijama medikamenti su prva linija terapije akromegalije:

- kada postoje kontraindikacije za hirurško lečenje;
- kada postoji srčana slabost, izražen otok mekih tkiva laringsa i *sleep apnea* sindrom, u cilju smanjenja anesteziološkog/operativnog rizika.

Kombinovana medikamentna primena je veoma čest način lečenja pacijenata sa akromegalijom, u svim slučajevima kada lečenje sa SRL-fg nije bilo efikasno. Dodatak kabergolina dotadašnjoj terapiji SRL-fg normalizuje IGF-1 kod polovine prethodno nekontrolisanih pacijenata⁴². Normalizacija IGF-1 se kreće od 34% kada se kabergolin primenjuje kao monoterapija do 68% u kombinaciji sa pegvisomantom.

Moguće je kombinovati SRL-fg sa pegvisomantom, kod bolesnika kojima monoterapija ovim lekovima nije uspostavila kontrolu bolesti⁴³. Ovom terapijom se postiže istovremeno normalizacija IGF-1 i redukcija veličine tumorskog ostatka. Primena SRL-fg u kombinaciji sa pegvisomantom, dozvoljava smanjenje doze ovih lekova pa samim tim i ukupnih troškova lečenja. Kao poslednja opcija u slučaju izostanka biohemijske kontrole i porasta tumorskog ostatka, primenjuje se kombinacija medikamenata pasireotid LAR i pegvisomanta^{17, 44}.

Od pre nekoliko godina odobrena je upotreba oralnih preparata somatostatinskih analoga, čija je efikasnost i bezbednost potvrđena kliničkim studijama, ali njihova rutinska primena još uvek nije zaživela. Takve forme lekova, će omogućiti za akromegaliju bolju komplijansu i rasterećenje od parenteralne primene medikamenata^{45, 46}.

Radioterapija

Radioterapija se primenjuje kao treća linija lečenja akromegalije, kod obolelih sa agresivnim tumorom hipofize rezistentnim na hirurški i medikamentni tretman^{30, 47}, slika 6. U pogledu efikasnosti i bezbednosti, stereotaksična radioterapija (*Stereotactic Radiotherapy*, SRT) ima prednost u odnosu na konvencionalnu radioterapiju, jer koristi visoke doze zračenja direktno u tumorsko tkivo, pošteđujući okolne zdrave strukture tkiva. Kontrola veličine tumora se postiže u preko 90% slučajeva, a biohemijska u oko 60%. Za pun efekat radioterapije potreban je vremenski period od 5 do 10 godina. Glavna komplikacija ove terapije je hipopituitarizam, koji se javlja kod 70% bolesnika. Kada je tumor lokalizovan blizu optičke hijazme, SRT se ne indikuje. Radioterapija se primenjuje u sledećim stanjima:

- kada nakon operacije somatotropnog tumora i primenjene medikamentne terapije (SRL-fg, DA, pegvisomant, SRL-sg), postoji ostatak tumora i aktivna bolest;
- ako medikamentna terapija nema efekta ili mora biti obustavljena zbog neželjenih efekata.

Kod preko 50% pacijenata sa akromegalijom, potrebno je sprovesti kombinaciju svih modaliteta lečenja akromegalije. Prema svakom pacijentu je potreban individualan pristup u odabiru terapije⁴⁸. Personalizovani tretman u akromegaliji se zasniva na poznavanju prognostičkih faktora, na

osnovu kojih se primenjuje odgovarajuća terapija individualno za svakog pacijenta⁴⁹. Adekvatna multimodalna terapija akromegalije omogućava remisiju bolesti kod skoro svih pacijenata.

Zaključak

U poslednje dve decenije značajno se podigla svest o prepoznavanju kliničkih znakova akromegalije, ranijeg postavljanja dijagnoze, komorbiditeta i pravovremenog lečenja. Novi medikamenti koji su u širokoj kliničkoj upotrebi u svetu i kod nas, ostavljaju malo prostora da akromegalija bude perzistentna bolest. Osim somatostatinskih analoga prve generacije (oktreotid, lanreotid), primena pasireotida i pegvisomanta je dala ogroman doprinos u lečenju obolelih. To je smanjilo stopu mortaliteta ovih pacijenata i približilo je onoj u opštoj populaciji. Oralni somatostatinski analozi će uskoro biti i rutinski primenjivani u kliničkoj praksi, pa se očekuje dalji pomak u tom smislu. Individualan pristup svakom pacijentu od strane multidisciplinarnog tima specijalista je ključ uspeha terapije akromegalije.

Abstract

During the past two decades, the discovery of new drugs in the treatment of acromegaly contributed to the remission of this disease in about 95% of patients. In addition to the availability of new drugs, recent years have also seen advances in surgical techniques in pituitary surgery. Newer drugs have contributed to a decrease in the use of radiotherapy for tumors that secrete growth hormone and a lower frequency of somatotropinoma reoperations. Raising awareness about this disease, early diagnosis and accompanying comorbidities, enabled timely treatment. All of this led to a reduction in the mortality rate of patients, to the level in the general population. In the treatment of acromegaly, a multidisciplinary approach is very important, in addition to endocrinologists and neurosurgeons, radiologists, pathologists and geneticists play an active role. The most common complications of acromegaly are: cardiovascular diseases, metabolic abnormalities such as diabetes and dyslipidemia, respiratory dysfunction, joint deformities, vertebral fractures and the appearance of tumors.

The diagnosis of acromegaly is based on the characteristic clinical picture of enlarged hands and feet, nose and ears, increased levels of IGF-I for age, insuppressibility of growth hormone (GH) in the glucose load test (OGTT), as well as imaging of the pituitary gland by magnetic resonance (MRI). Acromegaly therapy involves a combination of several modalities: surgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma, medical therapy and radiotherapy. Medical therapy includes three groups of drugs: 1) somatostatin receptor ligands (SRLs) of the first generation (octreotide LAR and lanreotide Autogel) and second generation (pasireotide LAR), 2) dopamine-DA agonists (bromocriptine and cabergoline) and 3) growth hormone receptor antagonists (pegvisomant).

The goal of writing this review paper is to point out the importance of timely diagnosis of acromegaly and adequate treatment of patients in order to reduce comorbidities, prolong life and improving their quality of life.

Keywords: acromegaly, pituitary tumor, first and second generation of somatostatin analogues, pegvisomant, cabergoline

Literatura

1. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev*. 2019; 1;40:268-332.
2. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006; 14;355:2558-73.
3. Bollerslev J, Heck A, Olarescu NC. Management of endocrine disease. Individualized Management of Acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2019; Aug;181(2):R57-R71.
4. Esposito D, Ragnarsson O, Granfeldt D, Marlow T, Johannsson G, Olsson DS. Decreasing mortality and changes in treatment patterns in patients with acromegaly from a nationwide study. *Eur J Endocrinol* 2018; 178 459-69.
5. Hoskuldssdottir GT, Fjalldal SB, Sigurjonsdottir HA. The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013. *Pituitary*. 2015 Dec;18(6):803-7.
6. Ghazi AA, Amirbaigloo A, Dezfooli AA, Saadat N, Ghazi S, Pourafkari M, et al. Ectopic acromegaly due to growth hormone releasing hormone. *Endocrine*. 2013; 43:293-302.
7. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5:20.
8. Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2018; 179:59-71.
9. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LØ, Laurberg P, Pedersen L, et al. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175:181-90.
10. Schilbach K, Gar C, Lechner A, Nicolay SS, Schwerdt L, Haenelt M, Dal J, et al. Determinants of the growth hormone nadir during oral glucose tolerance test in adults. *Eur J Endocrinol*. 2019.
11. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary*. 2017; 20:46-62.
12. Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, et al. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Apr 1;105(4):dgz096.
13. Sharma MD, Nguyen AV, Brown S, Robbins RJ. Cardiovascular Disease in Acromegaly. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2017; 13:64-7.
14. Sherin RPV, Vietor NO, Usman A, Hoang TD, Shakir MKM. Cardiovascular Disorders Associated With Acromegaly: an Update. *Endocr Pract*. 2024
15. Wolters TLC, Netea MG, Riksen NP, Hermus ARMM, Netea-Maier RT. Acromegaly, inflammation and cardiovascular disease: a review. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020.
16. Hannon AM, Thompson CJ, Sherlock M. Diabetes in Patients With Acromegaly. *Curr Diab Rep*. 2017 Feb;17(2):8.
17. Muhammad A, van der Lely AJ, Delhanty PJD, Dallenga AHG, Haitisma IK, Janssen JAMJL, et al. Efficacy and Safety of Switching to Pasireotide in Patients With Acromegaly Controlled With Pegvisomant and First-Generation Somatostatin Analogues (PAPE Study). *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Feb 1;103(2):586-95.
18. García-Álvarez M, Climent V. Sleep apnea and cardiovascular complications of the acromegaly. Response to the medical treatment. *Minerva Endocrinol*. 2019;44:159-68.
19. Mazziotti G, Lania AGA, Canalis E. Management of endocrine disease: Bone disorders associated with acromegaly: mechanisms and treatment. *Eur J Endocrinol*. 2019;181: R45-R56.
20. Bima C, Chiloiri S, Mormando M, Piacentini S, Braccaccia E, Giampietro A, et al. Understanding the effect of acromegaly on the human skeleton.. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2016.
21. Pelsma ICM, Kroon HM, van Trigt VR, Pereira AM, Kloppenburg M, Biermasz NR, et al. Clinical and radiographic assessment of peripheral joints in controlled acromegaly. *Pituitary*. 2022.
22. Chiloiri S, Giampietro A, Gagliardi I, Bondanelli M, Epifani V, Milardi D, et al. Systemic comorbidities of acromegaly in real-life experience: which difference among young and elderly patients? *Endocrine*. 2023 Apr;80(1):142-51.
23. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, et al. Acromegaly Consensus Group. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10:243-8.
24. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):3933-51.
25. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Sep;14(9):552-61.
26. Chanson P, Vialon M, Caron P. An update on clinical care for pregnant women with acromegaly. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019;14:85-96.
27. Shen M, Tang Y, Shou X, Wang M, Zhang Q, Qiao N, et al. Surgical Results and Predictors of Initial and Delayed Remission for Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas Using the 2010 Consensus Criteria in 162 Patients from a Single Center. *World Neurosurg*. 2018 Nov 27;S1878-8750(18)32738-4.
28. Buchfelder M, Schlaffer SM. The surgical treatment of acromegaly. *Pituitary*; 2017 20 76-83.
29. Antunes X, Ventura N, Camilo GB, Wildemberg LE, Guasti A, Pereira PJM, et al. Predictors of surgical outcome and early criteria of remission in acromegaly. *Endocrine*. 2018; 60:415-22.
30. Doknic M, Stojanovic M. The place of medical treatment of acromegaly in Serbia: current status. *Vojnosanitetski preglod* 2020.
31. Neggers SJ, Pronin V, Balcere I, Lee MK, Rozhinskaya L, Bronstein MD, et al. Lanreotide autogel 120 mg at extended dosing intervals in patients with acromegaly biochemically controlled with octreotide LAR: the LEAD study. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173:313-23.
32. Chin SO, Ku CR, Kim BJ, Kim SW, Park KH, Song KH, et al. Medical Treatment with Somatostatin Analogues in Acromegaly: Position Statement. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019;34:53-62.
33. Colao A, Auriemma RS, Lombardi G, Pivonello R. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Rev*. 2011;32:247-71.
34. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, et al. Pasireotide C2402 Study Group. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2:875-84.
35. Coopmans EC, Muhammad A, van der Lely AJ, Janssen JAMJL, Neggers SJMM. How to Position Pasireotide LAR Treatment in Acromegaly. *Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104:1978-88.
36. Giustina A, Biermasz N, Casanueva FF, Fleseriu M, Mortini P, Strasburger C, et al. Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. *Pituitary*. 2024 Feb;27(1):7-22.
37. Van der Lely AJ, Biller BMK, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R, et al. Long-Term Safety of Pegvisomant in Patients with Acromegaly: Comprehensive Review of 1288 Subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endo Metab* 2012; 97: 1589-97
38. Neggers SJ, Lely AJV. Pegvisomant for acromegaly: does it always work? *Arch Endocrinol Metab*. 2019; 63:318-9.
39. Buchfelder M, Van der Lely AJ, Biller BMK, Webb SM, Brue T, Strasburger CJ, Ghigo E, et al. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol*. 2018; 179:419-27.
40. Daly AF, Cano DA, Venegas-Moreno E, Petrossians P, Dios E, Castermans E, et al. AIP and MEN1 mutations and AIP immunohistochemistry in pituitary adenomas in a tertiary referral center. *Endocr Connect*. 2019 Apr;8(4):338-48.
41. Doknic M, Stojanovic M, Miljic D, Milicevic M. Medical treatment of acromegaly - When the tumor size matters: A narrative review. *Growth Horm IGF Res*. 2024 Oct;78:101608
42. Higham CE, Atkinson AB, Aylwin S, Bidlingmaier M, Drake WM, Lewis A, et al. Effective combination treatment with cabergoline and low-dose pegvisomant in active acromegaly: a prospective clinical trial. 2012; *J Clin Endocrinol Metab* 97:1187-93
43. Neggers SJ, Franck SE, de Rooij FW, Dallenga AH, Poubion RM, Feelders RA, et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):3644-52.
44. Fleseriu M, Hoffman AR, Katznelson L; AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology disease state clinical review: management of acromegaly patients: what is the role of preoperative medical therapy? *Endocr Pract*. 2015; 21:668-73.

45. Gadelha MR, Gordon MB, Doknic M, Mezősi E, Tóth M, Randeve H, et al. ACROBAT Edge: Safety and Efficacy of Switching Injected SRLs to Oral Paltusotine in Patients With Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Apr 13;108(5):e148-e159.
46. Gadelha MR, Casagrande A, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Snyder PJ, Guitelman MA, et al. Acromegaly Disease Control Maintained After Switching From Injected Somatostatin Receptor Ligands to Oral Paltusotine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Dec 18;110(1):228-37.
47. Ding D, Mehta GU, Patibandla MR, Lee CC, Liscak R, Kano H, et al. Stereotactic Radiosurgery for Acromegaly: An International Multicenter Retrospective Cohort Study. *Neurosurgery*. 2019;84:717-25.
48. Kasuki L, Wildemberg LE, Gadelha MR. Management of endocrine disease: Personalized medicine in the treatment of acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2018 Mar;178(3):R89-R100.
49. Bolanowski M, Adnan Z, Doknic M, Guk M, Hána V, Ilovayskaya I, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Feb 22;13:816426.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 03.11.2024.

Prihvaćeno: 18.11.2024.

Onlajn: 31. 12. 2024.